



Universitatea
Transilvania
din Braşov

ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Dan Alexandru CONSTANTIN

Evaluarea Eficacităţii şi Siguranţei Folosirii rTMS (Stimularea Magnetică Transcraniană Repetitivă) – O Problemă Emergentă de Sănătate Publică în Tulburările de Adaptare şi Depresive.

Evaluating the efficacy and safety of rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) - An Emerging Public Health Issue in Adjustment and Depressive Disorders.

REZUMAT

Conducător ştiinţific

Prof. dr. med. Liliana Marcela ROGOZEA

BRAŞOV, 2024

Cuprins

LISTĂ ABREVIERI	3
REZUMAT	4
INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI	6
CAPITOLUL 1 – PARTEA GENERALĂ	7
1.1 Sănătatea mintală – o problemă de sănătate publică	7
1.1.1 Introducere.....	7
1.1.2 Impactul tulburărilor mintale și bunăstarea populației	7
1.1.3 Intervenții de sănătate publică mintală	7
1.1.4 Politici referitoare la sănătatea publică mintală	8
1.1.5 Provocări în managementul sănătății publice mintale.....	8
1.2 Tulburările de adaptare și depresive - o problemă de sănătate publică	8
1.2.1 Epidemiologie.....	8
1.2.2 Accesul pacienților cu tulburare de adaptare și depresivă majoră la servicii medicale de specialitate și programele de prevenție.	9
1.2.3 Costurile asociate cu depresia și tulburările de adaptare	9
1.2.4 Impactul tulburărilor de adaptare și depresive asupra populației.....	9
1.2.5 Principii generale de tratament ale tulburărilor de adaptare și depresive	10
1.3 Stimularea magnetică transcraniană repetitivă în sănătatea publică.	10
1.3.1 Introducere.....	10
1.3.2 Principiile și mecanismele de acțiune ale stimulării magnetice transcraniene	11
1.3.3 rTMS în tratamentul Tulburării de Adaptare.....	11
1.3.4 rTMS în tratamentul Tulburării Depresive Majore	11
1.3.5 Siguranța și efectele adverse ale rTMS	12
1.3.6 Analiză cost-eficiența comparativă a terapiei rTMS cu tratamentele cu antidepressive și ECT.	12
1.3.7 Impactul public al promovării rTMS în media	12
1.3.8 Percepțiile și experiențele pacienților ce au fost supuși procedurilor de rTMS.....	12
1.3.9 Calificarea corespunzătoare a personalului medical pentru realizarea procedurilor de stimulare magnetică.....	13
1.3.10 Probleme de reglementare și etică	13
1.4 Concluzii ale Părții Generale	13
CAPITOLUL 2 – PARTEA PRACTICĂ.....	14
2.1 Scopul și obiectivele studiului.....	14
2.2 Metodologie generală	14
2.3 STUDIUL 1 – Evaluarea eficacității și siguranței stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă.	14
2.3.1 Introducere.....	14
2.3.2 Scopul și obiectivele studiului	14
2.3.3 Material și metode	15
2.3.4 Rezultatele studiului.....	16
2.3.5 Discuții	19
2.3.6 Concluzii	19
2.4 STUDIUL 2 – Evaluarea Eficacității și Siguranței Stimulării Magnetice Transcraniene Repetitive (rTMS) ca Tratament Adjuvant în Tulburarea Depresivă Majoră.....	21
2.4.1 Introducere.....	21
2.4.2 Scopul și obiectivele studiului	21
2.4.3 Material și metode	22
2.4.4 Rezultatele studiului.....	23
2.4.5 Discuții	26
2.4.6 Concluzii	26

2.5 STUDIUL 3 – Explorarea percepţiilor şi experienţelor pacienţilor trataţi cu rTMS pentru tulburare de adaptare şi tulburare depresivă majoră într-un ambulatoriu de specialitate privat din România	28
2.5.1 Introducere.....	28
2.5.2 Scopul şi obiectivele studiului	28
2.5.3 Material şi metode	29
2.5.4 Rezultate şi Discuţii	30
2.5.5 Concluzii	33

CAPITOLUL 3 – CONCLUZII FINALE, CONTRIBUŢII ORIGINALE, DISEMINAREA REZULTATELOR, DIRECŢII VIITOARE DE CERCETARE	35
3.1 INTEGRAREA STIMULĂRII MAGNETICE TRANSCRANIENE REPETITIVE RTMS ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂŢII PUBLICE.....	35
3.2 CONCLUZII FINALE	36
3.3 CONTRIBUŢII ORIGINALE	38
3.4 DISEMINAREA REZULTATELOR.....	38
3.5 DIRECŢII VIITOARE DE CERCETARE	39
BIBLIOGRAFIE	40
ANEXE	47
ANEXA 1 – LISTA PUBLICAŢIILOR	47
DECLARAŢIE DE AUTENTICITATE.....	48

LISTĂ ABREVIERI

Abreviere	Descriere
BADI	Terapia bazată pe internet
BMS	Terapia de tip corp-minte-spirit
BDNF	Factorul neurotrofic derivat din creier
CBT	Terapie cognitiv-comportamentală
CNAS	Casa Națională de Asigurări de Sănătate
DLFPC	Cortexul dorsolateral prefrontal
DLFPC-Drept	Cortexului dorsolateral prefrontal drept
DLFPC-Stâng	Cortexul dorsolateral prefrontal stâng
ECT	Terapia electro-convulsivantă
EMG	Electromiografie
FDA	Administrația pentru Alimente și Medicamente
HAM-A	Scala de Evaluare a Anxietății Hamilton cu 14 itemi
HDRS	Scala de Evaluare a Depresiei Hamilton cu 17 itemi
HF rTMS	Stimulare magnetică transcraniană cu frecvență mare
ICER	Raportul cost-eficacitate incrementală
IMAO	Inhibitori de monoamino-oxidaza
LF rTMS	Stimulare magnetică transcraniană cu frecvență mică
MEP	Potențial motor de acțiune
MT%	Pragul motor individual.
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OR	Odds ratio
PST	Terapia de rezolvare a problemelor
PTSD	Tulburarea de stres posttraumatică
QALYs	Ani de calitate a vieții ajustați
rTMS	Stimulare magnetică transcraniană repetitivă
SNRI	Inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină-norepinefrină
SSRI	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
SUA	Statele Unite ale Americii
tDCS	Stimulare electrică transcraniană directă
TMS	Stimulare magnetică transcraniană
VNS	Stimularea de nerv vag
YLDs	Ani petrecuți în dizabilitate

LISTĂ SIMBOLURI

Simbol	Descriere
χ^2	Testul Chi pătrat bivariat
β_i	coeficienților de regresie

REZUMAT

Introducere: Global, datorită prevalenței în creștere a tulburărilor de adaptare și depresive și a impactului asupra populației și a sistemelor de sănătate publică, aceste două afecțiuni reprezintă o problemă emergentă de sănătate publică. Pentru a reduce impactul acestor afecțiuni psihiatrice este nevoie de intervenții de sănătate publică care să vizeze prevenția, tratamentul bolilor și promovarea bunăstării mentale în rândul populației. Deși există numeroase intervenții terapeutice medicamentoase ce adresează aceste afecțiuni, o mare parte dintre pacienți sunt rezistenți sau prezintă efecte adverse în urma administrării lor. Astfel, noile tratamente somatice inovatoare precum Stimularea Magnetică Transcraniană Repetitivă (rTMS) ar putea juca un rol important atât în tratamentul pacienților cât și la nivelul politicilor de sănătate publică.

Obiective: Lucrarea de doctorat a avut ca scop examinarea posibilității integrării rTMS în strategiile de sănătate publică, abordând fezabilitatea acesteia ca opțiune de tratament, alternativă la terapiile farmacologice convenționale deja existente.

Materiale și metode: Teza de doctorat, a cuprins trei studii de cercetare separate, dintre care două au fost cantitative și unul calitativ. Studiile de cercetare au primit avizul comisiei de etică cu nr. 1.3 din data de 21/05/2018, emis de Comitetul de etică a cercetării științifice medicale a Facultății de Medicină a Universității Transilvania. Primul studiu cantitativ, de tip pilot, intervențional, ne-randomizat a explorat eficacitatea și siguranța rTMS în tratamentul pacienților cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă pe un lot de 60 pacienți. În al doilea studiu, accentul a fost pus pe rTMS ca terapie adjuvantă pentru pacienții cu tulburare depresivă majoră. A fost realizat un studiu de tip pilot, intervențional, ne-randomizat pe un eșantion de 40 pacienți, care compară rezultatele terapeutice ale tratamentelor farmacologice standard cu cele augmentate cu rTMS precum și siguranța administrării stimulării magnetice. Al treilea studiu calitativ, a utilizat interviul semi-structurat pentru evaluarea percepțiilor și experiențelor pacienților tratați cu rTMS pentru tulburare de adaptare și depresivă majoră pe un lot de 20 pacienți. Rezultatele primelor două studii au fost analizate statistic utilizând softul IBM SPSS versiunea 26.0, iar rezultatele celui de-al treilea studiu au fost analizate utilizând softul NVivo versiunea 14.

Rezultate: Rezultatele primului studiu au arătat că rTMS este o metodă eficientă în tratamentul pacienților cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă, mai ales atunci când nu este asociată cu tratament farmacologic concomitent. Terapia a fost sigură și bine tolerată de către pacienți, astfel studiul oferă suficiente argumente pentru potențialul utilizării rTMS în cadrul politicilor de sănătate publică mintală ce vizează tulburarea de adaptare. Studiul al doilea a evidențiat lipsa eficacității rTMS ca și tratament adjuvant pentru tulburarea depresivă majoră contrar informațiilor existente în literatura de specialitate. Deși în grupul de pacienți tratați concomitent cu rTMS și medicație psihotropă, rata de remisie a fost cea mai mică, se observă totuși că scăderea simptomatologiei pe scalele de anxietate și depresie au fost semnificative statistic. Aceste descoperiri sunt importante și subliniază faptul că specialiștii în domeniul sănătății publice, trebuie să fie precauți și să aloce fonduri pentru cercetarea acestei metode înainte de a fi adoptată o utilizare a acesteia pe scară largă. Rezultatele interviurilor semi-structurate din studiul al treilea au dezvăluit că pacienții au o percepție pozitivă asupra experienței lor și au indicat că sănătatea lor mintală s-a îmbunătățit și majoritatea dintre ei preferă rTMS în locul opțiunilor farmacologice datorită efectelor secundare reduse. Totuși, au fost notate provocări, cum ar fi frecvența sesiunilor de tratament și alte bariere potențiale, împreună cu adoptarea pe scară largă a rTMS. Rezultatele tezei au arătat că adoptarea rTMS într-un context mai larg în cadrul ambulatoriului de specialitate oferă suficiente argumente pentru potențialul de transformare a tratamentului tulburărilor mintale în cadrul sănătății publice prin continuarea și standardizarea aplicării rTMS. De asemenea, abordarea factorilor sociali și îmbunătățirea accesului la rTMS pot constitui o modalitate eficientă și eficace de a face din aceasta o opțiune de tratament standard pentru pacienții cu tulburări mintale la scară globală

Discuții: Lucrarea de față oferă o investigație cuprinzătoare privind eficacitatea și siguranța rTMS, precum și explorarea percepției și experiențelor pacienților ce au fost tratați cu stimulare magnetică în cadrul a trei studii, care oferă perspective semnificative asupra potențialului rTMS pentru tratamentul

tulburării depresive majore şi a tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios depresivă. În toate cele trei studii, rTMS a demonstrat un răspuns în ameliorarea simptomelor pacienţilor care fie nu au răspuns complet la tratamentele farmacologice convenţionale, fie au căutat o opţiune non-farmacologică datorită efectelor secundare reduse, în special într-un mod non-invaziv, în special în cazurile în care a existat o oarecare rezistenţă din partea pacientului în tratamentul acestor afecţiuni. Adăugarea şi adoptarea rTMS în tratamentul pacienţilor a îmbunătăţit semnificativ statistic simptomatologia anxioasă şi depresivă, şi a demonstrat o probabilitate mai mare de obţinere a remisiei tulburării de adaptare în cazul în care aceasta nu a fost combinată cu tratament farmacologic psihotrop. Acest lucru indică faptul că rTMS poate umple un gol critic în scenariul actual de tratament al sănătăţii mintale. Profilul de siguranţă al rTMS, marcat de efecte secundare minore şi tranzitorii, susţine pe deplin adaptabilitatea sa ca modalitate de tratament standard, cu potenţialul de a îmbunătăţi aderenţa şi satisfacţia pacienţilor. Perspectivile calitative, care au fost unul dintre principalele aspecte ale tezei de doctorat, despre experienţele pacienţilor şi percepţia lor, oferă informaţii despre importanţa luării în considerare a opiniilor pacienţilor în adoptarea oricărei noi tehnologii. Aprecierea adunată din punctele de vedere ale participanţilor despre rTMS datorită non-invazivităţii sale şi absenţa efectelor secundare, care sunt de obicei asociate cu tratamentele farmacologice, oferă suport că rTMS este un tratament posibil pentru tulburările mintale alături de tratamentele convenţionale. Totuşi, au fost notate unele provocări de către participanţii la studiul calitativ, legate în principal de probleme logistice sau de neacoperirea în pachetul standard de către CNAS. Pe măsură ce tratamentul sănătăţii mintale evoluează, rTMS se distinge ca o metodă promiţătoare, aliniată cu obiectivele de sănătate publică pentru a îmbunătăţi eficacitatea, siguranţa şi acceptabilitatea intervenţiilor de sănătate mintală, care în cele din urmă rezultă în reducerea poverii globale a tulburărilor de sănătate mintală.

Concluzii: Rezultatele combinate din toate cele trei studii ale tezei de doctorat arată că rTMS are un potenţial semnificativ ca tratament eficient şi sigur pentru tulburarea de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă. În ceea ce priveşte tulburarea depresivă majoră, lipsa eficacităţii rTMS în grupul de participanţi ce a primit tratament combinat, evidenţiază faptul că este nevoie de mai multe studii de cercetare pentru a standardiza parametrii de stimulare optimi ce ar putea conduce la o eficacitate crescută a rTMS. Integrarea rTMS în practicile standard de îngrijire a sănătăţii mintale poate duce la progrese substanţiale în strategiile de sănătate publică menite să combată tulburările de sănătate mintală. Oferind o opţiune de tratament non-invazivă cu efecte secundare minime sau inexistente, rTMS abordează bariere majore în aderenţa şi satisfacţia tratamentului, îmbunătăţind potenţial rezultatele pacienţilor şi reducând povara generală asupra sistemului de sănătate. Capacitatea rTMS de a servi atât ca tratament independent, cât şi ca tratament adjuvant îmbogăţeşte arsenalul terapeutic disponibil clinicienilor, fiind deosebit de benefic pentru pacienţii care sunt rezistenţi sau care prezintă reacţii adverse la abordările farmacologice tradiţionale. Per ansamblu, extinderea aplicaţiilor rTMS în cadrul setărilor clinice ar putea îmbunătăţi semnificativ accesibilitatea şi calitatea îngrijirii sănătăţii mintale. Aceasta oferă aliniere cu obiectivele mai largi de sănătate publică pentru atenuarea impactului pe care sănătatea mintală îl are asupra societăţii într-un context global.

Rezultatele de cercetare au fost diseminate prin intermediul a două articole ISI şi un articol BDI conform condiţiilor contractuale din anul de înmatriculare 2016.

INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Tulburările mintale prezintă un interes deosebit pentru specialiștii în sănătate publică, interes care a crescut semnificativ încă din anul 2016, odată cu încurajarea dezvoltării abordărilor de sănătate publică orientate spre populație. Această evoluție coincide cu recunoașterea necesității de a trata sănătatea mentală la paritate cu sănătatea fizică, ceea ce a amplificat atenția acordată acestei sfere. (Campion, 2018; Mental Health Foundation, 2016). Global, prevalența tulburărilor mintale este în creștere, afectând 13,04% din populația generală și 11,89% din populația României, ceea ce subliniază importanța lor în contextul sănătății publice (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2019). Tulburarea depresivă majoră este o afecțiune psihiatrică severă, fiind considerată una dintre principalele cauze de dizabilitate la nivel mondial (James et al., 2018). De asemenea, tulburarea de adaptare este responsabilă pentru dizabilități semnificative și rate crescute de suicid, fiind frecvent întâlnită în serviciile de urgență, ceea ce pune presiune pe sistemele de sănătate (American Psychiatric Association, 2013).

Studiul prezent abordează două condiții de sănătate mintală care reprezintă probleme emergente de sănătate publică atât la nivel global, cât și național, având un impact negativ semnificativ asupra populației. Acest impact este amplificat de insuficiența rețelilor de suport, a politicilor de sănătate mintală adecvate, a intervențiilor și a inițiativelor de promovare a bunăstării mentale. În contextul evoluției tehnologice rapide și al ineficienței frecvente a tratamentelor tradiționale, care adesea prezintă reacții adverse semnificative, există un interes crescând pentru explorarea tratamentelor noi. Aceste tratamente noi includ intervenții somatice non-invazive, eficiente și sigure, precum stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS), stimularea electrică transcraniană directă (TDCS) și stimularea nervului vag (VNS).

Lucrarea conține două studii de tip pilot, prospective, longitudinale, intervenționale ne-randomizate ce au ca obiectiv evaluarea eficacității și siguranței rTMS în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă, al tulburării depresive majore și o cercetare calitativă. Cercetarea calitativă are ca obiectiv explorarea percepțiilor și experiențelor pacienților ce au fost tratați cu rTMS, în ambulatoriul de specialitate din România pentru cele două afecțiuni, poziționând această intervenție în contextul mai larg al preocupărilor de sănătate publică. Această cercetare apare din necesitatea crescândă de a aborda tulburările de sănătate mintală, care constituie o povară semnificativă asupra sistemelor de sănătate la nivel global, și de a evalua noi intervenții terapeutice care promit efecte secundare mai reduse și sunt non-invazive comparativ cu tratamentele tradiționale.

Teza de doctorat furnizează o bază solidă de dovezi pentru utilizarea rTMS în tulburarea de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă și cea depresivă majoră, adresând un gol semnificativ din literatură și oferind o îndrumare pentru clinicieni, pentru persoanele responsabile cu dezvoltarea politicilor de sănătate. Prin prezentarea beneficiilor și limitărilor utilizării rTMS, cercetarea de față își propune să contribuie la dezvoltarea unor servicii de sănătate mintală mai eficiente, accesibile și centrate pe pacient. Datele furnizate în lucrare pot fi utilizate de către clinicienii din ambulatoriile de specialitate din România sau alte țări, oferind date concrete despre viabilitatea rTMS în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios depresivă și a tulburării depresive majore.

CAPITOLUL 1 – PARTEA GENERALĂ

1.1 Sănătatea mintală – o problemă de sănătate publică

1.1.1 Introducere

În prezent sănătatea publică mintală ocupă un rol foarte important în societatea noastră, datorită nevoi de abordări ce au în vedere populația, precum și de interesul în obținerea unei parități între sănătatea fizică și mentală (Mental Health Foundation, 2016). Sănătatea mentală conform OMS este o stare de bine, în care individul este conștient de propriile abilități, poate face față stresului normal al vieții, poate lucra productiv și este capabil să-si aducă propria contribuție în comunitate (WHO, 2022). Aceasta reprezintă un aspect cheie în viața oamenilor fiind necesară pentru dezvoltarea economică și socială. Conceptul este direct corelat cu calitatea vieții și starea de bine (OECD, 2015).

Sănătatea publică mintală are ca scop promovarea bunăstării mentale, tratamentul, prevenția tulburărilor mintale și al impactului asociat acestora, în populația generală și specifică (pacienți ce suferă deja de boli mintale). Aceste intervenții pot avea ca rezultate o gama largă de efecte asupra populației și pot fi asociate inclusiv cu economii financiare pe termen scurt și lung. Deși aceste intervenții există puțini indivizi beneficiază cu adevărat de ele, atât în țările cu venituri ridicate cât și în țările cu venituri mici.

1.1.2 Impactul tulburărilor mintale și bunăstarea populației

Global, povara cauzată de tulburările mintale și auto-vătămare, este măsurată în ani trăiți în dizabilitate și reprezintă un procent de 14,59%, iar la nivel național de 12,05 (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2019). Prevalența mare a afecțiunilor psihiatrice, recăderilor ce apar pe parcursul vieții cauzează efecte directe ce produc un impact major atât la nivelul populației cât și a sistemelor de sănătate publică. Impactul cauzat de prevalența crescută și deficiențele identificate în politicile de sănătate publică, poate fi redus prin implementarea de intervenții eficiente de sănătate publică, care să vizeze atât prevenția, tratamentul eficient al afecțiunilor psihiatrice, cât și promovarea bunăstării mentale în rândul populației.

1.1.3 Intervenții de sănătate publică mintală

Există o serie de intervenții eficiente de sănătate publică, cum ar fi tratamentul eficient al afecțiunilor psihice, prevenția acestora și promovarea bunăstării mentale în rândul populației. Odată implementate aceste intervenții pot reduce semnificativ costurile corelate cu aceste boli, precum și reducerea impactului asociat lor asupra populației (Campion et al., 2012). Intervențiile pot fi primare, secundare și terțiare, acestea putând fi implementate la nivelul populației de către medicii de familie, medicii specialiști din ambulatoriile de specialitate, spitale precum și de către specialiștii din sănătate publică. Promovarea bunăstării mentale implică de asemenea intervenții pe trei niveluri. Promovarea primară presupune promovarea factorilor ce contribuie la păstrarea bunăstării mentale a populației cum ar fi: activitatea fizică, educația, ocuparea forței de muncă, o locuință adecvată și activitățile semnificative. Intervențiile secundare de promovare se adresează persoanelor cu o bunăstare mentală scăzută, iar cele terțiare se adresează persoanelor ce prezintă o bunăstare scăzută pe termen lung (Campion, 2018; Campion et al., 2012).

1.1.4 Politici referitoare la sănătatea publică mintală

Conştientizarea impactului în creştere afecţiunilor psihiatrice asupra populaţiei şi a sistemelor de sănătate publică, concomitent cu interesul crescut manifestat de specialiştii în sănătatea publică mintală a condus la crearea politicilor de sănătate mintală. Multe dintre aceste politici, adoptă o abordare publică a sănătăţii. Un exemplu, este reprezentat de strategia naţională de sănătate mintală din Marea Britanie, realizată în anul 2011, ce include prevenţia afecţiunilor psihiatrice şi promovarea bunăstării mentale (HMG, 2011). În mod similar, OMS (2013), Naţiunile Unite (2016) şi administraţia Biden au implementat unele dintre cele mai importante strategii de sănătate publică mintală (NBCC, 2023; UN, 2016; WHO, 2013).

1.1.5 Provocări în managementul sănătăţii publice mintale

Multe ţări încă nu au o politică de sănătate mintală (WHO, 2015), iar chiar şi atunci când există astfel de politici, acestea nu sunt implementate la scara necesară. Lipsa politicilor sanitare, sau implementarea lor defectuoasă, fac ca intervenţiile specifice descrise mai sus, să nu poată fi puse în practică, astfel impactul bolilor mintale asupra populaţiei este în continuă creştere. Un alt motiv pentru lipsa de implementare a intervenţiilor poate include lipsa resurselor financiare, umane şi a serviciilor de sănătate mintală (WHO, 2015).

1.2 Tulburările de adaptare şi depresive - o problemă de sănătate publică

1.2.1 Epidemiologie

1.2.1.1 Prevalenţa tulburărilor de adaptare şi depresive majore

Global, prevalenţa tulburărilor mintale este de 13,04% afectând un număr de 970.070.243,21 oameni, iar la nivel naţional prevalenţa este de 11,89%, afectând un total de 2.197.434,97 oameni. Impactul acestor tulburări mintale asupra sănătăţii mentale a populaţiei este foarte mare, astfel la nivel global 14,59% din pacienţi afectaţi de aceste boli prezintă dizabilitate marcată, comparativ cu România unde 12,05% din pacienţii cu afecţiuni psihiatrice prezintă dizabilitate (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2019).

Prevalenţa tulburărilor de adaptare variază foarte mult din cauza mai multor factori cum ar fi: populaţia studiată, modul de procesare al eşantioanelor studiate, diversitatea instrumentelor şi a criteriilor clare de diagnostic (O'Donnell et al., 2019). În studiile bazate pe populaţia generală prevalenţa tulburării de adaptare este de aproximativ 1% din cauza limitărilor metodelor de diagnostic utilizate. (Gradus, 2017) Studii mai recente ce folosesc metode de diagnostic mai noi au arătat o prevalenţă de 2% în populaţia generală. (Glaesmer et al., 2015) În anumite populaţii specifice prevalenţa este mult mai mare, spre exemplu în populaţia celor care nu au loc de muncă 27% (Perkonig et al., 2018) sau în populaţia reprezentată de persoanele aflate în doliu prelungit 18% (Killikelly et al., 2019).

Tulburarea depresivă majoră este considerată una dintre principalele cauze de dizabilitate la nivel mondial şi o afecţiune psihiatrică severă (James et al., 2018). La nivel global aproximativ 2,49% din populaţie suferă de tulburare depresivă majoră, afectând peste 185 milioane de oameni, iar la nivel naţional 2,12%, peste 391 mii de oameni din populaţia totală a ţării este diagnosticată cu tulburare depresivă majoră (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2019). Dintre cei suferinzi un procent foarte mare prezintă risc crescut de mortalitate şi comportament suicidal (Briley & Lépine, 2011; Institute of Health Metrics and Evaluation, 2023). Faptul că este una dintre cele mai răspândite boli psihiatrice severe la nivel

mondial ce produce dizabilitate sau suicid în rândul populației general fac din această afecțiune problemă emergentă de sănătate publică (Yiru Fang, 2019).

1.2.1.2 Factorii de risc si cauzele tulburărilor de adaptare și depresive

Factorii de risc ce cauzează în principal tulburările de adaptare sunt reprezentați în general de factorii de mediu. Persoanele aflate în situații de viață dificile sunt de regulă supuși unui număr mult mai crescut de factori de stres (American Psychiatric Association, 2013). Astfel persoanele care nu au capacitatea de a se adapta la acești factori de stres din viața lor, au un risc crescut de a dezvolta această afecțiune. În ceea ce privește tulburarea depresivă majoră factorii de risc cei mai importanți sunt reprezentați de factori demografici. Printre aceștia se numără vârsta, venitul, statusul marital, rasa, sexul, temperamentul, factorii de mediu, fiziologici si genetici (American Psychiatric Association, 2013; Hasin et al., 2018).

1.2.2 Accesul pacienților cu tulburare de adaptare și depresivă majoră la servicii medicale de specialitate și programele de prevenție.

Sistemul de sănătate din România este un model de asigurare bazată pe sănătate socială, în care statul joacă un rol important. Acesta permite persoanelor să acceseze un pachet complet de servicii de sănătate dacă sunt asigurați sau un pachet minim de servicii dacă persoanele nu sunt asigurate. Serviciile de sănătate sunt disponibile în 41 de regiuni ale țării precum și în capitala țării conform normelor stabilite la nivel național. Fiecare Casă Județeană de Asigurări de Sănătate încheie contracte cu furnizori de servicii medicale (spitale, medicina primară de familie, medici specialiști din ambulatoriul de specialitate, servicii paraclinice, îngrijiri la domiciliu etc.) la nivel local (European Observatory on Health Systems; 2023). Adițional furnizorii de servicii medicale pot fi plătiți de Ministerul Sănătății prin diversele programe naționale de sănătate (European Observatory on Health Systems; 2023).

1.2.3 Costurile asociate cu depresia și tulburările de adaptare

În funcție de prevalență și de gradul de dezvoltare a sistemelor din diferite țări costul mediu per pacient anual pentru tratamentul depresiei diferă de la o țară la alta. Spania, conform studiului realizat de Vieta are o prevalență de 4,75% și un cost public de 3.255 euro/pacient/an (Vieta et al., 2021). În anul 2021 costul mediu per pacient a fost de 3.400 euro/pacient/an (Salvador-Carulla et al., 2011; Vieta et al., 2021). La nivel de Europa de Est și Centrală nu avem multe studii referitoare la aceste costuri, iar dezvoltarea sistemelor de sănătate este inefficientă (Krupchanka & Winkler, 2016). Pentru a evalua costul depresiei pentru sistemul de sănătate public din Romania, trebuie să luăm în considerare suma costurilor directe (costul resurselor utilizate pentru tratamentul bolii) și costurile indirecte (numărul de resurse pierdute din cauza afecțiunii ce pot fi atribuite diagnosticului), ajungând la un total de 5553 euro/an (Iordache et al., 2023).

1.2.4 Impactul tulburărilor de adaptare si depresive asupra populației

Impactul economic profund al tulburărilor de adaptare și depresive subliniază necesitatea unor intervenții de tratament eficiente și accesibile în contextul sănătății publice. Reducerea costurilor, atât directe cât și indirecte, prin implementarea unor strategii de tratament eficiente poate avea un efect semnificativ asupra bugetelor alocate sănătății și asupra bunăstării generale a populației. Investițiile în programe de sănătate mintală care promovează accesul la tratamente validate și eficiente, cum ar fi terapiile psihologice, medicația adecvată și terapiile de suport, pot

conduce la o îmbunătăţire generală a sănătăţii mentale la nivel comunitar. Aceste tratamente nu doar că ajută la ameliorarea simptomelor individuale, dar pot reduce şi incidenţa cazurilor severe care necesită intervenţii costisitoare, cum ar fi spitalizările de lungă durată sau utilizarea frecventă a serviciilor de urgenţă. În plus, adoptarea unor noi tehnologii şi metode de tratament inovative, cum ar fi rTMS, reprezintă un pas important în diversificarea opţiunilor de tratament şi în creşterea ratei de răspuns la tratamentele pentru tulburările de adaptare şi depresive. Pentru implementarea acestei metode terapeutice este nevoie de o analiză actuală a principalelor intervenţii terapeutice utilizate de clinicieni, precum şi de identificarea limitărilor acestora.

1.2.5 Principii generale de tratament ale tulburărilor de adaptare si depresive

1.2.5.1 Tratamentul tulburării de adaptare

În literatura de specialitate nu se găsesc foarte multe date referitoare la tratamentul tulburării de adaptare (D. Constantin, Dinu, et al., 2020). Din datele identificate putem spune că cele mai uzuale intervenţii terapeutice utilizate sunt cele farmacologice, psihologice şi mai recent cele somatice cum ar fi rTMS (D. Constantin, Cioriceanu, et al., 2020; Lefaucheur et al., 2020).

1.2.5.2 Tratamentul tulburării depresive majore

Tratamentul tulburării depresive majore poate fi realizat prin intervenţii farmacologice, psihologice şi somatice. În funcţie de severitatea episodului depresiv se pot utiliza una sau mai multe intervenţii pentru a obţine răspuns clinic sau remisia episodului depresiv (D. Constantin, Cioriceanu, et al., 2020; Lefaucheur et al., 2020; NICE, 2020; VA/DoD Clinical Practice Guideline., 2022).

1.2.5.3 Integrarea rTMS în tratamentul tulburărilor de adaptare şi depresive: o nouă perspectivă în sănătatea publică

Integrarea şi explorarea tehnologiilor emergente precum rTMS în managementul tulburărilor mintale, reprezintă un pas înainte semnificativ în îmbunătăţirea răspunsului terapeutic la tratamentele convenţionale. În contextul în care opţiunile tradiţionale, reprezentate de tratamentul farmacologic şi psihologic, nu reuşesc să ofere soluţii eficiente pentru toţi pacienţii, rTMS oferă o alternativă promiţătoare. rTMS este o metoda terapeutică inovatoare, non-invazivă ce este utilizată cu succes în practica clinică din mai multe ţări ale lumii şi are aplicaţii numeroase atât în psihiatrie precum şi în alte domenii ale medicinei. Aceasta metodă de tratament precum şi aplicaţiile terapeutice în tulburarea de adaptare şi depresivă majoră sunt prezentate pe larg în capitolul 1.3 al tezei de doctorat.

1.3 Stimularea magnetică transcraniană repetitivă în sănătatea publică.

1.3.1 Introducere

În ultimele decenii cercetătorii au beneficiat de tehnici avansate pentru stimularea non-invazivă a creierului la oameni. Stimularea magnetică transcraniană este una din metodele utilizată pentru a livra stimuli electrici prin scalp la oameni conştienţi. În general stimularea cu un singur puls este folosită pentru explorarea funcţiilor creierului, pe când stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) este utilizată pentru a induce modificări în activitatea cerebrală ce ţin şi după perioada de stimulare. Stimulul non-invaziv TMS aplicat în cortexul motor produce

o mişcare a musculaturii vizate, evocând un potenţial motor de acţiune (MEP) la electromiografie (EMG) (Klomjai et al., 2015). rTMS a fost găsită ca fiind eficientă pentru tratamentul non-invaziv al unei varietăţi mari de afecţiuni neuropsihiatrice (Aleman et al., 2007; Devlin & Watkins, 2007; Fregni & Pascual-Leone, 2007; George et al., 2007), şi numărul aplicaţiilor este într-o continuă creştere cu un număr mare de studii clinice în desfăşurare pentru o varietate de afecţiuni.

1.3.2 Principiile şi mecanismele de acţiune ale stimulării magnetice transcraniene

Multe studii ce au vizat pacienţi cu depresie care au fost trataţi prin TMS aplicat în DLFPC au găsit faptul că frecvenţa înaltă creşte fluxul sanguin cerebral regional şi frecvenţa joasă scade fluxul sanguin cerebral regional (Garnaat et al., 2018; Noda et al., 2015). Adicional un studiu ce a vizat 15 pacienţi cu depresie unipolară trataţi cu HF-TMS aplicat în DLFPC -stâng au descoperit o creştere a fluxului sanguin cerebral regional în cortexul frontal ce a fost asociată cu o ameliorare clinică a simptomatologiei (Shinba et al., 2018).

1.3.3 rTMS în tratamentul Tulburării de Adaptare

Indicaţii şi contraindicaţii rTMS

Terapia cu rTMS este utilizată în tulburările legate de traume şi anume PTSD, având un nivel de recomandare B (efect probabil) în ghidul internaţional TMS publicat în anul 2020 (Lefaucheur et al., 2020). Contraindicaţiile generale se aplică pentru pacienţii cu: risc crescut de a dezvolta crize epileptice, implanturi metalice cum ar fi clipsuri, electrozi, plăci şi stimulatoare (stimulatoare de nerv vag, stimulatoare deep brain, etc.); fragmente metalice (ex: gloanţe); implanturi cohleare; dispozitive electrice implantate cum ar fi stimulatoare cardiace, defibrilatoare, linii intracardiace, pompe de medicaţie; tatuaje la nivelul capului sau gâtului realizate cu cerneala feromagnetică precum şi afecţiuni somatice generale instabile (Loo et al., 2008; McClintock et al., 2018; O'Reardon et al., 2007; Rossi et al., 2009). TMS se poate utiliza în siguranţă pentru pacienţii cu componente ortodontice non-feromagnetice (brăţări, implanturi) precum şi pentru cei cu implanturi metalice de la gât în jos (McClintock et al., 2018).

1.3.4 rTMS în tratamentul Tulburării Depresive Majore

Indicaţii şi contraindicaţii rTMS

rTMS este indicată pentru pacienţii cu tulburare depresivă majoră care nu au răspuns la cel puţin o cură de medicaţie antidepressivă; în alte studii este recomandată pentru pacienţii care nu au răspuns la multiple cure de tratament farmacologic sau psihologic, precum şi pentru cei care nu au răspuns la ECT (Avery et al., 2008). Adicional TMS este indicat pentru pacienţii care au avut un răspuns favorabil la o sesiune anterioară de TMS (Perera et al., 2016). TMS poate de asemenea să ajute pacienţi cu depresie majoră ce au şi comorbidităţi medicale asociate, deoarece tratamentul nu cauzează reacţii adverse sistemice (George, 2019). Utilizarea rTMS pentru depresia rezistentă la tratament este menţionată în ghidurile de tratament ale Asociaţiei Americane de Psihiatrie (Gelenberg, 2010), Reţeaua Canadiană de Tratament al Anxietăţii şi Dispoziţiei (Milev et al., 2016), Asociaţia Britanică de Psihofarmacologie (Cleare et al., 2015), şi de Colegiul Royal Australian şi din Noua Zeelandă al Psihiatrilor (Malhi et al., 2015). Pe lângă contraindicaţiile generale descrise la capitolul 1.3.3 trebuie avute în vedere contraindicaţiile specifice tulburării depresive majore. Simptomele psihotice (ex. idei delirante, halucinaţii) nu reprezintă o contraindicaţie pentru tratamentul depresiei majore cu rTMS (Ray et al., 2011) deşi majoritatea studiilor clinice au exclus această categorie de pacienţi (Grunhaus et al., 2003; Huang et al., 2012; McClintock et al., 2018; O'Reardon et al., 2007;

Pallanti et al., 2010). Unele ghiduri de bună practică sugerează că episodul depresiv sever cu simptome psihotice să fie tratat cu ECT şi nu cu rTMS (McClintock et al., 2018).

1.3.5 Siguranţa şi efectele adverse ale rTMS

Stimularea magnetică transcraniană este o metodă terapeutică în general sigură şi foarte bine tolerată (George et al., 2010; George & Post, 2011; McClintock et al., 2018; O'Reardon et al., 2007; Perera et al., 2016) ce nu cauzează efecte adverse sistemice (George, 2019). Pentru a evita efectele adverse şi a realiza studiile în condiţii de siguranţă, lucrarea a urmărit ghidurile internaţionale de siguranţă şi a preluat chestionarul de screening pentru rTMS elaborat de comitetul internaţional Rossi et. al (2009) (Rossi et al., 2009).

1.3.6 Analiză cost-eficienţa comparativă a terapiei rTMS cu tratamentele cu antidepressive şi ECT.

Cost-eficacitatea oricărui tratament este un factor major în decizia pacienţilor de a opta pentru un tratament specific atunci când sunt disponibile mai multe opţiuni. rTMS este o metodă de stimulare a creierului uman non-invazivă, ce este tot mai acceptată şi folosită la nivel internaţional atât pentru afecţiunile psihiatrice, cât şi pentru cele neurologice (Lefaucheur et al., 2020). În multe ţări cu venituri ridicate acest tip de terapie este decontată integral sau parţial de către sistemele de asigurări de sănătate. Iniţial au fost realizate mai multe analize cost-eficienţă ale rTMS comparativ cu tratamentul farmacologic (Nguyen & Gordon, 2015; Simpson et al., 2009) şi cu ECT (Kozel et al., 2004; Vallejo-Torres et al., 2015).

1.3.7 Impactul public al promovării rTMS în media

Pentru mai mult de un deceniu, cercetătorii au observat o popularitate în creştere a TMS ca opţiune terapeutică (Chail et al., 2018; Ruff et al., 2009) precum şi în aria studiilor clinice şi a cercetărilor academice ce au raportat rezultate foarte variate (Chipchase et al., 2012). În tot acest timp, creşterea popularităţii academice şi terapeutice a fost însoţită de o abordare de marketing directă, orientată către consumator (M. Ad., 2021). Îngrijorările privind această abordare media derivă din imaginea de ansamblu a problemelor de natură etică ce vizează TMS şi influenţa media asupra percepţiei publice.

1.3.8 Percepţiile şi experienţele pacienţilor ce au fost supuşi procedurilor de rTMS

Acceptabilitatea şi percepţia pacienţilor sunt factori care trebuie schimbaţi sau interveniţi prin alţi factori sociali care pot avea un impact, cum ar fi mass-media, publicitatea, atelierele, seminarile şi conferinţele. Cu toate acestea, din cercetările efectuate, este încă evident că, datorită disponibilităţii infrastructurii rTMS, majoritatea cercetărilor sunt efectuate în Europa. Există încă un mare decalaj etnografic pentru clinicienii care utilizează rTMS ca tratament pentru tulburarea depresivă majoră, tulburările legate de stres şi alte afecţiuni psihiatrice, acestea fiind o realitate universală la nivel global. Cercetătorii trebuie să investească şi să investigheze cum performează rTMS în alte setări etnografice, cum ar fi în regiunile din Asia şi alte locaţii geografice unde populaţia creşte într-un ritm foarte rapid şi tulburările mintale apar frecvent, fără tratamente tehnologice precum rTMS şi oamenii trebuie încă să opteze pentru opţiuni de tratament convenţionale.

1.3.9 Calificarea corespunzătoare a personalului medical pentru realizarea procedurilor de stimulare magnetică.

În ultimele decenii, utilizarea TMS în centrele de cercetare precum și în clinicile private și unitățile de stat a evoluat de la câteva centre la o utilizare pe scară largă. În paralel aplicațiile sunt mult mai diverse, și în continuă creștere atât în ceea ce privește indicațiile cât și populațiile studiate. Toate aceste aspecte pot conduce la o utilizare TMS mai puțin eficientă, cum ar fi indicații mai puțin eficiente, utilizarea în afara normelor de siguranță și lipsa controlului de calitate. Ghidurile de instruire sunt necesare pentru a evita astfel de utilizări (Rossi et al., 2021). Astfel la nivel internațional regăsim ghidul de instruire pentru TMS (Fried et al., 2021).

1.3.10 Probleme de reglementare și etică

Aspectele etice privind realizarea rTMS trebuie să țină cont de utilizarea acestei tehnici în scop de cercetare non-terapeutică, cercetare terapeutică pe pacienți și aplicațiile terapeutice din practica clinică (Rossi et al., 2009, 2021).

1.4 Concluzii ale Părții Generale

În concluzie, teza de doctorat prin studiile de tip pilot, intervenționale ne-randomizate, realizate întăresc poziția rTMS ca o abordare inovatoare în tratamentul tulburărilor de adaptare și depresive. Percepțiile și experiențele pacienților care au fost supuși procedurii de rTMS au oferit o perspectivă valoroasă asupra impactului real al acestei terapii. Feedback-ul pacienților subliniază semnificația unei comunicări eficiente între clinician și pacient și relevă beneficiile potențiale ale rTMS în îmbunătățirea calității vieții. Cu toate acestea, este esențial să se continue cercetarea pentru a optimiza protocoalele de tratament, a evalua eficacitatea pe termen lung și a integra rTMS în politicile de sănătate publică mintală.

CAPITOLUL 2 – PARTEA PRACTICĂ

2.1 Scopul şi obiectivele studiului

Lucrarea de doctorat a avut ca scop examinarea posibilităţii integrării rTMS în strategiile de sănătate publică, abordând fezabilitatea acesteia ca opţiune de tratament, alternativă la terapiile farmacologice convenţionale deja existente.

2.2 Metodologie generală

Teza de doctorat cuprinde trei studii de cercetare realizate în perioada aprilie 2018 - august 2023. Două studii de cercetare de tip pilot, intervenţionale, ne-randomizate şi un studiu de cercetare calitativ. Aceste studii sunt importante deoarece aduc informaţii importante despre utilizarea rTMS din ambulatoriul privat de specialitate din România, contribuind astfel la literatura de specialitate dintr-un context local şi pentru avansarea înţelegerii rTMS în contextul specific al sănătăţii mintale din România.

2.3 STUDIUL 1 – Evaluarea eficacităţii şi siguranţei stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă.

2.3.1 Introducere

Tulburarea de adaptare este o afecţiune frecvent întâlnită atât în ambulatoriile de specialitate cât şi în unităţile de primiri urgenţe precum şi în cadrul furnizorilor de servicii medicale ce au ca scop tratarea pacienţilor cu afecţiuni oncologice (Huyse et al., 2001; Mitchell et al., 2011). În afara faptului că este frecvent întâlnită în unităţile medicale, tulburare de adaptare este importantă şi din alte puncte de vedere cum ar fi ratele mari de suicid, şi ratele mari de suicid finalizat, un nivel scăzut al calităţii vieţii precum grade mari de dizabilitate. Astfel tulburarea de adaptare poate fi considerată ca o poartă potenţială în dezvoltarea tulburări psihiatrice majore (American Psychiatric Association, 2013).

2.3.2 Scopul şi obiectivele studiului

2.3.2.1 Scopul studiului

Scopul studiului este să evalueze oportunitatea introducerii rTMS ca metodă terapeutică standard pentru tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă.

2.3.2.2 Întrebarea de cercetare

Poate stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) să fie o metodă de tratament eficientă şi sigură pentru pacienţii cu tulburare de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă?

2.3.2.3 Obiectivele cercetării

Obiectivele principale ale cercetării au fost:

- Evaluarea eficacităţii şi siguranţei rTMS în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă.
- Identificarea factorilor predictivi ce contribuie la obţinerea unui răspuns clinic pozitiv sau al remisiiei afecţiunii.

- Identificarea factorilor demografici ce contribuie la luarea deciziei de a opta pentru rTMS ca şi metodă terapeutică.

2.3.3 Material şi metode

2.3.3.1 Design-ul studiului

Studiul pilot, intervenţional, ne-randomizat a fost conceput pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă, diagnosticată conform criteriilor DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Cercetarea a fost efectuată la Centrul Medical Englobor SRL, din Braşov, în intervalul aprilie 2018 - august 2023.

2.3.3.2 Criterii de includere

Participanţii care au îndeplinit criteriile de includere au fost incluşi în studiu.

2.3.3.3 Criterii de excludere

Din cercetare au fost excluşi participanţii care au îndeplinit cel puţin unul dintre criteriile de excludere.

2.3.3.4 Proceduri de studiu

Informaţii referitoare la tratamentul prin rTMS

Tratamentul rTMS a fost realizat cu un echipament omologat CE certificat, înregistrat la Agenţia Naţională a Medicamentelor şi a Dispozitivelor Medicale din România. Echipamentul de stimulare magnetică a avut în componenţă următoarele: stimulator magnetic 100Hz prevăzut cu o bobină standard de tip 8-figure şi o aplicaţie a echipamentului realizată de producător. Aplicaţia echipamentului a conţinut protocoale de tratament, preinstalate pentru diferite afecţiuni psihiatrice, printre care şi protocolul utilizat în studiu. Locul de stimulare a fost depistat manual utilizând metoda "5cm rule" (Herwig et al., 2001; Pascual-Leone et al., 1996).

Informaţii referitoare la tratamentul farmacologic

Tratamentul farmacologic psihotrop utilizat pentru tratarea pacienţilor cu tulburare de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă a inclus medicaţie cu: antidepressive, stabilizatoare de dispoziţie, antipsihotice, benzodiazepine, hipnotice şi agenţi antimuscarinici.

Instrumentele studiului

Simptomatologia depresivă a participanţilor la studiu a fost evaluată utilizând Scala de Evaluare a Depresiei Hamilton cu 17 itemi (HDRS) (Hamilton, 1960). În vederea evaluării simptomatologiei anxioase a fost utilizată Scala de Evaluare a Anxietăţii Hamilton (HAM-A) cu 14 itemi (Hamilton, 1959).

2.3.3.5 Date colectate

Datele pacienţilor au fost colectate din înregistrările Centrului Medical Englobor SRL, au fost anonimizate apoi introduse manual într-o baza de date Excel în vederea prelucrării statistice.

2.3.3.6 Analiză statistică

Rezultatele au fost analizate în cele trei grupuri de studiu utilizând analiza statistică descriptivă, comparativă şi asociativă. Analiza datelor din acest studiu a fost realizată softul IBM SPSS, trial version 26.0, 1 New Orchard Road, Armonk, New York 10504-1722 Statele Unite ale Americii.

2.3.3.7 Siguranţă şi Aspecte etice, Consimţământ informat

Studiul a primit avizul comisiei de etica cu nr. 1.3/21.05.2018, emis de Comitetul de etică a cercetării ştiinţifice medicale a Facultăţii de Medicină a Universităţii Transilvania.

2.3.4 Rezultatele studiului

În studiu au fost înrolaţi în total 60 de pacienţi diagnosticaţi cu tulburare de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă, aceştia fiind repartizaţi conform metodologiei în trei grupuri de studiu şi anume: grupul care a fost tratat doar cu tratament rTMS (n=20, 33,3%), grupul care a fost tratat cu tratament rTMS şi tratament farmacologic (n=10, 16,7%) şi grupul care a fost tratat doar cu tratament farmacologic (n=30, 50%).

Caracteristicile pacienţilor

Datele demografice analizate au fost reprezentate în funcţie de vârstă, sex, mediul de provenienţă, starea civilă, educaţia, statusul ocupaţional. Se constată că vârsta medie a pacienţilor din eşantion este de 40,07 ani. Vârstele se abat de la medie în plus sau în minus cu 13,89 ani. Vârsta minimă a fost de 20 de ani, în timp ce vârsta maximă a fost de 85 de ani. Lotul de studiu cuprinde subiecţi din ambele sexe, reprezentantele sexului feminin fiind în proporţie de 60%, în timp ce reprezentanţii sexului masculin în proporţie de 40%. Majoritatea pacienţilor participanţi la studiu trăiesc în mediul urban (85%), în timp ce 15% trăiesc în mediul rural. Aproape jumătate dintre subiecţi (41,66%) sunt căsătoriţi, 30% sunt singuri, 18,30% sunt într-o relaţie consensuală, 6,66% sunt divorţaţi, în timp ce 3,30% sunt văduvi. Din punct de vedere al nivelului de educaţie eşantionul cuprinde persoane cu diferite niveluri de educaţie: 20% au studii liceale, 61,70% au studii de licenţă, 1,70% au doar 8 clase, 5% au terminat şcoala profesională, în timp ce 11,70% au absolvit un master. Analiza statusului ocupaţional ne-a arătat că trei sferturi dintre subiecţi sunt salariaţi (75%), 16,70% nu au o ocupaţie, iar 8,30% sunt pensionari.

Scoruri scale depresie şi anxietate

Analiza descriptivă a severităţii boli în momentul iniţial şi la finalul studiului a fost efectuată prin analiza scorurilor scalelor HDRS (ziua 1 şi ziua 30) pentru simptomatologia depresivă şi HAM-A (ziua1 şi ziua30) pentru măsurarea nivelului de anxietate. Scorul HDRS la testarea iniţială se situează la o medie de 18,67. Valorile scorurilor se abat de la medie în plus sau în minus cu 6,37. Valoarea minimă a fost de 6, în timp ce valoarea maximă a fost de 34. În ziua 30, valoarea medie a scorului HDRS s-a situat la o medie de 9.35, cu o abatere standard de 5,27. Scorul minim a fost

de 2, în timp ce scorul maxim a fost de 24. Analizând eşantionul în funcţie de scorul HAM-A, se constată că valoarea medie a acestuia la testarea iniţială fost de 23,02. Valoarea minimă constatată s-a situat la 10, iar cea maximă la 30. Valorile scorului HMA-A s-au abătut de la valoarea medie în plus sau în minus cu 5,02. În ziua 30, valoarea medie a scorului HAM-A s-a situat la 11,28 având o abatere standard de 5,36.

Factorii de stres implicaţi în etiologia tulburării de adaptare în eşantionul studiat

Factorii de stres acuţi cei mai frecvenţi întâlniţi în lotul studiat au fost reprezentaţi de: stresul la locul de muncă, tensiunile în relaţie, despărţirile, decesele în familie, lipsa locului de muncă şi/sau pierderea acestuia. La un singur participant a fost identificat un factor de stres cronic (divorţ complicat în instanţă) ce a cauzat o simptomatologie de lungă durată, aflată în strânsă corelaţie cu acesta.

Tratamentul cu rTMS

În această secţiune a fost analizat descriptiv câţi pacienţi au efectuat rTMS din numărul total de subiecţi şi cum a variat intensitatea pragului motor individual (MT%), la care au fost efectuate procedurile de rTMS. Astfel 50% dintre pacienţi au fost supuşi stimulării magnetice transcraniene repetitive utilizând protocolul din metodologie, la MT% determinată individual. Fiecare individ prezintă propria intensitate de răspuns a pragului motor în urma aplicării unui puls magnetic, care este corelată cu intensitatea individuală de stimulare. Datele statistice descriptive ale intensităţii de stimulare individuală, au evidenţiat un nivel mediu al acesteia situat la 39,87%. Valorile s-au abătut de la medie în plus sau în minus cu 10,39. Valoarea minimă fost de 22%, în timp ce valoarea maximă fost de 65%.

Tratamentul farmacologic psihotrop

Principalele clase de tratament farmacologic psihotrop utilizate pentru tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă a participanţilor înrolaţi în studiu, au fost reprezentate de: benzodiazepine 40%, hipnotice 26,70%, stabilizatoare de dispoziţie 25%, antidepresive 25% şi antipsihotice 5%. Mai mult, analiza distribuţiei medicamentelor prescrise arată prevalenţa accentuată a benzodiazepinelor (40%) şi a hipnoticelor (26,70%). Această ierarhizare indică o preferinţă a clinicienilor, pentru medicamente care se adresează simptomatologiei imediate, cum ar fi anxietatea şi insomniile, în contrast cu cele utilizate pe termen lung cum sunt antidepresivele şi antipsihoticele. Implicaţiile acestei distribuţii asupra managementului clinic sunt profunde. Predominanţa benzodiazepinelor ar putea reflecta nevoia de a oferi pacienţilor o ameliorare rapidă a simptomelor, în timp ce proporţia mai mică a antidepresivelor poate indica rezerve legate de efectele lor secundare sau de întârzierea debutului efectului terapeutic.

Medicaţia asociată afecţiunilor somatice comorbide

Cercetarea noastră a dezvăluit că doar 28,33% dintre participanţi au avut medicaţie asociată pentru gestionarea afecţiunilor somatice comorbide. Analiza specifică a tipurilor de medicamente asociate utilizate indică o utilizare sporadică şi foarte selectivă, cu majoritatea medicamentelor administrate unui singur pacient (1,70%), cu excepţia Betaloc şi Duspatalin care au fost folosite de trei subiecţi (5%) şi respectiv de doi subiecţi (3,30%). Această distribuire

reflectă o îngrijire personalizată, în care deciziile de prescriere sunt probabil ghidate de necesitățile individuale și de profilul unic al fiecărui pacient.

Comorbidități asociate

Cercetarea noastră a investigat prezența comorbidităților într-un eșantion de 60 pacienți, evidențiind că 46,70% (n=28) dintre participanți au prezentat comorbidități la momentul includerii în studiu. În contrast, 53,30% (n=32) nu au avut comorbidități asociate. Printre comorbiditățile identificate hipertensiunea arterială și diabetul s-au dovedit a fi cele mai frecvente, cu incidențe de 15% și, respectiv 6,70%. Pe de altă parte afecțiuni precum sindromul vertiginos și boala Parkinson au fost raportate într-o proporție de 1,70% fiecare.

Severitatea simptomatologiei depresive și anxioase la finalul studiului

Severitatea simptomatologiei depresive și anxioase a fost măsurată conform metodologiei în ziua 1 și ziua 30. Astfel în ziua 1 scorul mediu al HDRS s-a situat la 18,67, pentru ca, la retestare, în ziua 30 acesta să ajungă la o valoare medie de 9,35. De asemenea, scorul mediu inițial (ziua1) al HAM-A a fost de 23,02, pentru ca în ziua a 30-a să se situeze la 11,28. Pentru a vedea dacă nivelurile scorurilor HDRS și HAM-A au scăzut semnificativ la retestare comparativ cu evaluarea făcută inițial, a fost aplicat testul Wilcoxon. Rezultatele obținute ne indică faptul că atât evoluția scorului HDRS ($z=-6,676$, $p<0,001$), cât și cea a scorului HAM-A ($z=-6,722$, $p<0,001$) au fost semnificative statistic.

Răspunsul clinic și remisia

Rezultatele studiului de cercetare au evidențiat faptul că, 60% (n=30) din pacienți au obținut un răspuns clinic pentru afecțiunea lor, iar la 25% (n=15) dintre ei boala a intrat în remisiune în urma intervențiilor terapeutice aplicate în cele trei grupuri de studiu.

Asocierea dintre variabilele demografice și răspunsul clinic sau remisiunea afecțiunii

La analiza statistică se constată lipsa unei asocieri semnificative statistic între variabilele demografice și răspunsul clinic sau remisiunea afecțiunii.

Factori predictivi în apariția răspunsului clinic pozitiv și a remisiunii.

Răspunsul clinic pozitiv

Pentru a prezice răspunsul clinic pozitiv în funcție de variabilele predictorii: vârsta, sexul, mediul de viață, starea civilă, educație, statusul ocupațional, prezența factorilor de stres, scorul HDRS inițial, scorul HAM-A inițial și grupul de care aparține subiectul (creat pe baza beneficiarii de tratament farmacologic și rTMS), a fost utilizată regresia logistică binomială. Folosind modelul Wald al eliminării regresive, au fost analizate caracteristicile ce diferențiază persoanele care pot obține un răspuns clinic pozitiv de cele care nu obțin un răspuns clinic pozitiv. Modelul final de regresie indică faptul că persoanele din grupul care a **beneficiat doar de rTMS manifestă o probabilitate mai mare de a obține un răspuns clinic pozitiv.**

Remisiunea

Pentru prezicerea remisiunii am luat în calcul următoarele variabile predictorii: vârstă, sexul, mediul de viaţă, starea civilă, educaţie, statusul ocupaţional, prezenţa stresorilor, scorul HDRS iniţial, scorul HAM-A şi grupul de care aparţine subiectul (creat pe baza beneficiarii de medicaţie şi rTMS). Folosind modelul Wald al eliminării regresive, au fost analizate caracteristicile ce diferenţiază persoanele care pot obţine o remisiune a bolii de cele care nu o obţin. **Modelul final de regresie indică faptul că persoanele care beneficiază doar de medicaţie şi cu un scor HAM-A redus manifestă o probabilitate mai mare de a obţine remisiunea bolii.**

Relaţia dintre datele demografice şi opţiunea de a apela la tratamentul prin rTMS

Opţiunea pacienţilor pentru stimulare magnetică nu se diferenţiază semnificativ în funcţie de sex, stare civilă, nivelul de educaţie şi statusul ocupaţional. Cercetarea a explorat modul în care se diferenţiază opţiunea pentru stimulare rTMS şi în funcţie de mediul de viaţă al persoanelor participante la studiu. În acest caz observăm o pondere mai mare a persoanelor din mediul urban care au optat pentru efectuarea stimulării magnetice transcraniene (56,9%) comparativ cu persoanele din mediul rural (11,10%). Diferenţa dintre cele două medii de viaţă este una semnificativă statistic ($p=0,011$).

Reacţii adverse întâlnite pe parcursul studiului la diferitele tipuri de intervenţii

Pe parcursul studiului participanţii nu au manifestat reacţii adverse serioase la diferitele tipuri de tratamente utilizate în studiu. În urma aplicării tratamentului cu rTMS, patru pacienţi au prezentat durere la nivelul locului de stimulare pe parcursul şedinţelor şi doi pacienţi au prezentat ameţeli tranzitorii imediat după terminarea tratamentului. În ceea ce priveşte medicaţia antidepresivă trei pacienţi au manifestat reacţii adverse gastrointestinale, şi şase pacienţi au semnalat senzaţie de sedare, provenită în urma administrării de benzodiazepine.

2.3.5 Discuţii

Studiul de cercetare a inclus 60 de participanţi ce au fost împărţiţi pe grupuri şi trataţi conform metodologiei. Rezultatele studiului arată ca 60% din numărul total de participanţi a obţinut un răspuns clinic pozitiv în urma intervenţiilor diferite aplicate conform grupului de studiu, iar 25% dintre pacienţi au obţinut remisii de afecţiunii. Analizând pe grupuri de studiu putem observa că **remisia completă a simptomatologiei depresive a avut o pondere foarte ridicată în cazul grupului care a beneficiat doar de rTMS (80%)**, comparativ cu celelalte grupuri unde ponderea remisii complete a fost semnificativ mai redusă, 40% în grupul care a beneficiat doar de tratament farmacologic psihotrop şi 20% în grupul care a beneficiat de rTMS şi medicaţie psihotropă. Ponderea eficacităţii rTMS din studiul nostru de cercetare este mai mare, decât cea prezentă în literatura de specialitate şi ghidurile internaţionale pentru tulburările legate de stres (Lefaucheur et al., 2014, 2020).

2.3.6 Concluzii

rTMS a fost o metodă terapeutică eficientă, inovatoare şi non-invazivă în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă în eşantionul studiat. Cercetarea evidenţiază eficacitatea superioară a rTMS comparativ cu tratamentul farmacologic tradiţional în ameliorarea simptomatologiei depresive. Un procent semnificativ de 80% din participanţii care au primit doar rTMS au obţinut remisii complete, în contrast cu grupurile care au primit

tratament farmacologic sau o combinație de tratamente. Aceste rezultate arată faptul că rTMS ar putea oferi o alternativă mai eficientă pentru pacienții care nu răspund adecvat la medicație, prezintă reacții adverse sau care caută opțiuni de tratament non-farmacologice.

Procedură terapeutică prin stimulare magnetică este sigură și bine tolerată de pacienți, incidența efectelor secundare fiind scăzută. Aceasta este o constatare importantă pentru pacienții care pot fi reticenți să încerce noi forme de tratament din cauza preocupărilor legate de siguranță.

Studiul nu a identificat corelații semnificative între variabilele demografice precum vârsta, sexul, mediul de proveniență sau statutul marital și răspunsul clinic pozitiv sau remisia afecțiunii. rTMS poate fi eficientă într-un spectru larg de populație, fără a fi influențată semnificativ de variabilele demografice.

Modelul final de regresie binominală indică faptul că persoanele din grupul care a beneficiat doar de rTMS manifestă o probabilitate mai mare de a obține un răspuns clinic pozitiv, iar cele care beneficiază doar de medicație și cu un scor HAM-A redus manifestă o probabilitate mai mare de a obține remisiunea bolii.

Decizia pacienților din eșantionul studiat pentru a realiza procedurile de rTMS a fost influențată de mediul de proveniență urban. Este notabil faptul că majoritatea pacienților din mediul urban au optat pentru rTMS, ceea ce ar putea reflecta o mai bună accesibilitate și o mai mare conștientizare a acestei opțiuni de tratament în zonele urbane. Aceasta subliniază necesitatea de a îmbunătăți accesul la rTMS în zonele rurale și de a crește conștientizarea acestei terapii în rândul populației.

Rezultatele cercetării pot fi luate în considerare de specialiștii în sănătate publică, în vederea introducerii rTMS ca opțiune standard de tratament, sau ca tratament adjuvant pentru pacienții diagnosticați cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă, fiind necesar să creeze politici de sănătate publică care să vizeze promovarea, creșterea accesibilității pacienților la tratament prin crearea infrastructurii necesare la nivel național, precum și să introducă rTMS în lista de proceduri decontate de către CNAS. Tulburările de adaptare generează costuri financiare semnificative, atât directe, cât și indirecte, iar metodele de tratament eficiente, cum ar fi rTMS, ar putea reduce povara financiară asupra sistemului de sănătate și asupra pacienților.

Limitări

Efectul benefic semnificativ statistic obținut la finalul studiului (ziua 30) în urma aplicării protocolului de tratament cu LF rTMS în DLFPC drept, nu a fost evaluat și din punct de vedere al duratei acestuia. În unele studii de specialitate, efectul stimulării cu frecvență joasă poate să dureze până la două săptămâni (Watts et al., 2012) pe când la stimularea cu frecvență înaltă efectul poate să dureze până la 3 săptămâni (Cohen et al., 2004). Altfel nu putem susține ca protocolul utilizat de noi în studiu poate fi superior protocolului prezent în ghidurile de tratament cu frecvență înaltă ce prezintă un nivel de recomandare de tip B pentru PTSD (Lefaucheur et al., 2020).

2.4 STUDIUL 2 – Evaluarea Eficacităţii şi Siguranţei Stimulării Magnetice Transcraniene Repetitive (rTMS) ca Tratament Adjuvant în Tulburarea Depresivă Majoră.

2.4.1 Introducere

Tulburarea depresivă majoră reprezintă o afecţiune mentală severă şi reprezintă una din principalele cauze de dizabilitate la nivel mondial (James et al., 2018). Dintre cele 3,8% de persoane din populaţia la nivel global ce suferă de depresie majoră foarte mulţi prezintă rate ridicate de mortalitate şi comportament suicidar (Briley & Lépine, 2011; Institute of Health Metrics and Evaluation, 2023). În prezent există multe abordări terapeutice standard pentru tulburarea depresivă majoră ce includ tratament farmacologic psihotrop (monoterapie sau tratament farmacologic combinat), tratament psihologic şi tratament somatic cum ar fi rTMS, sau tDCS (Sinyor et al., 2010; UK ECT Review Group, 2003). Deşi la nivel internaţional există multe variante terapeutice, acestea nu sunt disponibile în ţările cu venit scăzut sau mediu (O'Reardon et al., 2007) precum România. În ceea ce priveşte rTMS pentru prima dată acesta a fost aprobat de FDA în 2008 în urma unor studii ce au dovedit eficacitatea terapiei pentru pacienţi cu depresie majoră rezistentă la tratament (George et al., 2010; O'Reardon et al., 2007). Apoi ghidurile ce stabilesc aplicaţiile clinice şi eficacitatea procedurilor de rTMS în depresia majoră din 2014 (Lefaucheur et al., 2014) şi 2020 (Lefaucheur et al., 2020) au atribuit un nivel de recomandare A (efect sigur).

2.4.2 Scopul şi obiectivele studiului

2.4.3.1 Scopul Studiului

Studiul evaluează eficienţa şi siguranţa utilizării rTMS ca adjuvant la tratamentul farmacologic standard pentru pacienţii cu tulburarea depresivă majoră, în contextul ambulatoriilor de specialitate din România.

2.4.3.2 Întrebarea de cercetare

Poate stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) să reprezinte un tratament adjuvant şi sigur pentru pacienţii cu tulburare depresivă majoră din ambulatoriile de specialitate din România?

2.4.3.3 Obiectivele studiului

Obiectivele principale a studiului au fost

- Evaluarea eficacităţii şi siguranţei stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) ca tratament adjuvant pentru pacienţii cu tulburare depresivă majoră din ambulatoriul de specialitate din România.
- Identificarea factorilor predictivi ce contribuie la apariţia unui răspuns clinic pozitiv sau al remisiei pacienţilor.
- Identificarea variabilelor demografice ce contribuie la decizia de a opta pentru rTMS ca şi tratament adjuvant la medicaţia psihotropă.

2.4.3 Material şi metode

2.4.3.1 Design-ul studiului

Acest studiu de tip pilot, intervenţional, ne-randomizat a inclus pacienţi diagnosticaţi cu Tulburare Depresivă Majoră conform DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), ce au fost înregistraţi în ambulatoriul privat de specialitate din cadrul Centrului Medical Englober SRL, Braşov. Perioada de derulare a studiului a fost aprilie 2018 - august 2023. Subiecţi înrolaţi în studiu au fost împărţiţi în două grupuri după tipul de tratament primit şi preferat de pacienţi: grupul ce a fost tratat cu rTMS şi tratament farmacologic, grupul ce fost tratat doar cu tratament farmacologic.

2.4.3.2 Criterii de includere

Toţi pacienţii incluşi în studiul de cercetare au îndeplinit criteriile de includere.

2.4.3.3 Criterii de excludere

Pacienţii care au îndeplinit cel puţin unul dintre criteriile de excludere, au fost excluşi din studiu.

2.4.3.4 Proceduri de studiu

Informaţii referitoare la tratament

Tratamentul rTMS a fost realizat cu un echipament omologat CE certificat ce a fost compus din următoarele componente: stimulator magnetic 100Hz prevăzut cu o bobină standard de tip 8-figure şi o aplicaţie a echipamentului realizată de producător cu protocoale preinstalate pentru diferite afecţiuni psihiatrice. Protocolul specific selectat pentru acest studiu a făcut parte dintre protocoalele pre-instalate. Fiecare pacient a efectuat 20 şedinţe cu protocolul descris mai sus, pe o perioadă de 4 săptămâni pentru a putea fi inclus în studiu. Locul de stimulare a fost determinat utilizând metoda "5cm rule" (Herwig et al., 2001; Pascual-Leone et al., 1996). Tratamentul farmacologic psihotrop utilizat pentru tratarea pacienţilor cu TDM a inclus medicaţie cu antidepresive, stabilizatoare de dispoziţie, antipsihotice, benzodiazepine, hipnotice şi agenţi antimuscarinici.

Instrumentele studiului

Eficacitatea diferitelor metode terapeutice în cele două grupuri de studiu a fost evaluată utilizând scalele Hamilton Depression Rating Scale-17 itemi (HDRS) (Hamilton, 1960) pentru simptomatologia depresivă şi Hamilton Anxiety Rating Scale-14 itemi (HAM-A) (Hamilton, 1959) pentru simptomatologia anxioasă ce au fost aplicate pacienţilor de către clinician în ziua 1 (momentul iniţial) şi ziua 30 (finalul studiului).

2.4.3.5 Date colectate

Toate datele au fost anonimizate apoi introduse manual într-o bază de date Excel în vederea prelucrării statistice. Datele pacienţilor au fost preluate din ambulatoriul privat de specialitate din România (Centrului Medical Englober SRL).

2.4.3.6 Analiză statistică

Rezultatele au fost analizate în două grupuri de studiu (grupul tratat doar cu tratament farmacologic psihotrop și grupul tratat cu tratament farmacologic psihotrop și rTMS) utilizând analiza statistică descriptivă, comparativă și asociativă. Analiza datelor din acest studiu a fost realizată softul IBM SPSS, trial version 26.0, 1 New Orchard Road, Armonk, New York 10504-1722 Statele Unite ale Americii.

2.4.3.7 Siguranță și Aspecte etice, Consimțământ informat

Toți participanții la studiu au semnat consimțământul informat și acordul pentru procedurile rTMS înainte de includerea în studiu. Studiul a primit avizul comisiei de etica cu nr. 1.3/21.05.2018, emis de Comitetul de etică a cercetării științifice medicale a Facultății de Medicină a Universității Transilvania

2.4.4 Rezultatele studiului

În studiul al doilea al tezei de doctorat au fost înrolați 40 pacienți cu tulburare depresivă majoră ce au corespuns criteriilor de includere. Pacienți au fost repartizați conform metodologiei în două grupuri de studiu și anume: grupul ce a fost tratat cu rTMS și tratament farmacologic psihotrop (n=20, 50%) și grupul ce a fost tratat doar cu tratament farmacologic psihotrop (n=20, 50%).

Caracteristicile pacienților și informații referitoare la tratament.

Variabilele demografice analizate au fost reprezentate de vârstă, sex, mediul, starea civilă, educația, statusul ocupațional. Se constată că vârsta medie a pacienților din eșantion se situează la 40,73 ani. Vârstele se abat de la medie în plus sau în minus cu 15,57 ani. Vârsta minimă a fost de 20 de ani, în timp ce vârsta maximă a fost de 75 de ani. Lotul de studiu cuprinde subiecți din ambele sexe, reprezentantele sexului feminin fiind în proporție de 65%, în timp ce reprezentanții sexului masculin în proporție de 35%. Analizând mediul de proveniență observăm că majoritatea pacienților participanți la studiu (62,50%) trăiesc în mediul urban, în timp ce 37,50% trăiesc în mediul rural. Din punct de vedere al stării civile observăm că aproape jumătate dintre subiecți (45%) sunt căsătoriți, 30% sunt singuri, 20% sunt într-o relație consensuală, în timp ce 5% sunt divorțați. Eșantionul cuprinde persoane cu diferite niveluri de educație: 37,50% au studii liceale, 27,50% au studii de licență, 15% au doar 8 clase, 10% au terminat școala profesională, 7,50% au absolvit un master, în timp ce 2,50% au absolvit o școală postliceală. Analiza statusului ocupațional ne arată că mai mult de jumătate dintre subiecți (52,50%) sunt salariați, 32,50% nu au o ocupație, iar 15% sunt pensionari.

Scoruri scale depresie și anxietate

Analiza descriptivă a severității boli în ziua 1 și în ziua 30 a fost efectuată prin analiza scorurilor scalelor HDRS (ziua 1 și ziua 30) pentru simptomatologia depresivă și HAM-A (ziua 1 și ziua 30) pentru măsurarea nivelului de anxietate. Scorul HDRS la testarea inițială se situează la o medie de 23,75. Valorile scorurilor se abat de la medie în plus sau în minus cu 4,93, după cum se poate observa și în tabelul următor. Valoarea minimă a fost de 14, în timp ce valoarea maximă a fost de 32. În ziua 30, valoarea medie a scorului HDRS s-a situat la o medie de 10,83, cu o abatere standard de 5,95. Scorul minim a fost de 2, în timp ce scorul maxim a fost de 24. Analizând eșantionul în funcție de scorul HAM-A, se constată că valoarea medie a acestuia la testarea

inițială fost de 22,93. Valoarea minimă constatată s-a situat la 10, iar cea maximă la 29. Valorile scorului HMA-A s-au abătut de la valoarea medie în plus sau în minus cu 5,10. În ziua 30, valoarea medie a scorului HAM-A s-a situat la 9,98, având o abatere standard de 4,79.

Tratamentul adjuvant cu rTMS

Rezultatele descriptive ale cercetării referitoare la numărul de pacienți ce au efectuat tratament adjuvant cu rTMS și felul cum a variat intensitatea individuală a pragului motor (MT%), au scos în evidență că jumătate dintre participanți au fost supuși acestei proceduri (50%, n=20). Intensitatea de stimulare individuală a pacienților a fost identificată conform metodologiei astfel nivelul mediu al intensității stimulării s-a situat la 47,55%. Valorile s-au abătut de la medie în plus sau în minus cu 12,17. Valoarea minimă fost de 30%, în timp ce valoarea maximă fost de 70%.

Tratament farmacologic psihotrop

În acest studiu toate persoanele participante la studiu (100%) au beneficiat și de medicație. Principalele clase de medicamente psihotrope regăsite în studiu sunt reprezentate de: antidepressive 92,50% (n=37), benzodiazepine 57,50% (n=23), hipnotice 37,50% (n=15), antipsihotice 32,50% (n=13), stabilizatoare de dispoziție 10% (n=4) și agenți antimuscarinici 2,50% (n=1).

Tratamentul comorbidităților asociate

Dintre pacienți înrolați în studiu 25% (n=10) dintre pacienți au beneficiat și de medicație asociată, iar 75% (n=30) nu au beneficiat de medicație asociată pentru comorbiditățile acestora. Cei 25% (n=10) pacienți ce au prezentat afecțiuni comorbide stabile, au avut și tratament medical concomitent cu tratamentul farmacologic psihotrop.

Comorbidități asociate

Din eșantionul studiat 40% (n=16) dintre persoanele participante la studiu au comorbidități asociate, în timp ce 60% (n=24) nu au prezentat astfel de afecțiuni. Printre cele mai frecvente comorbidități asociate amintim: hipertensiunea arterială (22,50%), gastrita (5%) și hipotiroidia (5%).

Evoluția severității simptomatologiei depresive și anxioase

La evaluarea inițială scorul mediu al HDRS s-a situat la 23,75, pentru ca, la retestare, acesta să ajungă la o valoare medie de 10,83. De asemenea, scorul mediu inițial al HAM-A a fost de 22,93, pentru ca în ziua a 30-a să se situeze la 9,98. Pentru a vedea dacă nivelurile scorurilor HDRS și HAM-A a scăzut semnificativ la retestare comparativ cu evaluarea făcută inițial, am fost aplicat testul Wilcoxon. Rezultatele obținute indică faptul că atât evoluția scorului HDRS ($z=-5,515$, $p<0,001$), cât și cea a scorului HAM-A ($z=-5,521$, $p<0,001$) au fost semnificative statistic.

Răspunsul clinic și remisia depresiei.

Rezultatele studiului au fost exprimate prin răspunsul clinic, definit ca o reducere cu >50% a scorului depresiei la 30 de zile după evaluarea inițială și prin remisiune, definită printr-un scor

sub 7 pentru scala HDRS şi sub 9 pentru scala HAM-A. Astfel, la 60% (n=24) dintre persoanele participante la studiu s-a constatat un răspuns clinic, iar la 30% (n=12) boala a intrat în remisiune.

Asocierea dintre variabilele demografice şi răspunsul clinic

Rezultatele analizei statistice au arătat că nu există o asociere semnificativă statistic între sexul subiecţilor, starea civilă, nivelul de educaţie, statusul ocupaţional şi răspunsul clinic pozitiv. Între mediul de viaţă şi răspunsul clinic s-a putut stabili o relaţie semnificativă statistic ($\chi^2=7,111$; $df=1$; $p=0,008$). Astfel, observăm ponderi semnificativ mai mari ale răspunsului clinic la persoanele din mediul rural (86,70%) faţă de o pondere a răspunsului clinic de doar 44% la persoanele din mediul urban. Se observă o pondere semnificativ mai ridicată a răspunsului clinic (80%) în cadrul grupului care a beneficiat doar de tratament farmacologic psihotrop comparativ cu ponderea răspunsului clinic în rândul persoanelor din grupul care a beneficiat concomitent de rTMS şi de tratament farmacologic psihotrop (40%). Prin urmare, putem afirma că răspunsul clinic este asociat cu apartenenţa la grupurile prezentate, fapt demonstrat şi de rezultatul testului chi-pătrat ($\chi^2=6,667$; $df=1$, $p=0,010$). **Răspunsul clinic a fost semnificativ mai mare în cadrul grupului care a beneficiat doar de medicaţie.**

Asocierea dintre variabilele demografice şi remisia afecţiunii

Se constată că relaţia dintre sexul participanţilor, mediul de viaţă, starea civilă, nivelul de educaţie, statusul ocupaţional şi remisiune nu este una semnificativă statistic. Pacienţii din mediul rural, prezintă totuşi ponderi mai mari în obţinerea remisie, comparativ cu cei din mediul urban. Testul Chi pătrat bivariat (χ^2) a indicat prezenţa unei asocieri semnificative între educaţie şi prezenţa remisiunii ($\chi^2=16,703$; $df=5$; $p=0,005$). Astfel, din tabelul de contingenţă (încrucişat) de mai jos, se observă o pondere mai mare a remisiunilor la persoanele cu studii reduse (8 clase – 50%, şcoală profesională – 75%). Observăm un procent mai ridicat al remisiunilor la persoanele care au beneficiat doar de medicaţie (45%) comparativ cu persoanele care au beneficiat concomitent de TMS şi medicaţie (15,0%). Diferenţa dintre cele două grupuri este una semnificativă statistic ($p=0,038$).

Factori predictivi în apariţia răspunsului clinic pozitiv

Pentru a prezice răspunsul clinic pozitiv (aşa cum a fost definit anterior) în funcţie de variabilele predictor: vârsta, sexul, mediul de viaţă, starea civilă, educaţie, statusul ocupaţional, scorul HDRS iniţial şi grupul de care aparţine subiectul (creat pe baza beneficiarii de medicaţie şi TMS), s-a apelat la regresia logistică binomială. Folosind modelul Wald al eliminării regresive, au fost analizate caracteristicile ce diferenţiază persoanele care pot obţine un răspuns clinic pozitiv de cele care nu obţin un răspuns clinic pozitiv. **Modelul final de regresie indică faptul că persoanele din mediul rural şi cu un scor HDRS redus manifestă o probabilitate mai mare de a obţine un răspuns clinic pozitiv.**

Factori predictivi în apariţia remisie afecţiunii

Pentru prezicerea remisiunii studiul a luat în calcul următoarele variabile predictor: vârsta, sexul, mediul de viaţă, starea civilă, educaţie, statusul ocupaţional, scorul HDRS iniţial, scorul HAM-A şi grupul de care aparţine subiectul (creat pe baza beneficiarii de tratament farmacologic psihotrop şi rTMS). Folosind modelul Wald al eliminării regresive, cercetarea a analizat caracteristicile ce diferenţiază persoanele care pot obţine o remisiune a bolii de cele care nu o obţin. **Modelul final de regresie indică faptul că persoanele care beneficiază doar de tratament**

farmacologic psihotrop şi cu un scor HDRS redus manifestă o probabilitate mai mare de a obţine remisiunea bolii.

Relaţia dintre datele demografice şi opţiunea de urma tratament adjuvant cu rTMS

Opţiunea pacienţilor pentru stimulare magnetică nu se diferenţiază semnificativ statistic în funcţie de sex, stare civilă şi status ocupaţional. Cercetarea a explorat modul în care se diferenţiază opţiunea pentru stimulare şi în funcţie de mediul de viaţă al persoanelor participante la studiu. Studiul evidenţiază o pondere mai mare a persoanelor din mediul urban care au optat pentru efectuarea stimulării magnetice transcraniene (68%) comparativ cu persoanele din mediul rural (20%). Diferenţa dintre cele două medii de viaţă este una semnificativă statistic ($p=0,003$). Se constată o asociere semnificativă statistic între nivelul de educaţie şi opţiunea pentru efectuarea stimulării magnetice ($\chi^2=13,388$; $df=5$; $p=0,020$). Se remarcă ponderi mai mari a celor cu studii liceale şi de licenţă pentru efectuarea stimulării magnetice. Coeficientul V a lui Cramer (Cramer's $V=0,579$) ne indică o legătură de intensitate ridicată între cele două variabile.

2.4.5 Discuţii

Studiul al doilea de cercetare din teza de doctorat a evidenţiat, un răspuns clinic la 60% ($n=24$) dintre pacienţi, iar la 30% ($n=12$) dintre participanţi boala a intrat în remisie. Deşi rezultatele studiului au fost promiţătoare per global, trebuie observat faptul că grupul de studiu ce a primit doar tratament farmacologic psihotrop, a prezentat un procent mai ridicat al remisiunilor 45% ($n=9$), comparativ cu persoanele care au beneficiat concomitent de rTMS şi tratament farmacologic 15% ($n=3$). De asemenea diferenţa dintre cele două grupuri a fost semnificativ statistică ($p=0,038$). Aceste rezultate obţinute nu reflectă nivelul de eficacitate cuprins în ghidurile internaţionale rTMS pentru tulburarea depresivă majoră (Lefaucheur et al., 2014, 2020). Lipsa de eficacitate a rTMS din studiul de cercetare poate fi corelată cu faptul că, şi pentru tratamentul farmacologic, şansele ca un pacient să obţină remisia bolii prin medicaţie scade cu fiecare cură de tratament eşuată (Brakemeier et al., 2007; Rush et al., 2006b; Sackeim et al., 1996; Sinyor et al., 2010).

2.4.6 Concluzii

Lipsa de eficacitate rTMS ca şi adjuvant la tratamentul farmacologic pentru pacienţii cu tulburare depresivă majoră în eşantionul studiat, este în contrast cu majoritatea studiilor din literatura de specialitate. Beneficiile rTMS pot varia în funcţie de factori individuali specifici sau parametrii de stimulare. Este posibil ca subgrupurile de pacienţi care ar putea beneficia de rTMS să nu fi fost suficient reprezentate în eşantionul nostru, sau ca metodologia de aplicare a rTMS să necesite ajustări fine pentru a maximiza eficacitatea procedurii.

Terapia rTMS a fost sigură şi bine tolerată de către pacienţi, de efectele adverse raportate fiind limitate şi tranzitorii. Absenţa inducerii hipomaniei şi a altor efecte secundare severe este consistentă cu literatura existentă şi demonstrează că rTMS este o opţiune de tratament ce prezintă un profil de siguranţă bun.

Asocierea dintre variabilele demografice şi răspunsul clinic sau remisia, au scos în evidenţă faptul că participanţii din mediul rural au o probabilitate mai mare să prezinte un răspuns clinic pozitiv, demonstrând că factorii de mediu şi stilul de viaţă pot influenţa eficacitatea tratamentului. Participanţii cu nivelul de educaţie mai scăzut (8 clase – 50%, şcoală profesională – 75%) au manifestat o probabilitate mai mare de a obţine remisia depresiei. Pacienţii ce au fost trataţi doar cu medicaţie prezintă o probabilitate semnificativă statistic să obţină atât un răspuns

clinic pozitiv cât şi remisiunea bolii.

Prevalenţa comorbidităţilor în eşantionul studiat subliniază importanţa şi tratamentul holistic în gestionarea tulburării depresive majore, luând în considerare şi alte afecţiuni somatice care pot complica tratamentul şi recuperarea acestora.

Observaţiile privind decizia pacienţilor de a alege rTMS reflectă o acceptare crescută a acestei terapii în rândul persoanelor din mediul urban şi cu un nivel educaţional mai ridicat, posibil datorită unei mai bune informări şi accesibilităţii la tratamente inovatoare.

Aceste descoperiri subliniază importanţa revizuirii continue a practicilor de prescriere şi nevoia de a adapta tratamentele în funcţie de profilul simptomatic complex şi de comorbidităţile pacienţilor cu tulburare depresivă majoră. Pentru adoptarea utilizării rTMS în intervenţiile de sănătate publică este nevoie de mai multe dovezi în ceea ce priveşte eficacitatea terapiei, precum şi o analiza a cost-eficienţei aceste metode comparativ cu tratamentele farmacologice standard sau a intervenţiilor psihologice.

Limitări

Realizarea studiului în ambulatoriul de specialitate nu a permis includerea unui grup placebo rTMS de control. De asemenea deoarece rTMS nu este folosit în prima linie de tratament, nu am putut evalua eficacitatea acestuia fără tratament farmacologic concomitent. Lotul de studiu a fost mic din cauza adresabilităţi scăzute a pacienţilor din România pentru rTMS, astfel rezultatele nu pot fi generalizate. Durata studiului a fost scurtă, astfel nu se pot evidenţia efectele pe termen lung ale terapiei cu rTMS. Cu o predominanţă a sexului feminin în studiu, rezultatele pot fi mai puţin aplicabile bărbaţilor, şi este nevoie de mai multe studii suplimentare pentru a explora diferenţele de gen în răspunsul la rTMS.

2.5 STUDIUL 3 – Explorarea percepţiilor şi experienţelor pacienţilor trataţi cu rTMS pentru tulburare de adaptare şi tulburare depresivă majoră într-un ambulatoriu de specialitate privat din România

2.5.1 Introducere

Tulburările de adaptare şi depresia majoră reprezintă probleme majore de sănătate publică la nivel global. Impactul acestor afecţiuni asupra morbidităţii şi a ratelor de dizabilitate sunt foarte mari (Reddy, 2010). La fel ca şi populaţia de la nivel global şi românii suferă de multiple afecţiuni şi provocări, care au demonstrat că au un efect asupra disparităţii în sănătatea mintală şi în tratamentul acestora. În ceea ce priveşte afecţiunile mintale tratamentul farmacologic şi psihoterapia sunt principalele abordări pentru tulburarea de adaptare şi tulburarea depresivă majoră (Brătucu et al., 2022; D. Constantin, Dinu, et al., 2020).

Cercetările au arătat că sistemul de sănătate românesc este oarecum stagnant în prezent, ceea ce oferă lacune şi multe deficienţe. Cu toate acestea, există multe aspecte pozitive ale sistemului de sănătate din România. Pentru a creşte accesibilitatea generală şi calitatea îngrijirilor de sănătate mintală, inclusiv disponibilitatea opţiunilor de tratament rTMS în practicile private, există un decalaj mare între intervenţiile eficiente de sănătate publică şi investiţiile pentru îmbunătăţirea scenariului general. O abordare mai bună a sănătăţii publice este aceea că nu numai tratamentul ar trebui să fie focalizat, ci ar trebui adoptată o abordare preventivă care ar putea duce la o creştere a angajamentului românilor pentru serviciile de sănătate mintală (Petre et al., 2023). Eficacitatea rTMS ca opţiune de tratament pentru depresie şi tulburări de adaptare este percepută de pacient şi aceasta poate influenţa, de asemenea, procesul de luare a deciziilor de către pacient. Aspecte precum angajamentele de sănătate publică, conştientizarea, educaţia, accesul la servicii, reducerea percepţiilor negative şi comunicarea eficientă despre tratament joacă un rol mare în modelarea proceselor de luare a deciziilor pacienţilor când vine vorba de utilizarea rTMS pentru tratamentul sănătăţii mintale în practicile private (Deng et al., 2023). Studiul de faţă explorează percepţiile şi experienţele pacienţilor ce au efectuat proceduri de rTMS pentru tulburare de adaptare şi tulburare depresivă majoră în clinicile private din România.

2.5.2 Scopul şi obiectivele studiului

2.5.2.1 Scopul Studiului

Scopul studiului a fost să investigheze percepţiile şi experienţele pacienţilor trataţi cu rTMS pentru tulburare de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă şi tulburare depresivă majoră în ambulatoriul privat de specialitate din România.

2.5.2.2 Întrebările de cercetare

- Cum percep pacienţii cu tulburare de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă şi tulburare depresivă majoră, eficacitatea şi acceptabilitatea stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în contextul asistenţei medicale private din România?
- Ce factori influenţează procesele decizionale ale pacienţilor cu privire la utilizarea stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) pentru tratarea tulburării de adaptare şi a tulburării depresive majore în ambulatoriul de specialitate privat din România?

2.5.2.3 Obiectivele studiului

- Investigarea perspectivelor pacienţilor asupra stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) ca opţiune de tratament pentru depresia majoră şi tulburarea de adaptare cu dispoziţie anxios-depresivă în ambulatoriul privat de specialitate din România concentrându-se pe experienţele, percepţiile şi procesele decizionale ale acestora.

2.5.3 Material şi metode

2.5.3.1 Design-ul studiului

Studiul de cercetare calitativă, utilizând interviul semi-structurat a inclus pacienţii diagnosticaţi cu tulburare de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă şi tulburare Depresivă majoră conform DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), ce au fost trataţi cu rTMS şi au fost înregistraţi în ambulatoriu privat de specialitate din cadrul Centrului Medical Englober SRL, Braşov. Interviuurile semi-structurate au fost aplicate pacienţilor după finalizarea sesiunilor de tratament rTMS, cercetarea fiind derulată în perioada aprilie 2018 - august 2023.

2.5.3.2 Criterii de includere

Pacienţii incluşi în studiul de cercetare calitativă au îndeplinit următoarele criterii:

1. Să fie diagnosticaţi cu tulburare depresivă majoră sau tulburare de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă conform DSM-5.
2. Să fi fost trataţi cu cură completă de rTMS pentru afecţiunea lor.
3. Să semneze consimţământul informat pentru realizarea interviului semi-structurat.

2.5.3.3 Criterii de excludere

Pacienţii care au îndeplinit unul dintre criteriile de mai jos au fost excluşi din studiu:

1. Nu au finalizat toate sesiunile de rTMS pentru afecţiunea lor.
2. Au fost trataţi doar cu tratament farmacologic psihotrop.
3. Au refuzat să participe la finalul sesiunilor de tratament la interviul semi-structurat.

2.5.3.4 Proceduri de studiu

Instrumentul studiului

Pentru realizarea cercetării calitative a fost creat un interviu semi-structurat cu 11 întrebări. Întrebările realizate au fost special concepute astfel încât răspunsurile pacienţilor, să ne ofere informaţii referitoare percepţiile, experienţele şi factorii ce au stat la decizia optării pentru rTMS.

2.5.3.5 Date colectate

Înregistrarea datelor şi pregătirea pentru procesul de analiză

Datele calitative au fost colectate de la participanţii studiului prin intermediul interviurilor semi-structurate, ce au fost înregistrate audio în limba română, apoi transcrise în limba română şi traduse în limba engleză, în vederea analizării tematică a conţinutului acestora. După transcriere şi traducere datele au fost aranjate, organizate, curăţate şi codate pentru analiza tematică a conţinutului. Analiza tematică a conţinutului reprezintă una dintre cele mai importante şi de încredere tehnici de analiză calitativă. Interviuurile au fost luate pacienţilor din

ambulatoriul de specialitate privat din România (Centrul Medical Englober SRL).

2.5.3.6 Analiză datelor

Analiza datelor interviurilor inițiale în limba română a fost realizată după transcrierea acestora. Materialul transcris a fost citit de mai multe ori, pentru identificarea similarităților și a modelelor în răspunsurile participanților. Un proces de codificare deschisă a fost adoptat pentru identificarea temelor și sub-temelor manual din datele calitative. Codificarea manuală a transcrierilor a furnizat informații cercetătorului și a ajutat la identificarea temelor și sub-temelor. Temele și sub-temele identificate sunt prezentate mai jos. Datele calitative obținute din interviurile semi-structurate au fost analizate tematic cu ajutorul software-ului NVivo 14, care este un produs al QSR International pentru analiza calitativă, pentru a înțelege mai bine problemele și pentru a ajunge la răspunsuri definitive pentru întrebările de cercetare predefinite.

2.5.3.7 Siguranță și Aspecte etice, Consimțământ informat

Studiul a primit avizul comisiei de etica cu nr. 1.3/21.05.2018, emis de Comitetul de etică a cercetării științifice medicale a Facultății de Medicină a Universității Transilvania

2.5.4 Rezultate și Discuții

În studiul de cercetare au fost incluși 20 participanți și astfel au fost realizate 10 interviuri semi-structurate pentru pacienții cu tulburare de adaptare și 10 interviuri pentru cei diagnosticați cu tulburare depresivă majoră ce au fost tratați cu rTMS. Informațiile demografice ale participanților studiului cu codurile lor sunt prezentate mai jos.

Tema 01: Eficacitatea și acceptabilitatea rTMS

În ceea ce privește găsirea similarităților și modelelor printre transcrierile interviurilor semi-structurate, transcrierile au fost analizate printr-un test de interogare a cuvintelor, limitat la cele 20 de cuvinte cele mai frecvente cu sinonimele asociate acestora pentru tema curentă, pentru a obține o perspectivă mai bună în NVivo 14. Studiul a utilizat norul de cuvinte (word cloud) pentru a reprezenta vizual frecvența cuvintelor din transcrierile interviurilor semi-structurate analizate. Norul de cuvinte generat ilustrează termeni cheie asociați cu rTMS și relevanța sa ca alternativă la tratamentul farmacologic și psihoterapie.

Acceptabilitatea rTMS în rândul oamenilor este în general ridicată, mai ales având în vedere natura sa non-invazivă și riscul mai scăzut de efecte secundare comparativ cu medicamentele antidepressivă. Efectele secundare comune sunt de obicei ușoare și pot include dureri de cap, disconfort la nivelul scalpului la locul stimulării, furnicăături sau amețeli. Deoarece nu necesită sedare sau anestezie, indivizii se pot întoarce la activitățile lor normale imediat după fiecare ședință de tratament, ceea ce contribuie, de asemenea, la acceptabilitatea sa ridicată. rTMS este văzută ca o alternativă valoroasă pentru cei care caută opțiuni dincolo de medicamente și psihoterapie, în special pentru depresia rezistentă la tratament și pentru tulburările legate de stres. Faptul că este un tratament țintit, un tratament cu mai puține efecte secundare sistemice, îl face o opțiune atrăgătoare pentru mulți. De asemenea, merită menționat că pe măsură ce conștientizarea și disponibilitatea rTMS au crescut, a crescut și acceptarea acesteia atât în rândul pacienților, cât și al furnizorilor de servicii de sănătate. Perspectivile indivizilor asupra rTMS pot varia în funcție de experiențele personale, informațiile pe care le-au primit și atitudinea lor față de tratamentele netradiționale.

Sub-tema 01: Acceptarea rTMS

Stimularea Magnetică Transcraniană repetitivă (rTMS), este o modalitate de tratament inovatoare și non-invazivă care câștigă recunoaștere și acceptare datorită eficacității sale în gestionarea depresiei, anumitor tulburări de legătură cu stresul și tulburări de anxietate. Pentru depresie, în special pentru depresia rezistentă la tratament, acolo unde tratamentele tradiționale, medicamentele și psihoterapia nu au fost eficiente, rTMS oferă o alternativă viabilă. Acceptarea acesteia este în creștere, parțial datorită multitudinii de dovezi care susțin eficacitatea sa. Studiile clinice au arătat că rTMS poate duce la o reducere semnificativă a simptomelor pentru mulți pacienți, iar unii chiar ating remisia. Natura non-invazivă a rTMS, împreună cu profilul său relativ blând de efecte secundare, de obicei limitat la disconfort temporar la locul stimulării sau dureri de cap ușoare, contribuie la percepția favorabilă în rândul pacienților și clinicienilor. Dincolo de tulburarea depresivă majoră, rTMS a fost, de asemenea, explorată ca tratament pentru alte tulburări mintale, deși utilizarea sa în aceste condiții este mai mult investițională și mai puțin stabilă. De asemenea, există un interes crescând în aplicarea rTMS pentru tratarea anumitor tulburări legate de stres, cu studii preliminare care arată promisiuni.

Atractivitatea rTMS în aceste domenii provine din aceleași beneficii observate în tratamentul depresiei. O abordare non-farmacologică cu puține efecte secundare și potențialul pentru îmbunătățiri semnificative acolo unde alte tratamente au eșuat. Acceptabilitatea rTMS este relativ ridicată, în special printre pacienții care au avut probleme cu efectele secundare ale medicamentelor sau aceia care nu au obținut rezultate satisfăcătoare de la alte tratamente. Furnizorii de servicii medicale recunosc din ce în ce mai mult rTMS ca un instrument valoros în arsenalul de tratament pentru depresie și potențial pentru alte tulburări legate de stres și anxietate. Avansul tehnologic și acumularea de rezultate clinice pozitive au ajutat în acest sens, deși problemele de accesibilitate și acoperirea asigurărilor încă limitează utilizarea sa pentru unii pacienți.

Sub-tema 02: Eficacitatea

Stimularea magnetică transcraniană, TMS, are implicații pentru sănătatea publică, în special în contextul tratării condițiilor de sănătate mintală, cum ar fi tulburarea depresivă majoră și tulburările legate de stres, pentru care a fost cel mai mult studiată și aplicată. Eficacitatea sa în acest domeniu poate influența rezultatele mai largi ale sănătății publice prin îmbunătățirea bunăstării individuale, reducerea poverii generale a bolilor mintale și, potențial, afectarea costurilor de sănătate și alocarea resurselor. rTMS a dovedit a fi eficientă în reducerea simptomelor depresiei, în special la persoanele care nu au răspuns la tratamentele tradiționale, cum ar fi medicamentele antidepresive sau psihoterapia. Pentru sănătatea publică, acest lucru înseamnă oferirea unei opțiuni suplimentare de tratament viabilă care poate ajuta la reducerea poverii generale a depresiei. Depresia este o cauză principală a dizabilității la nivel mondial, iar gestionarea eficientă a acestei condiții este crucială pentru îmbunătățirea calității vieții și reducerea costurilor de sănătate asociate cu condițiile de sănătate mintală netratate. Percepțiile furnizate de participanții studiului sunt prezentate aici ca adnotări.

rTMS este cercetată pentru potențialul său de a trata alte condiții de sănătate mintală, inclusiv tulburările de anxietate, PTSD și tulburarea obsesiv-compulsivă. Eficacitatea sa în aceste domenii ar putea impacta și mai mult sănătatea publică, oferind noi căi de tratament. Acest lucru este deosebit de important pentru condițiile dificil de tratat sau pentru care există opțiuni limitate de tratament disponibile. Deși rTMS reprezintă un instrument promițător pentru sănătatea publică în domeniul tratamentului sănătății mintale, există provocări în adoptarea sa

pe scară largă. Acestea includ asigurarea calităţii şi consistenţei în livrarea tratamentului, formarea furnizorilor şi continuarea cercetării şi rafinării protocoalelor de tratament pentru cele mai bune rezultate.

Tema 02: Factori de influenţă în decizia pentru rTMS

În ceea ce priveşte identificarea similarităţilor şi a modelelor printre transcrierile interviurilor semi-structurate, transcrierile au fost supuse unui test de căutare de cuvinte limitat la cele mai frecvente 20 de cuvinte şi sinonimele asociate acestora pentru tema curentă, în vederea obţinerii unei perspective mai clare în NVivo 14.

Eficacitatea TMS, în special în cazurile de depresie rezistentă la tratament, este un factor semnificativ care stă la baza considerării sale. Persoanele care au navigat prin provocările tratamentelor convenţionale fără rezultate satisfăcătoare adesea se îndreaptă către rTMS cu multă speranţă. Natura non-invazivă a rTMS, combinată cu un profil de efecte secundare relativ benign comparativ cu intervenţiile farmacologice, o poziţionează ca o opţiune atrăgătoare pentru cei precauţi cu efectele adverse asociate cu medicamentele tradiţionale.

Problemele de accesibilitate, inclusiv costul tratamentului şi acoperirea asigurărilor, constituie bariere semnificative în alegerea rTMS. Implicaţiile financiare ale rTMS, care pot fi substanţiale, sunt o consideraţie critică pentru mulţi, în special în regiunile unde costurile de îngrijire medicală sunt predominant suportate direct de pacient sau unde acoperirea asigurării pentru rTMS este limitată. Disponibilitatea geografică a clinicilor rTMS poate influenţa procesul de luare a deciziilor, deoarece provocările logistice ale participării la şedinţe regulate de tratament pot descuraja persoanele care locuiesc departe de centrele specializate. Influenţa furnizorilor de servicii medicale în ghidarea alegerilor de tratament este un alt factor important.

Atitudinile individuale faţă de tratamentul sănătăţii mintale şi problemele asociate cu anumite tratamente pot influenţa procesul decizional. Unii indivizi pot vedea rTMS ca pe o ultimă soluţie, de luat în considerare doar după ce toate celelalte opţiuni au fost epuizate, în timp ce alţii pot considera rTMS ca o alternativă preferabilă la medicaţie din cauza preocupărilor legate de dependenţa de medicamente sau efectele secundare. Decizia de a urma TMS este multi-factorială, influenţată de consideraţii legate de eficacitate, mărturii personale, accesibilitate, recomandările furnizorului de servicii medicale şi convingerile individuale despre tratamentul sănătăţii mintale. Pe măsură ce cercetările despre rTMS continuă să crească şi atitudinile societăţii faţă de sănătatea mintală evoluează, este probabil ca tot mai mulţi indivizi să considere rTMS ca o opţiune viabilă de tratament pentru gestionarea condiţiilor lor.

Tema 03: Compararea rTMS cu alte tipuri de tratamente

În ceea ce priveşte identificarea similarităţilor şi a modelelor printre transcrierile interviurilor semi-structurate, transcrierile au fost supuse unui test de căutare a cuvintelor limitat la cele 20 de cuvinte cele mai frecvente împreună cu sinonimele asociate acestora pentru tema curentă, pentru a obţine o perspectivă mai clară în NVivo 14.

rTMS reprezintă un progres semnificativ în opţiunile de tratament non-invaziv, oferind o alternativă distinctă faţă de farmacoterapie şi psihoterapie. Emergenţa sa este deosebit de relevantă în discuţiile despre sănătatea publică, datorită nevoii crescute de opţiuni de tratament diverse şi accesibile. Unul dintre principalele avantaje ale rTMS din perspectiva sănătăţii publice este capacitatea sa de a oferi o opţiune de tratament pentru pacienţii cu depresie rezistentă la tratament. Aceasta reprezintă o porţiune considerabilă a populaţiei care nu răspunde la

antidepresivele tradiţionale sau la psihoterapie.

Integrarea rTMS în strategiile de sănătate publică nu este lipsită de provocări. Costul iniţial şi investiţia în resurse pentru echipamentele rTMS şi personalul instruit sunt semnificative, ceea ce poate influenţa disponibilitatea sa, în special în zonele cu venituri mai mici sau în sistemele de sănătate deja tensionate de resurse limitate. Deşi rTMS este o opţiune de tratament eficientă pentru unii, nu este universal eficientă, iar determinarea pacienţilor care ar putea beneficia cel mai mult rămâne un domeniu de cercetare în desfăşurare. Compararea rTMS cu alte tehnici emergente de stimulare cerebrală non-invazivă, cum ar fi stimularea directă transcraniană, TDCS, dezvăluie un peisaj al tratamentului sănătăţii mintale care evoluează rapid. Fiecare dintre aceste modalităţi oferă beneficii şi limitări unice, iar eficacitatea şi aplicabilitatea lor comparativă la diferite populaţii de pacienţi sunt centrale în discuţiile despre sănătatea publică privind optimizarea îngrijirii sănătăţii mintale.

rTMS adăugă valoare la opţiunile de tratament pentru sănătatea mintală, oferind o combinaţie de eficacitate şi siguranţă care este deosebit de atractivă pentru iniţiativele de sănătate publică menite să abordeze condiţiile rezistente la tratament. Compararea şi integrarea continuă a rTMS cu tratamentele tradiţionale şi emergente este vitală pentru dezvoltarea unor strategii de sănătate publică cuprinzătoare, accesibile şi eficiente pentru îngrijirea sănătăţii mintale. Pe măsură ce cercetarea continuă să evolueze, la fel va evolua şi rolul rTMS în sănătatea publică, extinzând potenţial aplicaţia şi accesibilitatea sa pentru a beneficia un spectru mai larg de indivizi.

2.5.5 Concluzii

În cadrul acestui studiu au rezultat mai multe concluzii cheie privind eficacitatea rTMS, acceptabilitatea şi factorii influenţi care afectează deciziile indivizilor de a opta pentru acest tratament. rTMS reprezintă un o modalitate de tratament utilă în diverse tulburări psihiatrice, în special depresia, unde a fost evaluat riguros. Eficacitatea sa este în mod particular pronunţată în rândul populaţiilor cu depresie rezistentă la tratament, oferind o alternativă viabilă acolo unde intervenţiile farmacologice tradiţionale şi psihoterapeutice au eşuat. Acceptabilitatea rTMS în rândul pacienţilor şi furnizorilor de servicii de sănătate este, în general, mare, atribuită naturii sale non-invazive, efectelor secundare minime şi absenţei necesităţii de anestezie. Această acceptabilitate este crucială pentru integrarea sa în îngrijirea psihiatrică standard, promovând o înţelegere şi disponibilitate mai largă de a adopta această modalitate ca parte a planurilor de tratament comprehensive. Mărturiile personale ale celor care au experimentat îmbunătăţiri substanţiale ale simptomelor lor contribuie la acceptarea şi cererea în creştere pentru acest tratament.

Decizia de a urma rTMS este influenţată de un complex de factori. Costul tratamentului şi acoperirea asigurării sunt bariere semnificative, în special în regiunile unde astfel de tratamente nu sunt larg acoperite de planurile de asigurare de sănătate. Accesibilitatea joacă, de asemenea, un rol critic, cu disponibilitatea serviciilor de rTMS variind considerabil în funcţie de locaţie geografică, limitând potenţial accesul pentru cei din zonele rurale sau sub-servite. Recomandarea profesioniştilor din sănătate pe baza cunoştinţelor şi înţelegerii lor despre rTMS este un alt factor important, subliniind nevoia de educaţie continuă şi formare în acest domeniu. Atitudinile personale faţă de tratamentul sănătăţii mintale, influenţate de factori sociali şi credinţe individuale, pot facilita sau împiedica decizia de a urma rTMS. Corpul emergent de cercetare şi studii clinice continuă să modeleze percepţiile, atenuând treptat preocupările şi scepticismul prin evidenţierea bazei ştiinţifice şi a potenţialului terapeutic al rTMS.

rTMS se prezintă ca o opţiune de tratament convingătoare în domeniul psihiatriei, evidenţiată de eficacitatea sa în tratarea anumitor tulburări şi de acceptabilitatea ridicată atât în rândul pacienţilor, cât şi al clinicienilor. Implementarea şi utilizarea mai largă a rTMS depind de abordarea factorilor influenţi care guvernează accesul şi alegerea. Pe măsură ce corpul de dovezi care susţine rTMS continuă să se extindă, alături de eforturile de îmbunătăţire a accesibilităţii şi a accesibilităţii la preţuri accesibile, se poate anticipa că rTMS va ocupa o poziţie mai proeminentă în strategia de sănătate publică pentru gestionarea tulburărilor de sănătate mintală. Această evoluţie necesită o abordare care să cuprindă inovaţia clinică, politica de sănătate publică şi atitudinile societale faţă de tratamentul sănătăţii mintale pentru a realiza pe deplin potenţialul rTMS în contribuţia la îngrijirea sănătăţii mintale.

Concentrarea pe rTMS în contextul României oferă o perspectivă unică, având în vedere infrastructura de sănătate a ţării, politica de sănătate publică şi atitudinile societale faţă de tratamentul sănătăţii mintale. Eficacitatea rTMS ca opţiune de tratament pentru depresie şi alte tulburări de sănătate mintală este bine documentată la nivel global, iar acest lucru se extinde şi la potenţiala sa aplicare în România. Accesibilitatea şi acceptabilitatea TMS în România sunt influenţate de factori naţionali specifici, inclusiv finanţarea sănătăţii, disponibilitatea profesioniştilor medicali specializaţi instruiţi în rTMS şi conştientizarea publică despre tratamentele de sănătate mintală. Sistemul de sănătate din România s-a confruntat cu provocări legate de finanţare, alocarea resurselor şi asigurarea accesului echitabil la îngrijire. Aceşti factori pot influenţa disponibilitatea tratamentelor inovatoare precum rTMS. Pentru ca rTMS să fie acceptat şi utilizat pe scară largă, ar trebui să se facă eforturi concertate pentru a investi în echipamentul necesar şi pentru a instrui profesioniştii din sănătate în acest tratament specializat. De asemenea, iniţiativele de sănătate publică ar putea juca un rol vital în creşterea conştientizării despre rTMS în rândul populaţiei generale şi al profesioniştilor medicali, subliniind beneficiile şi potenţialul său ca alternativă la tratamentele tradiţionale.

Acceptarea rTMS în rândul pacienţilor din România poate fi influenţată de atitudinile societale faţă de sănătatea mintală. Există o necesitate continuă de a aborda problemele şi de a promova înţelegerea şi deschiderea faţă de problemele de sănătate mintală şi opţiunile de tratament. O conştientizare şi acceptare mai mare poate duce la o cerere crescută pentru rTMS, ceea ce, la rândul său, ar putea îmbunătăţi disponibilitatea şi accesul. Factorii economici, cum ar fi costul rTMS şi acoperirea de asigurări, sunt critici în determinarea fezabilităţii optării pentru acest tratament. În România, ca şi în multe alte ţări, măsura în care tratamentele inovatoare sunt acoperite de asigurările de sănătate publică sau necesită cheltuieli din buzunar poate afecta semnificativ accesibilitatea lor. Adoptarea rTMS în cadrul acoperirii de asigurări ar facilita în mare măsură adoptarea şi integrarea acestuia în îngrijirea sănătăţii mintale. Deşi potenţialul rTMS de a îmbunătăţi rezultatele sănătăţii mintale este evident, contextul României prezintă provocări şi oportunităţi specifice. Abordarea eficientă a acestora necesită un demers pe mai multe planuri care implică îmbunătăţirea infrastructurii de sănătate, creşterea conştientizării şi acceptării rTMS în rândul publicului şi al profesioniştilor din sănătate, şi abordarea barierelor economice de acces. Astfel de eforturi pot contribui semnificativ la integrarea mai largă a rTMS în strategia de sănătate publică a României pentru îngrijirea sănătăţii mintale, îmbunătăţind în cele din urmă bunăstarea indivizilor şi a comunităţii în general.

CAPITOLUL 3 – CONCLUZII FINALE, CONTRIBUȚII ORIGINALE, DISEMINAREA REZULTATELOR, DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

3.1 INTEGRAREA STIMULĂRII MAGNETICE TRANSCRANIENE REPETITIVE RTMS ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE.

Rezultatele primului studiu confirmă eficacitatea tratamentului prin rTMS în cazul pacienților cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă. Putem observa în baza rezultatelor statistice, o pondere foarte ridicată a remisiilor complete în cazul grupului ce a fost tratat doar prin rTMS (80%) comparativ cu celelalte grupuri unde ponderea remisiilor complete a fost mult mai redusă, 40% în cazul grupului tratat doar cu tratament farmacologic psihotrop și 20% în grupul care a fost tratat concomitent cu rTMS și medicație psihotropă. Aceste rezultate sunt conforme cu literatura de specialitate privind eficacitatea rTMS în tulburările legate de stres (Lefaucheur et al., 2014, 2020).

Rezultatele obținute în al doilea studiu de cercetare, ce a evaluat utilizarea rTMS ca și metodă de tratament adjuvantă pentru participanții cu tulburare depresivă majoră, contrar așteptărilor și a informațiilor din ghidurile internaționale de specialitate (Lefaucheur et al., 2014, 2020), acestea evidențiază o lipsă de eficacitate a acestei metode terapeutice în eșantionul studiat. Doar 15% din grupul de pacienți ce au fost tratați concomitent cu rTMS și tratament farmacologic psihotrop au intrat în remisie. Aceste rezultate deși nu sunt conforme cu ghidurile internaționale, sunt conforme cu alte studii la nivel internațional ce vizează lipsa de eficacitate a rTMS (Constantin et al., 2024; Lam et al., 2008). Adițional, ratele mici absolute ale remisiei episodului depresiv sunt corelate cu dovezile din studii, ce evidențiază faptul că pacienți ce nu au răspuns la tratament farmacologic, prezintă în general un răspuns scăzut la tratamentele ulterioare farmacologice sau prin ECT (McClintock et al., 2018; O'Reardon et al., 2007).

Rezultatele studiului trei privind explorarea percepției și a experienței pacienților ce au fost tratați prin rTMS pentru tulburarea de adaptare și tulburarea depresivă majoră, evidențiază faptul că această terapie deși în general la început este percepută cu reticență de către pacienți din cauza lipsei de informare, după câteva sesiuni de tratament percepția acestora schimbându-se în sens pozitiv pe măsura ce participanții la studiu resimt eficacitatea acesteia. Majoritatea pacienților au declarat că au avut o experiență pozitivă cu acest tip de terapie, și le-a crescut semnificativ calitatea vieții. În urma analizei calitative a interviurilor semi-structurate în ceea ce privește accesibilitatea și acceptabilitatea rTMS, se observă că majoritatea pacienților consideră faptul că această metodă nu este destul de bine promovată astfel că majoritatea populației nu știe de existența ei. De asemenea, faptul că aceasta metodă nu este decontată de către CNAS reduce mult accesibilitatea pacienților în viziunea participanților la studiu.

Tratamentul cu rTMS a fost sigur și bine tolerat de către pacienții din ambele studii de cercetare, efectele adverse fiind izolate și tranzitorii. Pacienții întorcându-se la activitățile zilnice imediat după efectuarea ședințelor de stimulare. Profilul de siguranță al rTMS identificat în lucrarea de față este similar cu cel descris în literatura de specialitate (Rossi et al., 2009, 2021). Astfel putem afirma ca rTMS este o metodă de tratament sigură, non-invazivă cu efecte adverse minimale ce poate fi utilizată atât în tulburarea de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă cât și în tulburarea depresivă majoră.

Accesul la rTMS este mult limitat în România, deoarece există puține clinici la nivel național care oferă acest tip de terapie, acestea fiind localizate în mediul urban. Majoritatea participanților la studiile cuprinse în lucrarea de doctorat au provenit din mediul urban, fapt ce confirmă faptul că accesibilitatea pacienților din mediul rural este limitată prin lipsa de echipamente și personal medical instruit pentru efectuarea procedurilor de rTMS. Accesul la astfel de tratamente reprezintă

o altă problemă pentru specialiştii din sănătate publică. Pentru a spori accesul la terapie specialiştii din sănătate publică ar trebui să aibă în vedere asigurarea disponibilităţii echipamentelor şi a personalului medical instruit corespunzător atât în mediul urban, cât şi în mediul rural. Un alt obstacol, identificat în accesarea acestui tip de tratament este faptul, că în acest moment rTMS nu este decontat de către CNAS, serviciile fiind disponibile în majoritatea cazurilor doar în regim privat. În alte ţări precum America, sistemele de asigurări de sănătate cum ar fi Medicare, decontează procedurile de rTMS pentru tulburarea depresivă majoră (Voigt et al., 2017).

3.2 CONCLUZII FINALE

Studiul 1 - al tezei de doctorat privind Evaluarea eficacităţii şi siguranţei stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă, a fost primul studiu de acest fel din România. Rezultatele studiului au permis formularea următoarelor concluzii:

1. rTMS este o metodă terapeutică care a evidenţiat o eficacitate superioară comparativ cu tratamentul farmacologic psihotrop în abordarea tulburărilor de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă. Stimularea magnetică ar putea fi folosită ca o alternativă mai eficientă pentru pacienţii ce nu răspund adecvat la medicaţie sau care caută opţiuni de tratament non-farmacologice.
2. Profilul de siguranţă şi efectele adverse secundare limitate şi tranzitorii fac ca rTMS să fie o metodă de tratament sigură şi acceptabilă.
3. Grupul care a beneficiat doar de rTMS a manifestat o probabilitate mai mare în obţinerea unui răspuns clinic pozitiv, iar grupul care a beneficiat doar de medicaţie farmacologică şi un scor redus pe scala HAM-A, a manifestat o probabilitate mai mare în apariţia remisiunii bolii
4. Decizia pacienţilor de a opta pentru rTMS a fost strâns corelată statistic cu mediul de provenienţă urban.

STUDIUL 2 – Evaluarea Eficacităţii şi Siguranţei Stimulării Magnetice Transcraniene Repetitive (rTMS) ca Tratament Adjuvant în Tulburarea Depresivă Majoră, a fost primul de acest fel din România. Rezultatele obţinute în urma cercetării au permis formularea următoarelor concluzii:

1. Lipsa eficacităţii rTMS ca şi adjuvant al tratamentului farmacologic psihotrop pentru pacienţii cu tulburare depresivă majoră în eşantionul studiat.
2. Procedura rTMS a fost sigură şi bine tolerată de pacienţi, efectele secundare fiind limitate şi tranzitorii. La nici un participant din studiu nu a fost indusă hipomania.
3. Factorii predictivi în apariţia răspunsului clinic au fost reprezentaţi de mediul de provenienţă rural şi un scor iniţial mai scăzut pe scala HDRS. Astfel iese în evidenţă faptul că stilul de viaţă şi mediul în care locuiesc pacienţii pot influenţa tratamentul şi recuperarea depresiei. Grupul de pacienţi ce a beneficiat doar de medicaţie şi un scor mai scăzut pe scala HDRS a manifestat o probabilitate mai mare să atingă remisiunea bolii.
4. Decizia de a opta pentru rTMS a participanţilor la studiu este influenţată de mediul de provenienţă urban şi de un nivel de educaţie mai crescut.

STUDIUL 3 – Explorarea percepţiilor si experienţelor pacienţilor trataţi cu rTMS pentru tulburare de adaptare şi tulburare depresivă majoră în ambulatoriul de specialitate privat din România. Analiza calitativă a fost prima pe această temă din România şi a permis formularea următoarelor concluzii:

1. Experienţele pacienţilor ce au fost trataţi cu rTMS au fost pozitive, scoţând în evidenţă eficacitatea şi siguranţa acestei metode, precum şi acceptabilitatea crescută în rândul pacienţilor. La majoritatea participanţilor la interviu calitatea vieţii a fost îmbunătăţită considerabil în urma procedurilor de stimulare magnetică.
2. Decizia de a urma tratamentul prin stimulare magnetică are la bază refuzul pacienţilor de a apela la metode de tratament convenţionale, lipsa de eficacitate a tratamentului medicamentos în unele cazuri şi de dorinţa de recuperare mai rapidă în cazul pacienţilor trataţi concomitent cu rTMS şi medicaţie psihotropă.
3. Accesibilitatea pacienţilor la rTMS este restrânsă datorită faptului că metoda nu este promovată, iar populaţia nu ştie de ea, precum şi de faptul că terapia implică costuri financiare mari, ce nu pot fi decontate prin CNAS. Distribuţia deficitară de echipamente în zonele rurale sau sub-servite, limitează şi mai mult accesul pacienţilor la astfel de proceduri.

Strategii şi politici publice destinate adoptării rTMS ca şi metodă de tratament adjuvantă sau standard pentru tulburările de adaptare şi depresive.

Pe baza analizei literaturii de specialitate şi a rezultatelor obţinute în studiile efectuate în cadrul tezei de doctorat, se pot dezvolta în perioada următoare strategii de sănătate publică, bazate pe următoarele repere:

1. rTMS pare să fie o metodă sigură, eficace şi cost-eficientă pentru tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziţie mixtă anxios-depresivă, rolul ei în tratamentul tulburării depresive majore rămâne neclar, necesitând mai multă cercetare privind tipurile de protocoale eficiente şi precauţie în considerarea utilizării ei pe scară largă de către politicile de sănătate publică. Prin integrarea de noi metode inovatoare se poate reduce impactul acestor afecţiuni asupra indivizilor şi a sistemelor de sănătate publică.
2. Pentru a introduce rTMS ca şi tratament standard sau adjuvant în tulburarea de adaptare studiată, este necesar ca specialiştii să realizeze politici de sănătate publică care să elaboreze şi să implementeze ghiduri clinice bazate pe dovezi care să includă şi această terapie.
3. Implementarea şi utilizarea corectă a acestei metode terapeutice la scară largă, necesită existenţa unor programe de instruire şi certificare pentru cercetători, medici şi tehnicienii TMS.
4. Prin alocarea de fonduri pentru decontarea procedurilor de către CNAS şi pentru echiparea ambulatoriilor, spitalelor cu dispozitive de stimulare se poate creşte accesibilitatea la acest tip de tratament atât în mediul rural cât şi în mediul urban.
5. Campaniile de informare şi educaţie sunt necesare pentru a creşte conştientizarea publică şi acceptarea rTMS ca opţiune de tratament sigură şi eficientă. Aceste campanii ar trebui să vizeze atât populaţia cât şi profesioniştii din domeniul sănătăţii. Promovarea trebuie abordeze atât beneficiile cât şi riscurile asociate cu rTMS şi să aibă un ton neutru.

3.3 CONTRIBUȚII ORIGINALE

Teza de doctorat aduce informații importante referitoare la eficacitatea și siguranța utilizării rTMS în tratamentul tulburărilor de adaptare cu dispoziție mixtă anxios depresivă și a tulburării depresive majore dintr-un context local. Studiile au fost primele de acest gen din România. Rezultatele aducând informații dintr-un context local cu privire la eficacitatea și siguranța rTMS în tulburările de adaptare și depresive.

Studiul de cercetare calitativă realizat în cadrul tezei este primul de acest gen la nivel național și reflectă percepțiile și experiențele pacienților cu tulburare de adaptare și tulburare depresivă majoră ce au realizat aceste proceduri în ambulatoriul de specialitate privat din România.

Informațiile cuprinse în partea generală și specială constituie o bază solidă de informații pentru specialiștii din sănătate publică, în ceea ce privește integrarea acestei metode inovatoare pentru tratamentul tulburărilor de adaptare și depresive în strategiile și politicile de sănătate publică.

3.4 DISEMINAREA REZULTATELOR

- Publicarea a 3 articole și prezentarea a 2 lucrări în calitate de lector la conferințe naționale.
 - ☞ **Articole publicate în extenso în reviste ISI**
 - a. **în reviste (prim autor)**
 - **Constantin D.,** Dinu E.A., Rogozea L., Burtea V., & Leasu F.-G. (2020). *Therapeutic Interventions for Adjustment Disorder: A Systematic Review*. American Journal of Therapeutics, 2020 27(4), e375–e386. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001170>
 - **Constantin D.A.,** Monescu V., Cioriceanu I.H., Leășu F.G., Rogozea L.M., *Can Medication be a Factor that Can Negatively Affect the Effect of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression?*. American Journal of Therapeutics, 2024 31(1), e30-38. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001700>.
 - ☞ **Articole publicate în extenso în reviste indexate în baze de date**
 - a. **prim autor:**
 - **Constantin D.,** Cioriceanu I., Dinu E. A., & Burtea V. (2020, Februarie 24). *Stimulare magnetica transcraniană (TMS). Aplicații terapeutice în psihiatrie*. Jurnal Medical Brașovean, 2019(2), 4–14. <https://doi.org/10.31926/jmb.2019.2.11>
 - ☞ **Lucrări comunicate la conferințe naționale ale societății de profil**
 - a. **prim autor**
 - **Constantin D.,** *Stimularea Magnetică Transcraniană*. Conferința Națională Ziua Medicului de Familie - Competențe Esențiale în practica medicului de familie. Brașov 06-09.07.2017 (lector)
 - **Constantin D.,** *Tratamentul non-invaziv, fără medicamente al depresiei prin Stimulare Electrică Transcraniană Directă - TDCS*. Congresul Național pentru Studenți și Tineri Medici Kronmed 2023. (lector)
 - Realizarea rapoartelor de cercetare științifică din cadrul programului de pregătire științifică.
 - Finalizarea tezei de doctorat.

3.5 DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Ca și direcții viitoare de cercetare îmi propun să studiez:

1. Studiu de cercetare în domeniul sănătății publice privind costurile asociate cu tulburările de adaptare în România.
2. Studiu de cercetare în domeniul sănătății publice privind cost-eficiența rTMS comparativ cu tratamentul medicamentos pentru tulburările de adaptare în România.
3. Studiu de cercetare în domeniul sănătății publice privind cost-eficiența rTMS comparativ cu tratamentul medicamentos cu antidepressive utilizat în tulburarea depresivă majoră.
4. Studiu de cercetare privind modul în care anumite clase de medicamente psihotrope potențează sau scad eficacitatea rTMS pentru pacienții cu tulburare de adaptare și tulburare depresivă majoră.
5. Studiu de cercetare care să analizeze impactul promovării rTMS în media asupra populației din România.

BIBLIOGRAFIE

- Aleman, A., Sommer, I. E., & Kahn, R. S. (2007). Efficacy of Slow Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Resistant Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(03), 416–421. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0310>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Mental Disorders Manual of Fifth Edition DSM-5. *American Psychiatric Publishing*, 17(7), 461–462.
- Avery, D. H., Isenberg, K. E., Sampson, S. M., Janicak, P. G., Lisanby, S. H., Maixner, D. F., Loo, C., Thase, M. E., Demitrack, M. A., & George, M. S. (2008). Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(3), 441–451. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0315>
- Brakemeier, E.-L., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N., & Bajbouj, M. (2007). Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of Psychiatric Research*, 41(5), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.01.013>
- Brătucu, G., Tudor, A. I. M., Lită, A. V., Nichifor, E., Chițu, I. B., & Brătucu, T.-O. (2022). Designing the Well-Being of Romanians by Achieving Mental Health with Digital Methods and Public Health Promotion. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(13), 7868. <https://doi.org/10.3390/ijerph19137868>
- Briley, M., & Lépine. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19617>
- Campion, J. (2018). Public mental health: key challenges and opportunities. *BJPsych International*, 15(3), 51–54. <https://doi.org/10.1192/bji.2017.11>
- Campion, J., Bhui, K., & Bhugra, D. (2012). European Psychiatric Association (EPA) guidance on prevention of mental disorders. *European Psychiatry*, 27(2), 68–80. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.10.004>
- Chail, A., Saini, R., Bhat, P., Srivastava, K., & Chauhan, V. (2018). Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Industrial Psychiatry Journal*, 27(2), 172. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_88_18
- Chipchase, L., Schabrun, S., Cohen, L., Hodges, P., Ridding, M., Rothwell, J., Taylor, J., & Ziemann, U. (2012). A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: An international consensus study. *Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1698–1704. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.003>
- Cleare, A., Pariante, C., Young, A., Anderson, I., Christmas, D., Cowen, P., Dickens, C., Ferrier, I., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., & Uher, R. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 29(5), 459–525. <https://doi.org/10.1177/02698811155581093>
- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., & Grisaru, N. (2004). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Posttraumatic Stress Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 515–524. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.515>
- Constantin, D. A., Monescu, V., Cioriceanu, I. H., Leășu, F. G., & Rogozea, L. M. (2024). Can Medication be a Factor that Can Negatively Affect the Effect of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression? *American Journal of Therapeutics*, 31(1), e30–e38. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001700>
- Constantin, D., Cioriceanu, I., Dinu, E. A., & Burtea, V. (2020). Stimulare magnetica transcraniana (TMS). Aplicatii terapeutice in psihiatrie. *Jurnal Medical Brasovean*, 2019(2), 4–14. <https://doi.org/10.31926/jmb.2019.2.11>

- Constantin, D., Dinu, E. A., Rogozea, L., Burtea, V., & Leasu, F.-G. (2020). Therapeutic Interventions for Adjustment Disorder: A Systematic Review. *American Journal of Therapeutics*, 27(4), e375–e386. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001170>
- Deng, Y., Li, W., & Zhang, B. (2023). Functional Activity in the Effect of Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Patients with Depression: A Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*, 13(3), 405. <https://doi.org/10.3390/jpm13030405>
- Devlin, J. T., & Watkins, K. E. (2007). Stimulating language: insights from TMS. *Brain*, 130(3), 610–622. <https://doi.org/10.1093/brain/awl331>
- European Observatory on Health Systems; (2023). *Slovenia: Country Health Profile 2023*. OECD. <https://doi.org/10.1787/0eb17a30-en>
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(7), 383–393. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Fried, P. J., Santarnecchi, E., Antal, A., Bartres-Faz, D., Bestmann, S., Carpenter, L. L., Celnik, P., Edwards, D., Farzan, F., Fecteau, S., George, M. S., He, B., Kim, Y.-H., Leocani, L., Lisanby, S. H., Loo, C., Luber, B., Nitsche, M. A., Paulus, W., ... Pascual-Leone, A. (2021). Training in the practice of noninvasive brain stimulation: Recommendations from an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 132(3), 819–837. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.11.018>
- Garnaat, S. L., Yuan, S., Wang, H., Philip, N. S., & Carpenter, L. L. (2018). Updates on Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 41(3), 419–431. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.006>
- Gelenberg, A. J. (2010). The American Psychiatric Association Treatment Guideline for Major Depressive Disorder: process and content. *Annals of General Psychiatry*, 9(S1), S46. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-S1-S46>
- George, M. S. (2019). Whither TMS: A One-Trick Pony or the Beginning of a Neuroscientific Revolution? *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 904–910. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19090957>
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., Zarkowski, P., Holtzheimer, P. E., Schwartz, T., & Sackeim, H. A. (2010). Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 507. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
- George, M. S., Nahas, Z., Borckardt, J. J., Anderson, B., Foust, M. J., Burns, C., Kose, S., & Short, E. B. (2007). Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), 250–254. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280ad4698>
- George, M. S., & Post, R. M. (2011). Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Acute Treatment of Medication-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*, 168(4), 356–364. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060864>
- Glaesmer, H., Romppel, M., Brähler, E., Hinz, A., & Maercker, A. (2015). Adjustment disorder as proposed for ICD-11: Dimensionality and symptom differentiation. *Psychiatry Research*, 229(3), 940–948. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.010>
- Global Burden of Disease Collaborative Network. (2019). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results*. <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd> Accesat la 12.01.2024
- Gradus, J. (2017). Prevalence and prognosis of stress disorders: a review of the epidemiologic literature. *Clinical Epidemiology, Volume 9*, 251–260. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S106250>
- Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, O. T., Polak, D., & Dannon, P. N. (2003). A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biological Psychiatry*, 53(4), 324–331. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01499-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01499-3)

- Hamilton, M. (1959). THE ASSESSMENT OF ANXIETY STATES BY RATING. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- Hamilton, M. (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*, 75(4), 336. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2001). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biological Psychiatry*, 50(1), 58–61. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01153-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01153-2)
- HMG. (2011). *No health without mental health: A cross-government mental health outcomes strategy for people of all ages*. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7c348ae5274a25a914129d/dh_124058.pdf
Accesat la 12.01.2024
- Huang, M., Luo, B., Hu, J., Wang, S.-S., Zhou, W., Wei, N., Hu, S., & Xu, Y. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(3), 257–264. <https://doi.org/10.1177/0004867411433216>
- Huyse, F. J., Herzog, T., Lobo, A., Malt, U. F., Opmeer, B. C., Stein, B., de Jonge, P., van Dijk, R., Creed, F., Crespo, M. D., Cardoso, G., Guimaraes-Lopes, R., Mayou, R., van Moffaert, M., Rigatelli, M., Sakkas, P., & Tienari, P. (2001). Consultation-Liaison psychiatric service delivery: results from a European study. *General Hospital Psychiatry*, 23(3), 124–132. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(01\)00139-6](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(01)00139-6)
- Institute of Health Metrics and Evaluation. (2023). *Global Health Data Exchange (GHDx)*. Institute of Health Metrics and Evaluation. <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>.
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7c348ae5274a25a914129d/dh_124058.pdf.
Accesat la 12.01.2024
- Iordache, M. M., Sorici, C. O., Aivaz, K. A., Lupu, E. C., Dumitru, A., Tocia, C., & Dumitru, E. (2023). Depression in Central and Eastern Europe: How Much It Costs? Cost of Depression in Romania. *Healthcare*, 11(6), 921. <https://doi.org/10.3390/healthcare11060921>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Killikelly, C., Lorenz, L., Bauer, S., Mahat-Shamir, M., Ben-Ezra, M., & Maercker, A. (2019). Prolonged grief disorder: Its co-occurrence with adjustment disorder and post-traumatic stress disorder in a bereaved Israeli general-population sample. *Journal of Affective Disorders*, 249, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.014>
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>

- Kozel, F. A., George, M. S., & Simpson, K. N. (2004). Decision analysis of the cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for treatment of nonpsychotic severe depression. *CNS Spectrums*, 9(6), 476–482.
- Krupchanka, D., & Winkler, P. (2016). State of mental healthcare systems in Eastern Europe: do we really understand what is going on? *BJPsych. International*, 13(4), 96–99. <https://doi.org/10.1192/S2056474000001446>
- Lam, R. W., Chan, P., Wilkins-Ho, M., & Yatham, L. N. (2008). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Metaanalysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 53(9), 621–631. <https://doi.org/10.1177/070674370805300909>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Loo, C. K., McFarquhar, T. F., & Mitchell, P. B. (2008). A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(1), 131–147. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007717>
- M. Ad. (2021). *Transcranial magnetic stimulation marketing & advertising*. <https://www.medicaladvertising.ca/transcranialmagnetic-stimulation-marketing-advertising/> Accesat la 12.01.2024
- Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R., & Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1087–1206. <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>
- McClintock, S. M., Reti, I. M., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Dubin, M., Taylor, S. F., Cook, I. A., O'Reardon, J., Husain, M. M., Wall, C., Krystal, A. D., Sampson, S. M., Morales, O., Nelson, B. G., Latoussakis, V., George, M. S., & Lisanby, S. H. (2018). Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(1), 35–48. <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
- Mental Health Foundation. (2016). *Better Mental Health For All. A Public Health Approach to Mental Health improvement*. Faculty of Public Health and Mental Health Foundation. <https://www.mentalhealth.org.uk/explore-mental-health/publications/better-mental-health-for-all> Accesat la 12.01.2024
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Parikh, S. V., & Ravindran, A. V. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological,

- and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*, 12(2), 160–174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70002-X)
- NBCC. (2023). *National Board for Certified Counselors & Affiliates*.
<https://www.nbcc.org/resources/nccs/newsletter/2023-the-year-of-federal-investments>
Accesat la 12.01.2024
- Nguyen, K.-H., & Gordon, L. G. (2015). Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Value in Health*, 18(5), 597–604. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.04.004>
- NICE. (2020). *National Institute for Health and Care Excellence. Implanted vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. Interventional procedures guidance [IPG67 9]*.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg679> Accesat la 12.01.2024
- Noda, Y., Silverstein, W. K., Barr, M. S., Vila-Rodriguez, F., Downar, J., Rajji, T. K., Fitzgerald, P. B., Mulsant, B. H., Vigod, S. N., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2015). Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. *Psychological Medicine*, 45(16), 3411–3432. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001609>
- O'Donnell, M. L., Agathos, J. A., Metcalf, O., Gibson, K., & Lau, W. (2019). Adjustment Disorder: Current Developments and Future Directions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(14), 2537.
<https://doi.org/10.3390/ijerph16142537>
- OECD. (2015). Fit Mind, Fit Job. In *OECD Publishing Paris, France*. OECD.
<https://doi.org/10.1787/9789264228283-en>
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Pallanti, S., Bernardi, S., Di Rollo, A., Antonini, S., & Quercioli, L. (2010). Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience*, 167(2), 323–328.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.063>
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*, 348(9022), 233–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01219-6)
- Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation*, 9(3), 336–346.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>
- Perkonig, A., Lorenz, L., & Maercker, A. (2018). Prevalence and correlates of ICD-11 adjustment disorder: Findings from the Zurich Adjustment Disorder Study. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 18(3), 209–217.
<https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2018.05.001>
- Petre, I., Barna, F., Gurgus, D., Tomescu, L. C., Apostol, A., Petre, I., Furau, C., Năchescu, M. L., & Bordianu, A. (2023). Analysis of the Healthcare System in Romania: A Brief Review. *Healthcare*, 11(14), 2069. <https://doi.org/10.3390/healthcare11142069>
- Ray, S., Nizamie, S. H., Akhtar, S., Praharaj, S. K., Mishra, B. R., & Zia-ul-Haq, M. (2011). Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: A randomized sham controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 128(1–2), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.027>
- Reddy, M. S. (2010). Depression: The Disorder and the Burden. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 32(1), 1–2. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.70510>

- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmöller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Leocani, L., ... Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 269–306.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Ruff, C. C., Driver, J., & Bestmann, S. (2009). Combining TMS and fMRI: From ‘virtual lesions’ to functional-network accounts of cognition. *Cortex*, 45(9), 1043–1049.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.10.012>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Sackeim, H. A., Prudic, J., Haskett, R. F., Mulsant, B., & Pettinati, H. (1996). Medication resistance, ECT response and relapse prevention. *European Neuropsychopharmacology*, 6, 21. [https://doi.org/10.1016/0924-977X\(96\)87393-7](https://doi.org/10.1016/0924-977X(96)87393-7)
- Salvador-Carulla, L., Bendeck, M., Fernández, A., Alberti, C., Sabes-Figuera, R., Molina, C., & Knapp, M. (2011). Costs of depression in Catalonia (Spain). *Journal of Affective Disorders*, 132(1–2), 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.019>
- Shinba, T., Kariya, N., Matsuda, S., Matsuda, H., & Obara, Y. (2018). Increase of frontal cerebral blood volume during transcranial magnetic stimulation in depression is related to treatment effectiveness: A pilot study with near-infrared spectroscopy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(8), 602–610. <https://doi.org/10.1111/pcn.12680>
- Simpson, K. N., Welch, M. J., Kozel, F. A., Demitrack, M. A., & Nahas, Z. (2009). Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis. *Advances in Therapy*, 26(3), 346–368.
<https://doi.org/10.1007/s12325-009-0013-x>
- Sinyor, M., Schaffer, A., & Levitt, A. (2010). The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial: A Review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(3), 126–135. <https://doi.org/10.1177/070674371005500303>
- UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 361(9360), 799–808.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)
- UN. (2016). *Sustainable development agenda*.
<https://www.un.org/sustainabledevelopment/development-agenda/> Accesat la 12.01.2024.
- VA/DoD Clinical Practice Guideline. (2022). *The Management of Major Depressive Disorder*.
<https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf>
Accesat la 12.01.2024
- Vallejo-Torres, L., Castilla, I., González, N., Hunter, R., Serrano-Pérez, P., & Perestelo-Pérez, L. (2015). Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model. *Psychological Medicine*, 45(7), 1459–1470. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002554>
- Vieta, E., Alonso, J., Pérez-Sola, V., Roca, M., Hernando, T., Sicras-Mainar, A., Sicras-Navarro, A., Herrera, B., & Gabilondo, A. (2021). Epidemiology and costs of depressive disorder in

- Spain: the EPICO study. *European Neuropsychopharmacology*, 50, 93–103.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.04.022>
- Voigt, J., Carpenter, L., & Leuchter, A. (2017). Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients – A lifetime analysis. *PLOS ONE*, 12(10), e0186950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186950>
- Watts, B. V., Landon, B., Groft, A., & Young-Xu, Y. (2012). A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimulation*, 5(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.02.002>
- WHO. (2013). *Mental health action plan 2013–2020*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241506021>. Accesat la 12.01.2024.
- WHO. (2015). *Mental Health Atlas 2014*. <https://www.who.int/publications/i/item/mental-health-atlas-2014>. Accesat la 12.01.2024.
- WHO. (2022). *Mental Health: Strengthening Our Response*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>. Accesat la 12.01.2024.
- Yiru Fang. (2019). *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management* (Vol. 1180). Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0>

ANEXE

ANEXA 1 – LISTA PUBLICAȚIILOR

a) lista lucrărilor publicate în reviste ISI și baze de date

1. **Constantin, D.**, Cioriceanu, I., Dinu, E. A., & Burtea, V. (2020, Februarie 24). Stimulare magnetica transcraniana (TMS). Aplicații terapeutice în psihiatrie. Jurnal Medical Braşovean, 2019(2), 4–14. <https://doi.org/10.31926/jmb.2019.2.11>
2. **Constantin, D.**, Dinu, E. A., Rogozea, L., Burtea, V., & Leasu, F.-G. (2020). Therapeutic Interventions for Adjustment Disorder: A Systematic Review. American Journal of Therapeutics, 2020 27(4), e375–e386. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001170>
3. **Constantin, D. A.**, Monescu V., Cioriceanu I.H., Leasu F.G., Rogozea L.M., Can Medication be a Factor that Can Negatively Affect the Effect of Transcranial Magnetic Stimulation în Depresion?. American Journal of Therapeutics, 2024 31(1), e30-38. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001700>.

b) lista lucrărilor prezentate în cadrul conferințelor

1. **Constantin D.**, Stimularea Magnetică Transcraniană. Conferinta Nationala Ziua Medicului de Familie Competente Esentiale în practica medicului de familie. Brasov 06-09.07.2017 (lector)
2. **Constantin D.**, Tratatamentul non-invaziv, fără medicamente al depresiei prin Stimulare Electrică Transcraniană Directă - TDCS. Congresul Național pentru Studenți și Tineri Medici Kronmed 2023. (lector)

DECLARAȚIE DE AUTENTICITATE

Subsemnatii:

Dan Alexandru CONSTANTIN
(nume și prenume doctorand)

în calitate de

student - doctorand al IOSUD:

Universitatea Transilvania din Braşov
(denumire IOSUD)

autor al tezei de doctorat cu titlul:

Evaluarea Eficacității și Siguranței Folosirii rTMS
(stimularea magnetică transcraniană repetitivă) – O Problemă Emergentă de Sănătate Publică în Tulburările
de Adaptare și Depresive.

(titlul tezei de doctorat)

și

Prof. univ. dr. med Liliana Marcela ROGOZEA
(nume și prenume conducător doctorat)

în calitate de Conducător de doctorat al autorului tezei

la instituția

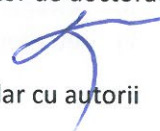
Universitatea Transilvania din Braşov
(denumire instituție)

declarăm pe proprie răspundere că am luat la cunoștință de prevederile art.143 alin (4) și (5)* și art. 170** din Legea educației naționale nr.1/2011, ale art. 65, alin.5 – 7***, art. 66, alin (2)**** din Hotărârea Guvernului nr.681/2011, privind aprobarea Codului Studiilor universitare de doctorat, ale art. I alin. (5) și (7) ***** din Hotărârea nr. 134 privind modificarea Codului studiilor universitare de doctorat, aprobat prin HG nr. 681/2011 și ale Anexei nr. 2 (Soluționarea sesizărilor cu privire la nerespectarea standardelor de calitate sau de etică profesională, inclusiv cu privire la existența plagiatului, în cadrul unei teze de doctorat) din Ordinul MENCS nr. 3482/2016 privind aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și ne asumăm consecințele nerespectării acestora.

Semnătură
Student doctorand



Semnătură
Conducător de doctorat



*(4) îndrumatorii lucrărilor de licență, de diplomă, de disertație, de doctorat răspund solidar cu autorii acestora de asigurarea originalității conținutului acestora

(5) este interzisă comercializarea de lucrări științifice în vederea facilitării falsificării de către cumpărător a calității de autor al unei lucrări de licență, de diplomă, de disertație sau de doctorat.

** (1) În cazul nerespectării standardelor de calitate sau de etică profesională, se aplică prevederile Hotărârii nr. 134 privind modificarea Codului studiilor universitare de doctorat, aprobat prin HG nr. 681/2011.

(2) Reacreditarea școlii doctorale se poate obține după cel puțin 5 ani de la pierderea acestei calități, numai în urma reluării procesului de acreditare, conform art. 158.

(3) Redobândirea calității de conducător de doctorat se poate obține după cel puțin 5 ani de la pierderea acestei calități, la propunerea IOSUD, pe baza unui raport de evaluare internă, ale cărui aprecieri sunt

validate printr-o evaluare externă efectuată de CNATDCU. Rezultatele pozitive ale acestor proceduri sunt condiții necesare pentru aprobare din partea Ministerului Educației, Cercetării, Tineretului și Sportului.

(4) Conducătorii de doctorat sunt evaluați o dată la 5 ani. Procedurile de evaluare sunt stabilite de Ministerul Educației, Cercetării, Tineretului și Sportului, la propunerea CNATDCU.

*** (5) teza de doctorat este o lucrare originală, fiind obligatorie menționarea sursei pentru orice material preluat.

(6) studentul - doctorand este autorul tezei de doctorat și își asumă corectitudinea datelor și informațiilor prezentate în teză, precum și a opiniilor și demonstrațiilor exprimate în teză

(7) conducătorul de doctorat răspunde împreună cu autorul tezei de respectarea standardelor de calitate sau de etică profesională, inclusiv de asigurarea originalității conținutului, conform art. 170 din Legea nr. 1/2011.

**** protecția drepturilor de proprietate intelectuală asupra tezei de doctorat se asigură în conformitate cu prevederile legii.

***** (5) (6) În cazul în care membrii CNATDCU din cadrul unei comisii de evaluare a unei teze de doctorat constată nerespectarea standardelor de etică profesională, inclusiv existența plagiatului, în cadrul tezei și/sau al activităților care au dus la realizarea acesteia, aceștia invalidează teza de doctorat, comunică aceste constatări celorlalți membri ai comisiei de evaluare și sesizează Consiliul general CNATDCU pentru analiza responsabilității conducătorului de doctorat sau a școlii doctorale și pentru aplicarea prevederilor art. 69 alin. (5).

(7) (3) În termenul prevăzut la alin. (2), Consiliul general al CNATDCU solicită IOSUD punctul de vedere care trebuie formulat în termen de maximum 30 de zile de la primirea solicitării. În situația în care IOSUD confirmă încălcarea standardelor de calitate sau de etică profesională, va transmite CNATDCU decizia privind propunerea de retragere a titlului, semnată de rector sau, după caz, de președintele Academiei Române, avizată din punct de vedere juridic de universitate sau, după caz, de Academia Română.

(4) În termenul prevăzut la alin. (2), Consiliul general al CNATDCU decide dacă au fost sau nu respectate standardele de calitate sau de etică profesională, inclusiv existența plagiatului, iar președintele CNATDCU transmite autorului sesizării, autorului tezei și IOSUD decizia Consiliului general al CNATDCU și motivarea acesteia. Aceștia au la dispoziție 10 zile pentru formularea unei contestații privitoare la procedură, iar Consiliul general al CNATDCU are la dispoziție 10 zile pentru formularea răspunsului la contestație.

(5) În cazul în care Consiliul general al CNATDCU decide că nu au fost respectate standardele de calitate sau de etică profesională, inclusiv în ceea ce privește plagiatul, președintele CNATDCU propune Ministerului Educației Naționale și Cercetării Științifice una sau mai multe din următoarele măsuri:

- a) retragerea calității de conducător de doctorat;
- b) retragerea titlului de doctor;
- c) retragerea acreditării școlii doctorale.