Dan-Alexandru CONSTANTIN

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ REPETITIVĂ (rTMS)

O problemă emergentă de sănătate publică în tulburările de adaptare și depresive

Editura Universității Transilvania din Brașov

2026

EDITURA UNIVERSITĂȚII TRANSILVANIA DIN BRAȘOV

Adresa:	Str. Iuliu Maniu nr.
	500091 Brașov
Tel.:	0268 476 050
Fax:	0268 476 051
E-mail:	editura@unitbv.ro

Editură recunoscută CNCSIS, cod 81

ISBN 978-606-19-1862-1 (e-book)

Copyright © Autorul, 2026

Referenți științifici:

Conf. univ. dr. Andreea TEODORESCU, Universitatea Transilvania din Brașov
Prof. univ. dr. med. Liliana ROGOZEA, Universitatea Transilvania din Brașov
Prof. univ. dr. Florentina Ligia FURTUNESCU, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" din București

Coperta a fost realizată cu un generator AI.

Cuprins

LISTA TABELELOR, FIGURILOR, SIMBOLURILOR 2

INTRODUCERE - DE CE RTMS ÎN TULBURĂRILE DE ADAPTARE ȘI DEPRESIVE? 8

CAPITOLUL 1. FUNDAMENTE CLINICE ȘI DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ALE RTMS 9

1.1 Sănătatea mintală ca prioritate de sănătate publică 9
1.1.1 Contextul sănătății publice mintale 9
1.1.2 Impactul tulburărilor mintale și bunăstarea populației 10
1.1.3 Intervenții de sănătate publică mintală 10
1.1.4 Politici referitoare la sănătatea publică mintală 11
1.1.5 Provocări în managementul sănătății publice mintale 11

1.2 Tulburarea de adaptare și depresia majoră: impact clinic, social și economic 12
1.2.1 Epidemiologia tulburărilor de adaptare și depresive 12
1.2.1.1 Prevalența globală și națională 12
1.2.1.2 Factorii de risc, vulnerabilități și determinanți etiologici 14
1.2.2 Accesul la îngrijire specializată și rolul programelor de prevenție 15
1.2.3 Costurile asociate cu depresia și tulburările de adaptare 16
1.2.4 Impactul tulburărilor de adaptare si depresive asupra populației 17
1.2.5 Principii generale de tratament ale tulburărilor de adaptare și depresive 18
1.2.5.1 Opțiuni terapeutice în tulburarea de adaptare 18
1.2.5.2 Managementul terapeutic al tulburării depresive majore 20
1.2.5.3 Integrarea rTMS în tratamentul tulburărilor de adaptare și depresive: o nouă perspectivă în sănătatea publică 25

1.3 Stimularea magnetică transcraniană repetitivă: principii, mecanisme, indicații și siguranță 25
1.3.1 Locul rTMS în neuromodularea modernă 25
1.3.2 Principiile și mecanismele de acțiune ale stimulării magnetice transcraniene 25
1.3.3 rTMS în tulburarea de adaptare și tulburările legate de stres 28
1.3.4 rTMS în tulburarea depresivă majoră 29
1.3.5 Profilul de siguranță, tolerabilitate și reacții adverse 32
1.3.6 Cost-eficiență rTMS și implicațiile pentru sistemele de sănătate 34
1.3.7 Comunicarea publică, etica promovării si acceptarea rTMS 37
1.3.8 Experiența pacientului și acceptabilitatea terapiei 40
1.3.9 Competențe profesionale, instruire și certificare pentru utilizarea rTMS 41
1.3.10 Reglementare, etică și utilizare responsabilă 41

1.4 Sinteza fundamentelor: de ce rTMS contează pentru practica profesională? 42

CAPITOLUL 2. DOVEZI CLINICE DIN PRACTICA AMBULATORIE DIN ROMÂNIA 45

2.1 Scopul volumului și obiectivele cercetării originale 45

2.2 Designul general al cercetărilor 45

2.3 rTMS în tulburarea de adaptare cu dispoziție anxios-depresivă: studiu pilot 46
2.3.1 Context clinic și rațiunea studiului 46
2.3.2 Scop, obiective și întrebare de cercetare 46
2.3.3 Metodologia studiului pilot 47
2.3.3.1 Design-ul studiului 47
2.3.3.2 Criterii de includere 47
2.3.3.3 Criterii de excludere 47
2.3.3.4 Proceduri de studiu 48
2.3.3.5 Date colectate 49
2.3.3.6 Analiză statistică 49

2.3.3.7 Siguranță și Aspecte etice, Consimțământ informat 49
2.3.4 Rezultate: eficacitate, remisie, siguranță și factori asociați 49
2.3.5 Discuții: interpretarea rezultatelor și implicații pentru practică 73
2.3.6 Concluzii, mesaje cheie și limite 75

2.4 rTMS ca tratament adjuvant în depresia majoră: studiu pilot 77
2.4.1 Context clinic și nevoia de opțiuni adjuvante 77
2.4.2 Scopul, obiective și întrebare clinică 77
2.4.3 Metodologia studiului adjuvant 78
2.4.3.1 Design-ul studiului 78
2.4.3.2 Criterii de includere 78
2.4.3.3 Criterii de excludere 78
2.4.3.4 Proceduri de studiu 79
2.4.3.5 Date colectate 79
2.4.3.6 Analiză statistică 79
2.4.3.7 Siguranță și Aspecte etice, Consimțământ informat 80
2.4.4 Rezultate: răspuns clinic, remisie și profilul pacienților 80
2.4.5 Discuții: interpretare, limite și relevanță clinică 101
2.4.6 Concluzii și implicații pentru tratamentul depresiei majore 103

2.5 Vocea pacientului: percepții, experiențe și decizii privind rTMS 105
2.5.1 De ce contează perspectiva pacientului 105
2.5.2 Scop și obiective ale cercetării calitative 106
2.5.3 Metodologia cercetării calitative 106
2.5.3.1 Design-ul studiului 106
2.5.3.2 Criterii de includere 106
2.5.3.3 Criterii de excludere 107
2.5.3.4 Proceduri de studiu 107
2.5.3.5 Date colectate 107
2.5.3.6 Analiză datelor 108
2.5.3.7 Siguranță și Aspecte etice, Consimțământ informat 108
2.5.4 Rezultate tematice: acceptabilitate, decizie și comparația cu alte tratamente 109
2.5.5 Concluzii calitative și recomandări pentru comunicarea cu pacientul 124

CAPITOLUL 3. INTEGRAREA RTMS ÎN PRACTICA PROFESIONALĂ ȘI ÎN POLITICILE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ 126

3.1 MODEL DE INTEGRARE A RTMS ÎN SERVICIILE DE SĂNĂTATE MINTALĂ 126

3.2 CONCLUZII PENTRU CLINICIENI, MANAGERI ȘI PERSOANE DE DECIZIE 128

BIBLIOGRAFIE 131

LISTA TABELELOR, FIGURILOR, SIMBOLURILOR

LISTĂ TABELE

Tabel Nr.	Titlul Tabelului
1	Chestionar screening de siguranță TMS.
2	Date statistice privind vârsta pacienților din loturile de studiu.
3	Date statistice privind repartiția pe sexe aferente loturilor de studiu.
4	Repartiția pacienților în funcție de mediul de proveniență.
5	Date statistice privind starea civilă a pacienților.
6	Date statistice privind nivelul de educație al pacienților.
7	Date statistice privind statusul ocupațional al pacienților.
8	Date statistice privind scorurile scalelor HDRS, HAM-A în ziua 1 și ziua 30.
9	Date statistice descriptive privind factorii de stres acuți și cronici.
10	Date statistice descriptive privind tipul și frecvența factorilor de stres acuți.
11	Date statistice descriptive privind numărul de pacienți ce au fost tratați prin rTMS.
12	Date statistice descriptive privind nivelul intensității individuale a pragului motor (MT%).
13	Date statistice privind numărul de pacienți ce au beneficiat de tratament farmacologic psihotrop.
14	Date statistice descriptive privind clasele de tratament farmacologic psihotrop utilizate în studiu.
15	Date statistice descriptive privind medicamentele psihotrope utilizate în studiu.
16	Date statistice descriptive privind medicația asociată afecțiunilor comorbide.
17	Date statistice descriptive privind medicamentele asociate afecțiunilor comorbide.
18	Date statistice privind repartiția pe subiecți a comorbidităților asociate.
19	Date statistice privind tipul de afecțiune și incidența acesteia în lotul de studiu.
20	Analiză comparativă a scorurilor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30.
21	Testul Wilcoxon pentru scorurile HDRS și HAM-A.
22	Repartiția pacienților pe grupuri de studiu.
23	Analiză comparativă în funcție de grupul de studiu a scorurilor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30.
24	Testul Wilcoxon pentru scorurile HDRS și HAM-A în grupurile de studiu.
25	Răspunsul clinic și remisiunea în eșantionul de studiu.
26	Îmbunătățirea scorului HDRS în funcție de grupul de studiu.
27	Testul Chi-Pătrat asocierea între tipul de răspuns la tratament și grupul de studiu.
28	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de sex.
29	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre sex și răspunsul clinic.
30	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție mediul de proveniență.
31	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre mediul de viață și răspunsul clinic.
32	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de starea civilă.
33	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre starea civilă și răspunsul clinic.
34	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de nivelul de educație.
35	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre nivelul de educație și răspunsul clinic.
36	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de statusul ocupațional.
37	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre statusul ocupațional și răspunsul clinic.
38	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de factori de stres
39	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre factorii de stres și răspunsul clinic.
40	Tabel nr. 40 - Crostabulare a remisiuni în funcție de sex.
41	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre sex și remisiune.
42	Crostabulare a remisiuni în funcție de mediul de viață.
43	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre mediul de viață și remisiune.

Tabel Nr.	Titlul Tabelului
44	Crostabulare a remisiuni în funcție de starea civilă.
45	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre starea civilă și remisiune.
46	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre educație și remisiune.
47	Crostabulare a remisiuni în funcție de educație.
48	Crostabulare a remisiuni în funcție de statusul ocupațional.
49	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre statusul ocupațional și remisiune.
50	Crostabulare a remisiuni în funcție de factorii de stres.
51	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre factorii de stres și remisiune.
52	Tabel nr. 52- Rezultatul testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele.
53	Valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistica binara.
54	Rezultatul testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele.
55	Valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistică binară.
56	Tabel nr. 56 - Ponderile persoanelor care au beneficiat de rTMS în funcție de sexul acestora.
57	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între sex și preferința de a opta pentru rTMS.
58	Ponderile persoanelor care optează pentru rTMS în funcție de mediul de proveniență.
59	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între mediu de proveniență și preferința de a opta.
60	Ponderile persoanelor care optează pentru rTMS în funcție de starea civilă.
61	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între starea civilă și preferința de a opta pentru rTMS.
62	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între nivelul de educație și preferința de a opta pentru rTMS.
63	Ponderile persoanelor care optează pentru rTMS în funcție de nivelul de educație.
64	Ponderile persoanelor care optează pentru rTMS în funcție de statusul ocupațional.
65	Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între statusul ocupațional și preferința de a opta pentru rTMS.
66	Profile socio-demografice, scoruri la scalele HDRS, HAM-A, date tratament TMS, date tratament medicamentos, răspuns clinic și remisie în ziua 1 și ziua 30 în cele trei grupuri de studiu.
67	Date statistice privind vârsta pacienților din loturile de studiu.
68	Date statistice privind repartiția pe sexe aferente loturilor de studiu.
69	Repartiția pacienților în funcție de mediul de proveniență.
70	Date statistice privind starea civilă a pacienților.
71	Date statistice privind nivelul de educație al pacienților.
72	Date statistice privind statusul ocupațional al pacienților.
73	Date statistice privind scorurile scalelor HDRS, HAM-A în ziua 1 și ziua 30.
74	Numărul de pacienți ce au primit tratament adjuvant cu rTMS din eșantionul total.
75	Date statistice descriptive privind nivelul individual al pragului motor (MT%).
76	Numărul de pacienți ce au beneficiat de medicație psihotropă.
77	Date statistice descriptive privind clasele de medicamente psihotrope utilizate în studiu.
78	Date statistice descriptive privind medicamentele psihotrope administrate.
79	Date statistice descriptive privind medicația asociată comorbidităților.
80	Date statistice descriptive privind tratamentul medicamentos al comorbidităților asociate.
81	Repartiția pe subiecți a comorbidităților asociate.
82	Date statistice privind tipul de afecțiune asociată și incidența acesteia în lotul de studiu.
83	Analiză comparativă a scorurilor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30.
84	Testul Wilcoxon pentru scorurile HDRS și HAM-A.
85	Analiză comparativă în funcție de grupul de studiu a scorurilor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30.
86	Testul Wilcoxon pentru scorurile HDRS și HAM-A în grupurile de studiu.
87	Îmbunătățirea scorului HDRS în funcție de grupul de studiu.

Tabel Nr.	Titlul Tabelului
88	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între tipul de răspuns la tratament și grupul de studiu.
89	Răspunsul clinic în eșantionul de studiu.
90	Remisia în eșantionul de studiu.
91	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de sex.
92	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea dintre sex și răspunsul clinic.
93	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de mediul de proveniență.
94	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea dintre mediul de proveniență și răspunsul clinic.
95	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de starea civilă.
96	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea dintre starea civilă și răspunsul clinic.
97	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de nivelul de educație.
98	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între nivelul de educație și răspunsul clinic.
99	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de statusul ocupațional.
100	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între statusul ocupațional și răspunsul clinic.
101	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între grupul de studiu și răspunsul clinic.
102	Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de grupul de studiu.
103	Interviu semi-structurat pentru explorarea percepțiilor, experiențelor și a factorilor decizionali în optarea pentru tratamentul prin rTMS.
104	Temele si sub-temele identificate la analiza tematică a conținutului interviurilor.
105	Codificarea și informațiile demografice ale participanților la studiu.
106	Date statistice privind vârsta pacienților din eșantionul studiat.
107	Rezultatele testului de interogare a cuvintelor pentru tema 01 in programul NVivo 14.
108	Rezultatele testului de interogare a cuvintelor pentru tema 02 in programul NVivo 14.
109	Rezultatele testului de interogare a cuvintelor pentru tema 03 in programul NVivo 14.
110	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între nivelul de educație și remisiune.
111	Crostabulare a remisiunii în funcție de statusul ocupațional.
112	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între statusul ocupațional și remisiune.
113	Crostabulare a remisiunii în funcție de grupul de studiu.
114	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între grupurile de studiu și remisiune.
115	Rezultatul testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele privind răspunsul clinic.
116	Valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistică binominală pentru răspunsul clinic.
117	Rezultatul testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele privind remisia.
118	Valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistică binominală pentru remisia afecțiunii.
119	Crostabulare a opțiunii pentru rTMS în funcție de sex.
120	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de rTMS și sex.
121	Crostabulare a opțiunii pentru rTMS în funcție de mediul de proveniență.
122	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de stimulare și mediul de proveniență.
123	Crostabulare a opțiunii pentru stimulare în funcție de starea civilă.
124	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de stimulare și starea civilă.
125	Crostabulare a opțiunii pentru stimulare în funcție de nivelul de educație.
126	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de stimulare și nivelul de educație.
127	Crostabulare a opțiunii pentru stimulare în funcție de statusul ocupațional.
128	Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de stimulare și statusul ocupațional.
129	Profil socio-demografic, scoruri la scalele HDRS, HAM-A, date referitoare la tipurile de tratament, răspuns clinic și remisie în ziua 1 și ziua 30 în cele două grupuri de studiu.
130	Interviu semi-structurat pentru explorarea percepțiilor, experiențelor și a factorilor decizionali în optarea pentru tratamentul prin rTMS.
131	Codificarea și informațiile demografice ale participanților la studiu.

Tabel Nr.	Titlul Tabelului
132	Date statistice privind vârsta pacienților din eșantionul studiat.
133	Rezultatele testului de interogare a cuvintelor in programul NVivo 14.
134	Rezultatele testului de interogare a cuvintelor pentru tema 02 in programul NVivo 14.
135	Rezultatele testului de interogare a cuvintelor pentru tema 03 in programul NVivo 14.

LISTĂ FIGURI

Nr	Titlul Figurii
1a	Prevalența tulburărilor mintale și ani petrecuți în dizabilitate (YLDs) la nivel global
1b	Prevalența tulburărilor mintale și ani petrecuți în dizabilitate (YLDs) în România
2	Temele si sub-temele identificate la analiza tematică a conținutului interviurilor.
3	Word cloud pentru tema 01 - Eficacitatea și acceptabilitatea rTMS
4	Word cloud pentru tema 01 - Eficacitatea și acceptabilitatea rTMS
5	Word cloud pentru tema 02 - Factori de influență în decizia pentru rTMS
6	Word cloud pentru tema 03 - Compararea rTMS cu alte tipuri de tratamente

LISTĂ SIMBOLURI

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

LISTĂ ABREVIERI

Abreviere	Descriere
BADI	Terapia bazată pe internet
BMS	Terapia de tip corp-minte-spirit
BNDF	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

INTRODUCERE - DE CE RTMS ÎN TULBURĂRILE DE ADAPTARE ȘI DEPRESIVE?

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 rețelelor 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).

Prezenta carte 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.

Studiile realizate 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 carte 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. FUNDAMENTE CLINICE ȘI DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ALE RTMS

1.1 Sănătatea mintală ca prioritate de sănătate publică

1.1.1 Contextul sănătății publice mintale

Sănătatea publică reprezintă o parte a sănătății cu multiple implicații multidisciplinare, având un concept și un set de valori ce sunt angajate într-o perspectivă de sănătate a populației la scară largă. Aceasta, implică acțiunile ce vizează populația mai degrabă decât activitățile individuale de sănătate, și adoptă o abordare a sănătății populației, recunoscând faptul că anumiți factori genetici, comportamentali și socio-economici (de exemplu, locuințele, rețelele sociale, educația) influențează direct sănătatea și bunăstarea individului (Levesque et al., 2013). Începând din anul 2008, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a studiat impactul asupra sănătății fizice și mentale, pe baza modelului de determinanți sociali ai sănătății. Aceștia sunt definiți prin condițiile în care oamenii sunt născuți, cresc, muncesc, trăiesc, îmbătrânesc și de forțele și sistemele care influențează viața de zi cu zi (WHO, 2010). Există zece determinanți sociali ai sănătății printre care se numără: gradientul social (spre exemplu oamenii care sunt defavorizați din punct de vedere socio-economic, prezintă o sănătate mai precară comparativ cu cei favorizați), stresul, copilăria timpurie, excluderea socială, rata de angajare, lipsa locului de muncă, suportul social, adicția, hrana și transportul (Fiorati & Elui, 2015; WHO, 2009). Introducerea factorilor determinanți ai sănătății a determinat o schimbare în ceea ce privește înțelegerea stării de sănătate dintr-o perspectivă holistică, precum și o recunoaștere sporită a contribuției sănătății publice la sănătatea populației (Scutchfield & Ingram, 2013).

La fel ca în cazul sănătății publice în general și în cazul sănătății publice mintale putem identifica patru faze evolutive (Ashton J, 2019). 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). Datele arată că indivizii ce suferă de afecțiuni psihiatrice sunt predispuși la o rată mai scăzută a capacității de angajare, ducând la accentuarea dificultăților financiare și în final la excluderea lor socială. De asemenea dizabilitatea produsă de bolile psihiatrice este responsabilă pentru aproximativ o treime și jumătate din concediile medicale de lungă durată în țările civilizate (OECD, 2012).

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 joase. Astfel doar un mic procent din pacienții cu tulburări mintale primesc o formă de tratament. Aceste deficiențe, cumulate cu decontarea deficitară asociată, au un impact semnificativ, atât asupra populației cât și a sistemelor de sănătate publică. Pentru a rezolva aceste probleme este nevoie de politici de sănătate publică eficiente. Prin implementarea acestora s-ar putea obține economii la bugetele de stat, ar conduce la îmbunătățirea îngrijirilor pacienților, precum și la bunăstarea mentala a populației (Campion, 2018).

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. În primul rând, tulburările mintale sunt frecvente, cu o prevalență globală la 12 luni de 9,8–19,1% pentru anxietate, tulburări de dispoziție, tulburări de hiperactivitate cu deficit de atenție, tulburări de utilizare a substanțelor și 0.8–6.8% pentru boli mintale grave. Aceste rate variind în funcție de regiune și țară (Kessler et al., 2009). În al doilea rând, cele mai multe tulburări mintale de-a lungul vieții apar înainte de maturitate și apoi se repetă adesea pe tot parcursul vieții. În al treilea rând, o gamă largă de efecte ale tulburărilor mintale includ sinuciderea, comportamentul riscant pentru sănătate, boala fizică, rezultatele educaționale slabe, o ocupare scăzută a forței de muncă, stigmatizarea, criminalitatea și violența. Bunăstarea mentală are de asemenea, un impact semnificativ asupra sănătății, comportamentelor de risc pentru sănătate, educației, ocupării forței de muncă și criminalității (Campion et al., 2012). Persoanele cu bunăstare mentală redusă au un risc mult mai crescut de a dezvolta tulburări mintale (Weich et al., 2011). 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.

Intervențiile primare se adresează factorilor de risc asociați tulburărilor mintale. În mod particular cei mai importanți factori de risc ce necesită atenție sunt reprezentați de inegalitățile socio-economice (Campion et al., 2013), bolile psihice ale părinților și traumele la care sunt supuși copii (aceste traume fiind responsabile pentru 30% dintre afecțiunile mintale asociate adulților) (Campion et al., 2012). Spre exemplu prevenția demenței poate fi realizată prin tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale (Campion et al., 2012). Prevenția secundară implică intervenția timpurie pentru tulburarea mintală, astfel încât această să fie tratată eficient și să fie oprită progresia bolii. În mod ideal aceasta trebuie inițiată încă din copilărie sau din adolescență. Prevenția terțiară constă în intervenția asupra pacienților ce suferă deja de afecțiuni psihiatrice și are ca scop prevenirea recăderilor bolilor, dezvoltării de comorbidități și a mortalității premature (Campion, 2018).

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).

Campaniile de sănătate publică, mass-media și marketingul digital pot contribui la îmbo-

gătirea cunoștințelor populației referitoare la sănătatea mintală pentru a facilita recunoașterea timpurie și tratamentul tulburărilor mintale. Abordări similare ce se adresează stigmatului asociat cu tulburările mintale, pot crește numărul de persoane care caută tratament, facilitează prezentarea timpurie a acestora la medic, pot ajuta la prevenirea recăderilor și pot să îmbunătățească susținerea intervențiilor de sănătate publică mintală (Campion, 2018). Pentru ca aceste intervenții să poată fi aplicate eficient, este nevoie de politici de sănătate publică eficiente, care să fie implementate atât la nivel global, cât si local.

1.1.4 Politici referitoare la sănătatea publică mintală

Conștientizarea impactului din ce în ce mai mare a afecțiunilor psihiatrice atât asupra populației cât și asupra sistemelor de sănătate publică, concomitent cu interesul crescut manifestat de specialiști în sănătatea publică asupra patologiei psihiatrice a condus la crearea politicilor de sănătate mintală. Multe dinte aceste politici, adoptă o abordare publică a sănătății. Un exemplu, este reprezentat de strategia națională de sănătate mintală din Marea Britanie, realizată în anul 2011, ce include prevenția afecțiunilor psihiatrice și promovarea bunăstării mentale (HMG, 2011). În mod similar, OMS, în anul 2013 propune un plan de acțiune pentru sănătatea mintală, ce a inclus prevenirea tulburărilor mintale, tratamentul acestora, prevenirea apariției comorbidităților asociate și promovarea bunăstării mintale (WHO, 2013). În anul 2016, Națiunile Unite, și-au luat angajamentul de a se asigura tratarea și prevenirea bolilor ce nu pot fi comunicate (incluzând și afecțiunile psihiatrice) și de a promova bunăstării mentale (UN, 2016). Congresul American și administrația Biden, au aprobat pachetul legislativ și planul de investiții în sănătatea mintală pentru anul 2023, în vederea extinderii serviciilor de sănătate mintală în scoli, mediul de afaceri, al comunităților și a sistemelor de livrare a sănătății comportamentale (NBCC, 2023). Astfel putem observa că sănătatea publică mintală reprezintă un interes semnificativ la nivel global, și tot mai multe resurse financiare sunt alocate acestui domeniu. Felul cum sunt utilizate aceste resurse depinde foarte mult de modul în care se va realiza implementarea acestor politici, precum și monitorizarea rezultatelor acestora. Deși, în contextul actual, ținând cont că există un interes crescut pentru a dezvolta politici de sănătate publică, se observă în același timp provocări ce apar în managementul acestora.

1.1.5 Provocări în managementul sănătății publice mintale

Multe țări încă nu au o politică de sănătate mintală (WHO, 2015), iar chiar și atunci când există astfel de politici, acestea nu sunt implementate la scara necesară. Lipsa politicilor sanitare, sau implementarea lor defectuoasă, fac ca intervențiile specifice descrise mai sus, să nu poată fi puse în practică, astfel impactul bolilor mintale asupra populației este în continuă creștere. Un alt motiv pentru lipsa de implementare a intervențiilor poate include lipsa resurselor financiare, umane și a serviciilor de sănătate mintală (WHO, 2015). Există și cazuri în care aceste măsuri, deși există, nu se pot implementa deoarece nivelul populației privind cunoștințele din domeniul sănătății mintale sunt limitate (Campion et al., 2017). Referitor la intervențiile terapeutice, în ciuda existenței unor tratamente bazate pe dovezi eficiente din punct de vedere al costurilor și al unor politici publice în domeniul sănătății mintale, doar 10% din pacienții cu afecțiuni psihiatrice ce locuiesc în Uniunea Europeană au primit tratament adecvat (Wittchen et al., 2011), procentul fiind mai mic în țările cu venituri mici si medii (WHO, 2015).

Intervențiile necesare pentru a preveni impactul asociat tulburărilor mintale, cum ar fi comportamentul riscant pentru sănătate și boală fizică sunt aproape inexistente. Lipsa de implementare a intervențiilor, produce suferință indivizilor și familiilor acestora, având un impact

semnificativ asupra costurilor. Mai mult, intervențiile ce vizează prevenția bolilor mintale și promovarea stării de bine sunt absente chiar și în țările cu venituri ridicate (Campion, 2018). Toate aceste aspecte sunt importante deoarece povara cauzată de tulburările mintale nu poate fi redusă fără intervenții de acest fel (Campion et al., 2012). Lipsa accesului populației la intervențiile ce vizează sănătatea mintală, reprezintă de asemenea o negare a dreptului la sănătate a oamenilor (Bhugra et al., 2015; Campion et al., 2017).

1.2 Tulburarea de adaptare și depresia majoră: impact clinic, social și economic

1.2.1 Epidemiologia tulburărilor de adaptare și depresive

1.2.1.1 Prevalența globală și națională

Global, prevalența tulburărilor mintale este de 13,04% afectând un număr de 970.070.243,21 oameni, iar la nivel național prevalența este de 11,89%, afectând un total de 2.197.434,97 oameni. Impactul acestor tulburări mintale asupra sănătăți mentale a populației este foarte mare, astfel la nivel global 14,59% din pacienți afectați de aceste boli prezintă dizabilitate marcată, comparativ cu România unde 12,05% din pacienții cu afecțiuni psihiatrice prezintă dizabilitate. Toate datele sunt reprezentate în Figura nr. 1 și sunt extrase de la OMS (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2019).

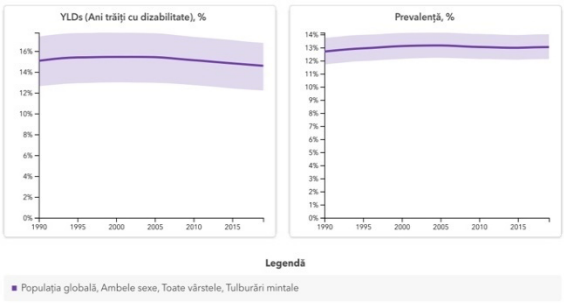

Figura 1a – Prevalența tulburărilor mintale și ani petrecuți în dizabilitate (YLDs) la nivel global

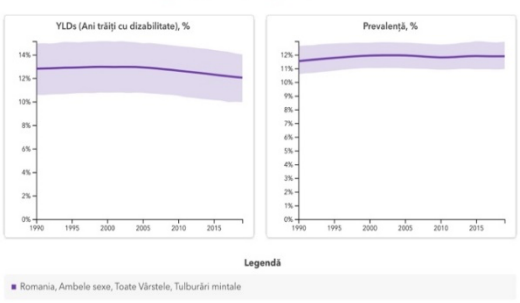

Figura 1b – Prevalența tulburărilor mintale și ani petrecuți în dizabilitate (YLDs) în România

Expunerea la diferite evenimente stresante a făcut parte întotdeauna din viața oamenilor. Această expunere la evenimente stresante poate avea un efect profund asupra emoțiilor și a comportamentului, fiind descris de filozofi, scriitori și artiști cu mult înainte să fie studiat de profesioniștii din domeniul sănătății mintale și de către cercetători (Geddes & Andreasen, 2020).

Prevalența tulburărilor de adaptare variază foarte mult din cauza mai multor factori cum ar fi: populația studiată, modul de procesare al eșantioanelor studiate, diversitatea instrumentelor și a criteriilor clare de diagnostic (O'Donnell et al., 2019). În studiile bazate pe populația generală prevalența 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 prevalență de 2% în populația generală. (Glaesmer et al., 2015) În anumite populații specifice prevalența este mult mai mare, spre exemplu în populația celor care nu au loc de muncă 27% (Perkonigg et al., 2018) sau în populația reprezentată de persoanele aflate în doliu prelungit 18% (Killikelly et al., 2019).

Prevalența în centrele de sănătate mintală este între 5-20% dintre pacienți care sunt diagnosticați cu tulburare de adaptare, iar în spitalele de psihiatrie aproximativ 50% dintre

pacienții care se prezintă la camera de gardă prezintă această afecțiune. (American Psychiatric Association, 2013) Aproximativ 30% dintre pacienții care se prezintă la camerele de gardă cu tentative suicidare și automutilare sunt diagnosticați cu tulburare de adaptare la consulturile psihiatrice de rutină (Sadock et al., 2015). Într-un alt studiu ce a analizat în mod particular prevalența tulburare de adaptare în unitățile specializate din America, Canada și Australia s-a raportat faptul că tulburarea de adaptare a reprezentat un procent de 12% din numărul total al consulturilor de psihiatrie. (J. Strain, 1998)

O altă populație specifică în care prevalența este foarte mare și în care tulburarea de adaptare este cuprinsă între 15-19% este reprezentată de pacienții oncologici. Această valoare a prevalenței este similară cu cea a episodului depresiv major și mai mare comparativ cu prevalența tulburărilor de anxietate pentru această populație specifică. (Mitchell et al., 2011) Un studiu din Japonia arată că 35% dintre pacientele cu cancer mamar au fost diagnosticate și cu tulburare de adaptare (Okamura et al., 2000). De asemenea 14% dintre pacienții spitalizați cu afecțiuni acute medicale prezintă tulburare de adaptare, ceea ce reprezintă o prevalență aproape dublă comparativ cu tulburarea depresivă majoră sau cu tulburările de anxietate (Silverstone, 1996).

Deși studiile privind prevalența tulburării de adaptare arată că procente semnificative din populațiile specifice suferă de această afecțiune și de multe ori aceste procente sunt mai mari comparativ cu cele ale tulburărilor depresive și de anxietate, din punct de vedere istoric această afecțiune a fost foarte puțin studiată. Astfel avem foarte puține informații cu privire la factorii de risc, etiologia, evoluția și tratamentul acestei afecțiuni (Bachem & Casey, 2018; Casey, 2014; J. J. Strain & Friedman, 2011). Conceptualizarea tulburării de adaptare este într-o perioadă de tranziție în acest moment, astfel cele mai recente versiuni ale celor două manuale de diagnostic utilizate în practica clinică, Manualul de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) și Clasificarea Internațională Statistică a Bolilor și Problemelor de Sănătate Asociate ICD-11 (World Health Organization, 2004), recunosc importanța necesității studierii acestei afecțiuni și a diagnosticului acesteia (O'Donnell et al., 2019).

Tulburarea depresivă majoră este considerată una dintre principalele cauze de dizabilitate la nivel mondial și o afecțiune psihiatrică severă (James et al., 2018). La nivel global aproximativ 2,49% din populație suferă de tulburare depresivă majoră, afectând peste 185 milioane de oameni, iar la nivel național 2,12%, peste 391 mii de oameni din populația totală a țării 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 și 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).

În populația generală la nivel mondial depresia are un nivel mare de prevalență la adulți. Într-un studiu realizat pe 12 luni în diferite țări și regiuni ale lumii, a fost raportată o prevalență a depresiei pentru o perioadă de 12 luni de 5% din populația generală. În România același studiu, pentru aceeași perioadă, raportează o prevalență a depresiei de 2% din populația generală (Thornicroft et al., 2017). Tot în același studiu prevalența depresiei variază între 1% în Nigeria și 10% în Brazilia. Prevalența pe timpul vieții a depresiei unipolare și a distimiei este de 12% (Kessler et al., 2011). Sindroamele depresive sunt mult mai frecvente în grupul de populație care prezintă afecțiuni somatice comorbide comparativ cu populația generală. O meta-analiză ce a inclus studii efectuate pe 5 continente și un total de peste 41.000 pacienți, a evidențiat o prevalenta de 27%. Într-un subgrup de 8 studii în urma comparației a 3000 pacienți cu afecțiuni medicale cu 3000 pacienți fără afecțiuni medicale, a rezultat un raport de prevalență de 18% versus 6% (Wang et al., 2017).

1.2.1.2 Factorii de risc, vulnerabilități și determinanți etiologici

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.

Din punct de vedere al variabilelor socio-demografice putem afirma faptul că vârsta, nivelul de educație, statusul marital și mediul din care provin pacienții pot reprezenta factori de risc importanți în dezvoltarea tulburării de adaptare. Vârsta poate prezenta un factor de risc pentru pacienții tineri în dezvoltarea afecțiunii. În general tinerii sunt lipsiți de experiență și nu știu cum să managerieze factorii de stres. (Despland et al., 1995; Yaseen, 2017) Un alt factor de risc poate fi reprezentat de nivelul scăzut de educație (Yaseen, 2017), în timp ce un nivel crescut de educație poate fi un factor protector împotriva apariției tulburării de adaptare (Mazokopakis et al., 2002).

Suprasolicitarea studenților și nivelul de stres la care sunt supuși, reprezintă de asemenea factori de risc pentru dezvoltarea acestei afecțiuni (Bayram & Bilgel, 2008; Burns, 1991; Yaseen, 2017). Alt factor de risc important este reprezentat de statusul marital, persoanele singure prezentând un risc mai mare de a dezvolta tulburare de adaptare (Yaseen, 2017). Sunt studii care demonstrează faptul că cei fără relație suferă din lipsa unui atașament emoțional serios și sunt mult mai predispuși la evenimente stresante în viață (Kessler, 1979; Sadock et al., 2015). Un alt factor de risc important este reprezentat de mediul din care provin pacienții, astfel pacienții ce provin din mediul urban prezintă un risc mult mai mare de a dezvolta TA comparativ cu cei din mediul rural (Yaseen, 2017). În studiul Adli *(2011)* este indicat faptul că mediul de viață urban este asociat cu un nivel mai mare de stres (Adli, 2011).

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). Vârsta medie de debut a depresiei majore este de aproximativ 30 ani în populația generală și de 29 ani pentru debutul primului episod depresiv de-a lungul vieții (Falk et al., 2008; Kessler et al., 2005). Populația tânără are un risc crescut de a dezvolta depresie comparativ cu adulții și de asemenea șansele de a dezvolta depresie de-a lungul vieții sunt mai mari la tineri (Hasin et al., 2018). De asemenea un studiu a arătat că riscul de a dezvolta depresie în cursul a 12 luni după vârsta de 55 ani scade considerabil (Byers et al., 2010). O populație aparte de vârstnici totuși prezintă risc mai mare de a dezvolta depresie, iar această populație este reprezentată de vârstnicii instituționalizați în azile, sau cei cu afecțiuni comorbide cronice sau acute (Lyness et al., 2006).

Un alt factor de risc este reprezentat de venitul populației, și remarcăm că cei cu venituri mai mici au un risc mai mare de a dezvolta depresie comparativ cu cei din familiile care au venituri mai mari (Hasin et al., 2018). Statusul marital reprezintă un factor de risc pentru cei care sunt divorțați, separați sau văduvi. Prevalența la 12 luni pentru a dezvolta depresie variază între 8% pentru cei căsătoriți, 13% pentru cei care nu au fost căsătoriți niciodată și 14% pentru cei separați, divorțați, văduvi. Șansele de a dezvolta depresie de-a lungul vieții în funcție de statusul marital variază între 19% cei căsătoriți/relație, 21% pentru cei care nu au fost căsătoriți niciodată și 26% pentru cei divorțați, separați sau văduvi (Hasin et al., 2018).

Sexul feminin prezintă un risc de două ori mai mare de a dezvolta depresie comparativ cu bărbații, în populația generală din America și mai multe țări (Pedersen et al., 2014; Weinberger et al., 2018). Șansele de a dezvolta depresie și distimie de-a lungul vieții în funcție de sex sunt cu 1,9 mai mari la femei comparativ cu bărbați (Seedat et al., 2009). Mediul din copilărie poate reprezenta un factor de risc, atunci când se acumulează multe experiențe negative de-a lungul copilăriei. De asemenea

evenimentele stresante din mediu pot contribui la apariția tulburării depresive majore, în timp ce lipsa lor nu are nici un fel de relevanță (American Psychiatric Association, 2013).

Persoanele cu caracter nevrotic sunt predispuse pentru a dezvolta episoade depresive majore, mai ales pe fondul apariției unor situații stresante. Nu în ultimul rând tulburarea depresivă majoră are un caracter ereditar în 40% din cazuri, astfel trăsătura nevrotică explică această susceptibilitate genetică. Persoanele din populația generală care au rude de gradul întâi cu tulburare depresivă majoră au un risc de două până la patru ori mai mare de a dezvolta episoade depresive majore (American Psychiatric Association, 2013).

Anumiți factori de risc sau protectivi pot scădea sau îmbunătăți starea de sănătate mintală a oamenilor. Factorii de risc care influențează sănătatea mintală includ: caracteristicile, condiția individuală sau comportamentul la risc, care toate cresc șansele ca individul să dezvolte o afecțiune sau traumă (Youth.Gov., 2022). Comportamentele la risc cum ar fi dependența de droguri, alcool, jocuri de noroc, cazierul judiciar, discriminarea de gen (femeile) reprezintă cei mai importanți factori de risc și ar trebui luați în considerare de politicile de sănătate publică. Lipsa unui venit adecvat sau suficient are un efect direct asupra sănătății mintale a oamenilor. Astfel garantarea unui venit minim care să asigure nevoile de baza ar trebui luat în considerare în modelele de includere socială (Oliveros et al., 2022).

1.2.2 Accesul la îngrijire specializată și rolul programelor 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).

În ambulatoriul de specialitate din Romania, Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) conform contractului cadru din 01 iulie 2023 HG. nr 521/2023 decontează pentru furnizorii din specialitatea psihiatrie, serviciile medicale reprezentate de consultul psihiatric, consilierea psihiatrică nespecifică și serviciile conexe actului medical efectuate de psihologi (consilierea psihologică și evaluarea psihodiagnostică). Tratamentul pacienților este decontat conform protocoalelor aprobate la nivel național. De asemenea, CNAS și Ministerul Sănătății (HG nr 206 din 25 martie 2015) au derulat programe naționale de sănătate mintală.

Sănătatea este unul dintre cele mai importante elemente pentru ajustarea sănătății mentale la circumstanțele vieții. Programele de prevenție, ce pun accent pe sănătatea primară sunt primul pas spre aflarea stării de sănătate a pacientului. O alocare bugetară consistentă în această arie ar contribui direct la sporirea accesibilității populației la servicii medicale primare (publice sau private) și de sănătate publică. Persoanele cu tulburări mintale sunt adesea afectate pe plan social, astfel cei care nu reușesc să se reintegreze pot fi supuși unui stres suplimentar. Politicile publice ar trebui să ia în considerare inițiativele ce au ca scop crearea de spații sociale și consolidarea relațiilor sociale în comunitate (Oliveros et al., 2022).

1.2.3 Costurile asociate cu depresia și tulburările de adaptare

Depresia este una dintre tulburările mintale cele mai frecvente întâlnite la nivel global. Deși sunt făcute eforturi, putem observa puține progrese pentru a reduce povara cauzată de această afecțiune încă din anul 1990 (Institute of Health Metrics and Evaluation, 2023). La nivel global doar 30% din pacienții cu depresie primesc tratament, iar dintre aceștia doar 40% primesc un tratament adecvat (Mekonen et al., 2021). În concordanță cu inițiativa lansata de Lancet's pentru sănătate mintală, pentru fiecare dolar investit în tratamentul anxietății și al depresiei se reîntorc 4 dolari regăsiți într-o sănătate și o productivitate mai bună (The Lancet Global Health, 2020). 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 ineficientă (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).

Costurile directe sunt reprezentate cheltuielile reale, calculate pe an cu spitalizarea, serviciile din ambulatoriul de specialitate, serviciile decontate de medicii de familie și costul cu medicația. În România, pacienții trebuie să se adreseze inițial medicului de familie, iar costul consultației este obținut prin multiplicarea numărului de puncte cu valoarea acestuia indexată anual. Costul din ambulatoriul de specialitate este reprezentat de numărul de puncte obținut în urma realizării consultului medical de specialitate, de către medici psihiatri și de numărul de puncte aferente serviciilor conexe actului medical (evaluare psihodiagnostică și/sau consiliere psihologică) multiplicate cu valoarea punctului indexată anual. Toate aceste costuri sunt reglementate si decontate conform contractului cadru din 01 iulie 2023 HG nr. 521/2023 stabilit de CNAS. Spitalizarea include toate cheltuielile necesare rezolvării cazului, incluzând tratamentul medicamentos, investigațiile de laborator și imagistică. Costul cu spitalizarea este calculat multiplicând costul unei zi de spitalizare cu numărul total al zilelor de spitalizare conform HG nr. 521/2023. Costul medicației este calculat ținând cont de costul net al medicației antidepresive prescrise și rambursat.

Costurile indirecte, sunt reprezentate de costurile reprezentate de concediile medicale acordate pacienților (morbiditate) și de costul aferent pierderii productivității (mortalitate) (Iordache et al., 2023). Costul aferent morbidității, este calculat în funcție de numărul de zile al concediului medical emis pentru tulburarea depresivă majoră, multiplicat cu costul decontat din bugetul CNAS per zi de concediu medical. Mortalitatea este calculată folosind indicatorii reprezentați de costul aferent lipsei de productivitate și numărul de ani potențiali productivi pierduți odată cu moartea individului (Gardner & Sanborn, 1990; Rumisha et al., 2020).

Costurile directe aferente depresiei în România, între anii 2015-2021, au fost următoarele: asistență primară 0,05 euro, ambulatoriu de specialitate 16,96 euro, consiliere psihologică 5,42 euro, spitalizare 67,12 euro, medicație 52,88 euro. Costurile indirecte medii per an, per pacient exprimate tot în euro sunt: costul cu concediile medicale 272,33 euro și de costul datorat lipsei productivității. Media costului total cu depresia (costuri directe și indirecte) în Romania a fost de aproximativ 2 milioane de euro, și media costului anul per pacient raportată de acest studiu de 5.553 euro pentru o medie de 362.000 pacienți. Din aceasta sumă, un procent de 2,83% corespunde costurilor directe de sănătate și 97,17% costurilor indirecte (Iordache et al., 2023).

O modalitate prin care se poate stopa această explozie a costurilor este reprezentată de

cercetarea din acest domeniu. Mai mult, un management bun al îngrijirii pacienților incluzând o mai buna detecție, prevenție și tratament, este imperios necesară pentru a reduce povara depresiei și costurile asociate acesteia (Sobocki et al., 2006).

În momentul de față nu am putut identifica studii la nivel internațional sau național ce au evaluat costul aferent tulburărilor de adaptare. Deși prevalența acestei afecțiuni este în creștere și impactul asupra sănătății reprezintă o problemă de sănătate publică, nu am putut găsi cel puțin până in momentul de fața informații în literatura de specialitate. Având în vedere că media de vârstă a pacienților afectați cu tulburare de adaptare este mai scăzuta ca în cazul depresiei, putem estima un nivel cel puțin la fel de mare al costurilor ca și în cazul tulburărilor depresive.

1.2.4 Impactul tulburărilor de adaptare si depresive asupra populației

Tulburările de adaptare produc în societate o povară importantă pe plan personal, social și financiar (Arends et al., 2012; Catalina-Romero et al., 2012). Majoritatea dintre ei într-un final își vor reveni și ajung la nivelul de funcționare inițial (Bachem & Casey, 2018). Pe plan profesional poate să scadă performanța la munca sau la școală, iar pentru pacienții cu afecțiuni medicale active pot complica evoluția bolii prin scăderea complianței la tratament și creșterea duratei de spitalizare. (American Psychiatric Association, 2013). Persoanele care prezintă episoade depresive ușoare de regulă trec neobservați deoarece aceștia își pot continua activitățile normale. Persoanele ce prezintă episoade depresive medii spre severe prezintă dizabilitate marcată pe plan personal, profesional și social. Aceștia se prezintă mai frecvent la medicul de familie acuzând diferite dureri fizice și afecțiuni somatice (American Psychiatric Association, 2013).

Identificarea prevalenței tulburărilor de adaptare și depresive este esențială pentru a înțelege amploarea acestor probleme de sănătate publică. Datele epidemiologice recente subliniază nu doar frecvența acestor afecțiuni, dar și nevoia urgentă de acțiuni specifice în acest domeniu. Odată cu constatarea prevalenței înalte a acestor tulburări, este crucial să examinăm factorii de risc asociați. Înțelegerea factorilor precum genetica, mediul și experiențele de viață poate ajuta la elaborarea unor strategii preventive eficiente. Prin aplicarea lor, impactul acestor afecțiuni psihiatrice asupra indivizilor ar putea fi mult diminuat.

Deficitul de acces la tratament nu numai că afectează starea de sănătate a individului, dar contribuie și la creșterea costurilor asociate cu tulburările de adaptare și depresive. Costul ridicat mediu anual de 5.535 euro/pacient cu depresie, este deja considerabil și are un impact semnificativ asupra bugetului de stat din România. Costurile directe și indirecte, cum ar fi pierderea productivității și utilizarea excesivă a serviciilor de urgență, reflectă impactul economic substanțial al acestor tulburări (Iordache et al., 2023).

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 îmbunătățire generală a sănătății mentale la nivel comunitar. Aceste tratamente nu doar că ajută la ameliorarea simptomelor individuale, dar pot reduce și incidența cazurilor severe care necesită intervenții costisitoare, cum ar fi spitalizările de lungă durată sau utilizarea frecventă a serviciilor de urgență.

În plus, adoptarea unor noi tehnologii și metode de tratament inovative, cum ar fi rTMS, reprezintă un pas important în diversificarea opțiunilor de tratament și în creșterea ratei de

răspuns la tratamentele pentru tulburările de adaptare și depresive. Pentru implementarea acestei metode terapeutice este nevoie de o analiză actuală a principalelor intervenții terapeutice utilizate de clinicieni, precum și de identificarea limitărilor acestora.

1.2.5 Principii generale de tratament ale tulburărilor de adaptare și depresive

În contextul în care tulburările de adaptare și depresive sunt recunoscute ca probleme emergente de sănătate publică, necesitatea unei abordări terapeutice eficiente și accesibile devine obligatorie. Aceste tulburări impun o povară economică substanțială sistemelor de sănătate și afectează semnificativ calitatea vieții pacienților din întreaga lume. Tratamentele eficiente nu numai că ameliorează suferința individuală dar pot reduce și impactul economic și social asociat cu aceste boli. Acestea variază de la intervenții psihologice, la management farmacologic și terapii bazate pe dovezi precum rTMS. Această diversitate reflectă natura multifactorială și complexitatea afecțiunilor mintale, necesitând o abordare personalizată care să corespundă nevoilor individuale ale fiecărui pacient. Astfel, principiile generale de tratament trebuie să integreze cele mai noi cercetări și să fie adaptate pentru a maximiza beneficiile pentru pacienți. Este esențial ca profesioniștii din domeniul sănătății să fie bine informați despre opțiunile de tratament disponibile și să fie capabili să ofere o îngrijire holistică care să abordeze atât simptomele, cât si cauzele subiacente ale tulburărilor de adaptare și depresive.

1.2.5.1 Opțiuni terapeutice în tulburarea 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 intervenții terapeutice utilizate sunt cele farmacologice, psihologice și mai recent cele somatice cum ar fi rTMS (D. Constantin, Cioriceanu, et al., 2020; Lefaucheur et al., 2020).

Intervenții farmacologice în tulburarea de adaptare

Până în acest moment sunt puține studii referitoare la tratamentul farmacologic în tulburarea de adaptare. Intervențiile terapeutice cele mai utilizate în tratamentul acestei afecțiuni includ benzodiazepinele, medicație antidepresivă, anxiolitice și suplimente alimentare pe bază de plante (D. Constantin, Dinu, et al., 2020).

Medicația anxiolitică cel mai frecvent utilizată în studii a inclus benzodiazepine și non-benzodiazepine. Într-un studiu ce a utilizat o non-benzodiazepină (etifoxina) pentru controlul anxietății, a fost raportat faptul că acest medicament comparativ cu alprazolam are un efect anxiolitic mai bun decât alprazolamul și administrarea acesteia nu este asociată cu dependența pe termen lung (Stein, 2015). Cele mai frecvent utilizate medicamente în această afecțiune sunt reprezentate de benzodiazepine (Stahl, 2002). Din această clasă cele mai utilizate în studiile clinice sunt lorazepam, alprazolam, lormetazepam, diazepam, clorazepate, afobazole (De Leo, 1989; De Wit et al., 1999; N. Nguyen et al., 2006; Stein, 2015; Syunyakov & Neznamov, 2016). Afobazolul are aceeași eficacitate ca și diazepamul în scăderea anxietății și este superior din anumite puncte de vedere cum ar fi profilul de siguranță (Syunyakov & Neznamov, 2016). Lorazepamul și alprazolamul reprezintă opțiuni clasice de tratament și sunt foarte eficiente în scăderea imediată a anxietății, dar comparativ cu etifoxina care are aceeași eficacitate anxiolitică, sunt inferioare din punct de al profilului de siguranță și al simptomelor de sevraj asociate opririi tratamentului (N. Nguyen et al., 2006; Stein, 2015).

Medicația antidepresivă utilizată în studiile ce au vizat tulburarea de adaptare sunt

reprezentate de viloxazină (De Leo, 1989), trazodonă (De Wit et al., 1999; Razavi et al., 1999), pivagabină (Terranova R et al., 1997), mianserin și tiapentin (Casey, 2009). Tradozona reprezintă o opțiune terapeutică de elecție atât pentru pacienții cu tulburare de adaptare și cancer (Razavi et al., 1999) cât și pentru pacienții cu tulburare de adaptare și infecție HIV (De Wit et al., 1999). De asemenea un studiu a evidențiat faptul s-adenosyl metionina a avut un efect superior comparativ cu viloxazina, lormetazepam și placebo (De Leo, 1989). Un alt studiu a arătat că Pivagabina este eficientă și prezintă un profil de siguranță bun (Terranova R et al., 1997). O meta-analiză referitoare la abordarea terapeutică în sindromul depresiv ce nu întrunește criteriile de depresie a evidențiat un efect terapeutic semnificativ al administrării unor inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI) fluxetină, citalopram și mai puțin eficient al paroxetinei comparativ cu placebo (Cameron et al., 2014).

Suplimentele alimentare pe bază de plante ce au fost utilizate în studii pentru tratamentul tulburării de adaptare sunt reprezentate de Kava-Kava (Pittler & Ernst, 2003; Volz & Kieser, 1997), Euphytose (un amestec de paullinia cupana, valeriană, passiflora incarnata, crataegus oxycantha, cola nitida, ballota foetida) (Bourin et al., 1997) și standardizat Egb 761 de ginkgo biloba (240mg, 480mg) (Woelk et al., 2007). Studiul ce a evaluat eficacitatea euphytosei comparativ cu placebo, a evidențiat un efect bun al acestui amestec de plante în special pentru tulburarea de adaptare cu dispoziție anxioasă (Bourin et al., 1997). Ginkgo Biloba (Egb 761) este un compus sigur și bine tolerat de pacienții vârstnici ce are efect asupra anxietății corelată cu declinul cognitiv (Woelk et al., 2007). Un review Cochrane a demonstrat eficacitatea Kava comparativ cu placebo, pentru ameliorarea simptomelor anxioase dar a limitat utilizarea acestuia din cauza toxicității hepatice raportate (Pittler & Ernst, 2003).

Intervenții psihologice și psihoterapeutice

Din cauza limitării în timp a tulburării de adaptare, în general sunt preferate terapii de scurtă durată, cu excepția cazului în care factorul de stres este cronic. Aceste terapii pot avea ca obiectiv reducerea sau îndepărtarea stimulului, facilitând astfel adaptarea și îmbunătățind dizabilitatea pacienților (Casey, 2009). Simptomatologia specifică acestei afecțiuni poate fi abordată cu intervenții psihologice similare cu cele utilizate în tratamentul depresiei, anxietății. Astfel intervențiile utilizate în tratamentul psihologic al tulburării de adaptare sunt terapia cognitiv comportamentală, terapia de rezolvare a problemelor, terapii psihodinamice, intervențiile bazate pe mindfulness, mindfulness, intervenții de tip self-help mindfulness (manuale self-help și terapii bazate pe internet), tehnici de relaxare (relaxarea progresivă, meditația) și alte tipuri de terapie psihologică (terapia în oglindă, trainingul bazat pe umor) (D. Constantin, Dinu, et al., 2020).

Terapia cognitiv comportamentală (CBT) poate ajuta pe termen scurt la creșterea calității vieții pacienților, dar nu influențează remisia bolii și nici simptomatologia prezentă la consultațiile de control după remisia acesteia. Ambele studii găsite pentru evaluarea eficacității acestui tip de terapie au avut ca și grup de control lista de așteptare pentru începerea tratamentului (Ruesch et al., 2017; Sanz Cruces et al., 2018). O meta-analiză ce a evaluat eficacitatea terapiei cognitiv comportamentale în depresia subclinică a raportat că grupul care a primit terapie a fost superior ca eficacitate comparativ cu grupul ce cuprindea pacienții din lista de așteptare, dar nu a scăzut și riscul de a dezvolta depresie (Krishna et al., 2015).

Terapia de rezolvare a problemelor (PST), reprezintă o abordare ce are ca obiectiv rezolvarea problemelor pacientului. Adaptarea la factorul de stres poate fi realizată prin identificarea problemelor, și apoi generarea, implementarea și evaluarea soluțiilor pentru rezolvarea acesteia. Un review Cochrane a evidențiat faptul că în tulburările de adaptare terapiile de rezolvare a problemelor sunt semnificativ mai eficiente în reducerea simptomatologiei

comparativ cu terapia cognitiv comportamentală (Arends et al., 2012).

Terapia psihodinamică este o formă de terapie limitată în timp, bazată pe terapie psihanalitică, ce pune accent pe analiza rădăcinilor psihologice de unde apare disconfortul emoțional și de cele mai multe ori explorează evenimente trecute și relații interpersonale, fiind orientată mai mult spre reflexie și autoanaliză, fiind mai puțin structurată decât PST (D. Constantin, Dinu, et al., 2020). Studiul ce a evaluat acest tip de terapie ca o metodă de tratament pentru a ajuta pacienții să se adapteze la reacția de doliu, a arătat că grupul ce a făcut terapie psihodinamică a reușit să se adapteze mai bine per global la reacția de doliu (Kramer et al., 2015).

Intervențiile mindfulness au o eficacitate demonstrată în studii pentru îmbunătățirea simptomatologiei anxioase, depresive, a stresului precum și în creșterea calității vieții la pacienții psihiatrici, cu afecțiuni somatice și la pacienții fără afecțiuni (Goyal et al., 2014; Khoury et al., 2015). În studiul Sundquist et al. (2014) atât grupul de pacienți ce au utilizat tehnici de mindfulness cât și grupul cu tratament au înregistrat scăderi semnificative a punctajelor pe scalele utilizate pentru tulburarea de adaptare, demonstrând astfel eficacitatea acestui tip de terapie (D. Constantin, Dinu, et al., 2020).

Intervențiile de tip self-help mindfulness, cum ar fi terapiile bazate pe internet și cărțile au o eficacitate demonstrată în studii pentru îmbunătățirea depresiei, anxietății și a stresului în populațiile non-clinice (Cavanagh et al., 2014; Jayawardene et al., 2017). Biblioterapia constă într-un manual de tip self-help destinat pacienților cu tulburare de adaptare (Bachem & Maercker, 2016). O altă intervenție psihologică scurtă utilizată în studii este terapia bazată pe internet (BADI) (Eimontas et al., 2018).

Tehnicile de relaxare, cum ar fi relaxarea progresivă, meditația, trainingul autogen au de asemenea demonstrată eficacitatea în populațiile mixte clinice și nonclinice din studii clinice (Manzoni et al., 2008). Meditația de tip yoga este eficientă în reducerea simptomatologiei tulburării de adaptare după practicarea acesteia timp de cel puțin 28 săptămâni (Srivastava et al., 2011). Aplicarea terapiei de tip corp-minte-spirit (BMS) nu a dus conform studiilor evaluate la o scădere a nivelului de anxietate și depresie, dar a raportat schimbări la nivelul cortizolului seric și a ideației suicidare pentru pacienții cu această afecțiune (Hsiao et al., 2014).

Alte tipuri de intervenții psihologice sunt reprezentate de terapia în oglindă și de trainingul bazat pe umor, care până în acest moment nu au multe studii științifice care să le demonstreze eficacitatea (González-Jaimes & Turnbull-Plaza, 2003; Tagalidou et al., 2019).

1.2.5.2 Managementul terapeutic al tulburării depresive majore

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

Tratamentul farmacologic de primă linie

Medicația antidepresivă utilizată în tratamentul depresiei constă în utilizarea de antidepresive din prima generație și antidepresive din a doua generație. Antidepresivele din prima generație sunt mai vechi și includ antidepresive triciclice și inhibitorii de monoamino-oxidaza (IMAO). Antidepresivele din generația a doua includ inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI), inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei, antidepresivele atipice și modulatorii de serotonină. Pentru pacienții cu depresie unipolară la care tratamentul inițial este farmacologic, este recomandat a se utiliza antidepresive din clasa SSRI datorită eficacității

acestora și a tolerabilității (Marcus & Olfson, 2010; Mojtabai & Olfson, 2008; Spijker & Nolen, 2010).

Alte alternative rezonabile la administrarea de SSRI constau în tratamentul inițial farmacologic al depresiei cu alte antidepresive din generația a doua cum ar fi inhibitorii de recaptare a serotonin-norepinefrinei, antidepresive atipice și modulatorii de serotonină (Lester & Gilbody, 2012; Malhi et al., 2013; Simon & Perlis, 2010) Antidepresivele triciclice și IMAO nu sunt frecvent folosite din cauza riscului de supradoză și a reacțiilor adverse posibile.

Deși sertralina este cel mai frecvent antidepresiv SSRI prescris în lume (Mojtabai & Olfson, 2008), și există dovezi că sertralina și escitalopramul reprezintă cea mai bună combinație în ceea ce privește eficacitatea și tolerabilitatea (Cipriani et al., 2009), alte SSRI pot fi prescrise și sunt de luat în considerare în tratamentul inițial al depresiei. O meta-analiză ce a inclus 117 trialuri clinice randomizate și a comparat 12 antidepresive de a doua generație ce au fost utilizate de 26.000 de pacienți cu depresie unipolară, au concluzionat că sertralina și escitalopramul reprezintă cea mai bună combinație și că:

- răspunsul (reducerea simptomelor cu ≥50%) a fost mai probabilă cu escitalopram, mirtazapină, sertralină, venlafaxină, comparativ cu duloxetină, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină și reboxetină.
- oprirea tratamentului din varii motive a fost mai puțin probabilă pentru cei cu citalopram, escitalopram și sertralină (Cipriani et al., 2009).

O altă meta-analiză (93 trialuri clinice randomizate, > 20000 pacienți cu depresie unipolară) au evaluat 13 antidepresive din generația a doua și au concluzionat că nu există diferențe substanțiale în ratele de întrerupere a tratamentului și eficacitatea lui (Thaler et al., 2012).

Mirtazapina reprezintă antidepresivul care acționează cel mai rapid comparativ cu alte antidepresive (Qaseem et al., 2008). Un sistematic review a concluzionat că răspunsul la mirtazapină a apărut mai repede comparativ cu citalopram, fluoxetină, paroxetină și sertralină. Trebuie menționat faptul că toate studiile au fost finanțate de producătorul mirtazapinei, și ratele de răspuns la 4 luni au fost în general comparabile cu alte antidepresive (Thaler et al., 2012).

Având în vedere lipsa unei eficacități superioare a unui anumit antidepresiv, selectarea medicamentului utilizat este bazat pe factori cum ar fi: siguranță, profilul de efecte secundare, anumite simptome depresive specifice, afecțiuni comorbide, medicația curentă a pacientului și posibilele interacțiuni medicamentoase, ușurința în utilizare, preferințele pacienților și așteptările acestora, cost, răspunsul pacientului la alte antidepresive prescrise pentru episoadele depresive anterioare, istoricul familial (răspunsul la medicație a rudelor de gradul I) (Gartlehner et al., 2012). Spre exemplu bupropionul poate fi util pentru cei care doresc să evite disfuncția sexuală și vor în paralel să se lase de fumat, citalopramul și escitalopramul au risc scăzut de a cauza interacțiunii medicamentoase și mirtazapina este evitată la pacienții care nu doresc să crească în greutate (McIntyre, 2010; Thaler et al., 2012).

Pentru tratamentul inițial a depresiei este important să selectăm antidepresive pe care pacienții le pot tolera în doze suficiente pentru a putea obține remisia depresiei. Deși unele efecte adverse ale antidepresivelor din generația a doua sunt comune cum ar fi cele gastro-intestinale, pot exista efecte adverse specifice în funcție de antidepresiv cum ar fi: diareea (mai frecvent la sertralina decât bupropion, citalopram, escitalopram, mirtazapină, paroxetină și venlafaxină), greață și vomă (mai frecvent la venlafaxină comparativ cu SSRI), disfuncție sexuală (mai puțin frecventă la bupropion comparativ cu escitalopram, fluoxetină, paroxetină și sertralină), somnolență (mai frecventă la trazodonă comparativ cu bupropion, fluoxetină, mirtazapină, paroxetină și venlafaxină) și creștere în greutate (mai frecvent cu mirtazapină - între 0,8-3 kg după 6 săptămâni de tratament comparativ cu fluoxetină, paroxetină, trazodonă și

venlafaxină) (McIntyre, 2010).

Răspunsul la tratamentul farmacologic ar trebui să apară în mod normal la 1-2 săptămâni după inițierea lui (Papakostas et al., 2006; Posternak & Zimmerman, 2005; Uher et al., 2011). Îmbunătățirea timpurie a simptomatologiei poate fi un factor predictiv pentru o eventuală remisie (Ciudad et al., 2012; Jakubovski & Bloch, 2014). Durata adecvată de tratament cu un antidepresiv este de 6-12 săptămâni, iar în cazul în care nu se obține o reducere suficientă a simptomatologiei se poate lua în considerare schimbarea acestuia (Fava, 2003; Rush, 2007). Conform mai multor ghiduri terapeutice este rezonabil să schimbăm antidepresivul după 4-6 săptămâni dacă pacientul nu răspunde la tratamentul inițial (McIntyre, 2010).

Tratamentul farmacologic al episodului depresiv ușor-moderat rezistent la tratament

Pentru pacienți cu depresie unipolară rezistentă la tratament, strategiile terapeutice includ schimbarea tratamentului (de exemplu schimbarea antidepresivului) sau augmentarea (adăugarea altui tratament). Indiferent de strategia utilizată, trebuie efectuată doar câte o schimbare pe rând pentru a putea înțelege mai bine dacă o terapie particulară este eficientă (Malhi et al., 2021; Malhi & Mann, 2018; Qaseem et al., 2023; VA/DoD Clinical Practice Guideline., 2022).

Mai multe sistematic review-uri și ghiduri de tratament sugerează ca inițial să se realizeze augmentarea tratamentului inițial. Augmentarea unui antidepresiv cu un al doilea medicament poate produce un efect mai rapid, sinergic și complementar, comparativ cu schimbarea antidepresivului inițial (Kini & Ho, 2018). În plus augmentarea poate evita simptomele de sevraj ce pot apărea la oprirea medicației inițiale. Dacă pacientul nu răspunde la augmentare atunci este luată în considerare schimbarea medicației (ex. un nou antidepresiv) cu un alt tip de intervenție cum ar fi psihoterapia sau stimulare magnetică transcraniană (Davies et al., 2019; Kennedy et al., 2016; Malhi et al., 2021).

Ordinea acestor strategii poate fi schimbată putându-se schimba direct antidepresivul inițial. Unele studii ne arată că schimbarea antidepresivului inițial are beneficii asemănătoare cu augmentarea și unii pacienți preferă monoterapia cu antidepresiv (Qaseem et al., 2023). În plus, schimbarea antidepresivului poate fi preferată în locul augmentării deoarece aderența la tratament este mai bună în caz de monoterapie comparativ cu tratamentele combinate (Kini & Ho, 2018; Osterberg & Blaschke, 2005). Costul monoterapiei este mai scăzut și de asemenea există o probabilitate mai mică ca să apară interacțiuni medicamentoase (McCarron et al., 2021).

O altă abordare pentru pacienții rezistenți la tratament este reprezentată de a) înlocuirea tratamentului farmacologic cu cel psihologic sau TMS, b) menținerea antidepresivului inițial și adăugarea psihoterapiei sau TMS (Crismon et al., 1999; Gaynes et al., 2009; Kennedy et al., 2016).

Augmentarea standard pentru pacienții cu depresie majoră rezistenți la tratament include tratament farmacologic și psihologic (Malhi & Mann, 2018). Clinicianul poate să țină cont preferințele pacientului acolo unde nu există dovezi clare ale unui beneficiu adițional (Strawbridge et al., 2019a). Altă abordare standard a pacienților cu depresie rezistentă la tratament în fază acută este augmentarea cu TMS. O altă intervenție suplimentară ce se poate utiliza este, exercițiul fizic efectuat de cel puțin doua ori pe săptămâna timp de 1 oră. (Danielsson et al., 2014).

Pentru pacienții cu depresie ușoară-moderată rezistenți la tratament putem adăuga la schema terapeutică inițială și antipsihotice din generația a doua, al doilea antidepresiv din altă clasă, litiu sau hormon tiroidian (Malhi & Mann, 2018; Papakostas, 2009).

La pacienți care prioritizează eficacitatea și tolerează primul antidepresiv, primul pas este

augmentarea unui antipsihotic din generația a doua. În cazul în care pacienții nu răspund la asocierea antipsihoticului se poate asocia litiu (Kennedy et al., 2016; Malhi et al., 2021; NICE, 2020). Antipsihoticele din generația a doua par să fie mai eficiente și mai bine tolerate decât litiul. Cu toate acestea asocierea litiului și a antipsihoticelor de generație a doua este conformă ghidurilor de tratament (Kennedy et al., 2016; Malhi & Mann, 2018; NICE, 2020; Qaseem et al., 2023; VA/DoD Clinical Practice Guideline., 2022). În cazul apariției de reacții adverse la cele două abordări de mai sus se recomandă asocierea unui al doilea antidepresiv sau a hormonului tiroidian.

În alegerea antipsihoticului de a doua generație pentru augmentarea tratamentului ordinea preferată este: aripiprazol, risperidonă, quetiapina, brexpiprazole, și mai puțin uzual cariprazină, ziprasidonă și olanzapină (Papadimitropoulou et al., 2017; Strawbridge et al., 2019b; Thase, Youakim, Skuban, Hobart, Augustine, et al., 2015; Thase, Youakim, Skuban, Hobart, Zhang, et al., 2015; Yan et al., 2022; Zhou et al., 2015).

La pacienții care prioritizează tolerabilitatea și doresc evitarea reacțiilor adverse se sugerează ca prim pas augmentarea altui antidepresiv din altă clasă. Dacă pacienți nu răspund la augmentare se sugerează asocierea hormonului tiroidian (de obicei triiodotironină) (Lam et al., 2016; NICE, 2020; Qaseem et al., 2023). Deși augmentarea cu un alt antidepresiv din altă clasă este frecventă, anumite combinații între clase de antidepresive trebuie evitate (cum ar fi IMAO cu SSRI, inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină-norepinefrină (SNRI), modulator de serotonină, antidepresiv atipic sau triciclic deoarece pot cauza un sindrom serotoninergic sau o criză hipertensivă (Preskorn, 2009). Rezultatele din studii sugerează că este de preferat să combinăm un inhibitor selectiv de monoamine (SSRI, SNRI sau antidepresiv triciclic) cu mianserin, mirtazapină sau trazodonă sau bupropion (Henssler et al., 2022).

Pentru pacienții care nu răspund la strategiile de augmentare se recomandă schimbarea antidepresivului, psihoterapie, rTMS.

Tratamentul farmacologic al episodului depresiv sever rezistent la tratament

Pentru pacienții cu depresie unipolară, severă, fără simptome psihotice, fără catatonie rezistentă la tratament se sugerează utilizarea inițială a ketaminei mai mult decât utilizarea inițială a terapiei electro-convulsivante (ECT), alegere bazată pe eficacitate, siguranță, efecte adverse precum și preferințele pacientului (Andrade, 2017a; McLachlan, 2018; Sanacora et al., 2017; I. Singh et al., 2017; Strawbridge et al., 2019b; Swainson et al., 2021). Cu toate acestea o alternativă rezonabilă este reprezentată de esketamină (S-Ketamine), ce reprezintă unul din enantiomerii ce constituie ketamina racemică (Andrade, 2017b; Canuso et al., 2018; Daly et al., 2018). Eficacitatea ketaminei versus ECT variază în diferite studii. Superioritatea ketaminei față de ECT a fost evidențiată într-un studiu „open label", timp de 3 săptămâni ce a comparat ketamina cu ECT pe un număr de 365 pacienți cu depresie unipolară nonpsihotică (Anand et al., 2023). Într-un alt studiu se recomandă clinicienilor să utilizeze mai întâi ketamina și apoi ECT, deși ECT are o eficacitate mai mare comparativ cu ketamina (Menon et al., 2023).

Efectele adverse asociate cu administrarea de ketamină includ tulburarea legată de consumul de substanță deoarece aceasta poate fi utilizată și cu scopul de a obține un efect de euforie ce poate conduce la dependență fizica și psihologică (Malhi et al., 2016; Newport et al., 2015). Astfel pacienții diagnosticați și cu tulburare legată de consumul de substanțe nu sunt candidați pentru ketamină (Freedman, 2023). Alte efecte adverse au inclus disocierea și simptomele psihotomimetice. Riscul de disociere este de șase ori mai mare la ketamină comparativ cu ECT (Menon et al., 2023).

Efectele adverse ale ECT includ afectarea memoriei precum și efecte secundare musculo-scheletale. ECT poate cauza tulburări de memorie ce pot dura până la șase luni de la administrarea acestuia (Anand et al., 2023). Printre efectele secundare musculo-scheletale se

regăsesc durerea musculară și slăbiciunea (Menon et al., 2023).

Intervenții psihologice

Pacienții care nu răspund corespunzător la prima linie terapeutică cu un antidepresiv inițial, pot avea beneficii în urma augmentării cu psihoterapie conform ghidurilor (Malhi & Mann, 2018; Markowitz et al., 2022; McIntyre et al., 2017; McPherson et al., 2005; Qaseem et al., 2023; VA/DoD Clinical Practice Guideline., 2022). Alegerea unui anumit tip de psihoterapie ține de disponibilitatea ei și de preferința pacientului. Cu toate acestea anumiți pacienți cu depresie rezistenți la tratament pot refuza psihoterapia deși există dovezi care demonstrează eficacitatea acesteia (Wisniewski et al., 2007). Anumite psihoterapii specifice și-au demonstrat eficacitatea pentru depresia rezistentă la tratament.

Terapia cognitiv-comportamentală (CBT) este cea mai studiată și utilizată intervenție psihologică utilizată pentru depresia rezistentă la tratament. Meta-analizele ce au analizat eficacitatea CBT ca adjuvant la tratamentul farmacologic au concluzionat ca acest tip de terapie are eficacitate clinică scăzută spre moderată (Ijaz et al., 2018; van Bronswijk et al., 2019). Rezultatele din trialurile clinice specifice au indicat că utilizarea CBT ca adjuvant a contribuit la remisia depresiei într-un procent de 30-40% (Nakagawa et al., 2017; Wiles et al., 2013).

Psihoterapia interpersonală este o altă terapie psihologică specifică utilizată ca tratament adjuvant la pacienți rezistenți la tratamentul farmacologic. O meta-analiză ce a analizat trei trialuri clinice care au inclus pacienți ce nu au răspuns la farmacoterapie comparativ cu pacienți care au primit și tratament adjuvant cu psihoterapie interpersonală (n=233), au concluzionat că acest tip specific de terapie are o eficacitate scăzută spre moderată (van Bronswijk et al., 2019).

Terapia cognitivă bazată pe mindulness a fost analizată de multe trialuri clinice randomizate ce indică că acest tip de terapie poate fi utilă pentru pacienții rezistenți la tratament. O meta-analiză ce a inclus patru trialuri clinice (n=325) care au vizat acest tip de terapie a evidențiat o eficacitate moderată a acesteia (van Bronswijk et al., 2019).

Psihoterapia psihodinamică și-a demonstrat și ea eficacitatea pentru tratamentului acestui tip de pacienți (Fonagy et al., 2015). Alte tipuri de psihoterapie utilizate ca terapii adjuvante pentru pacienți rezistenți la tratament sunt: activarea comportamentală, terapia de cuplu și familie, terapia rezolvării problemelor și terapia suportivă.

Terapii emergente și direcții inovatoare de tratament

Tratamentele investigaționale pentru depresia unipolară cuprind psilocibina, oxidul nitric (N-metil-D-aspartat - NMDA), neuromodularea noninvazivă (rTMS, TDCS) și neuromodularea invazivă prin intervenție chirurgicală (stimularea de nerv vag) (Nagele et al., 2015; Rosenblat et al., 2023). Stimularea de nerv vag (VNS), este o opțiune pentru depresia rezistentă la tratament este reprezentată de stimularea de nerv vag, ce implică intervenție chirurgicală pentru a atașa un electrod asupra nervului vag. Electrodul este conectat printr-un fir la un generator de pulsuri ce este implantat subcutanat la nivelul peretelui toracic. Evitarea utilizării stimulării nervului vag sau limitarea utilizării acesteia este în concordanță cu ghidurile de practică ale Asociației Americane de Psihiatrie, Institutului National de Sănătate al Angliei, precum și al altor grupuri (Baghai et al., 2011; Gelenberg, 2010; Malhi et al., 2021; NICE, 2020).

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

Integrarea și explorarea tehnologiilor emergente precum rTMS în managementul tulburărilor mintale, reprezintă un pas înainte semnificativ în îmbunătățirea răspunsului terapeutic la tratamentele convenționale. În contextul în care opțiunile tradiționale, reprezentate de tratamentul farmacologic și psihologic, nu reușesc să ofere soluții eficiente pentru toți pacienții, rTMS oferă o alternativă promițătoare. rTMS este o metoda terapeutică inovatoare, non-invazivă ce este utilizată cu succes în practica clinică din mai multe țări ale lumii și are aplicații numeroase atât în psihiatrie precum și în alte domenii ale medicinei. Aceasta metodă de tratament precum și aplicațiile terapeutice în tulburarea de adaptare și depresivă majoră sunt prezentate pe larg în capitolul 1.3 al cărții.

1.3 Stimularea magnetică transcraniană repetitivă: principii, mecanisme, indicații și siguranță

1.3.1 Locul rTMS în neuromodularea modernă

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 conștienți. În general stimularea cu un singur puls este folosită pentru explorarea funcțiilor creierului, pe când stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) este utilizată pentru a induce modificări în activitatea cerebrală ce țin și după perioada de stimulare. Stimulul non-invaziv TMS aplicat în cortexul motor produce o mișcare a musculaturii vizate, evocând un potențial motor de acțiune (MEP) la electromiografie (EMG) (Klomjai et al., 2015).

rTMS a fost găsită ca fiind eficientă pentru tratamentul non-invaziv al unei varietăți mari de afecțiuni neuropsihiatrice (Aleman et al., 2007; Devlin & Watkins, 2007; Fregni & Pascual-Leone, 2007; George et al., 2007), și numărul aplicaților este într-o continuă creștere cu un număr mare de studii clinice în desfășurare pentru o varietate de afecțiuni. Utilitatea terapeutică a TMS a fost menționată în literatură pentru afecțiuni psihiatrice cum ar fi depresia, mania acută, tulburările bipolare, tulburările de panică, halucinațiile, obsesii/compulsii, schizofrenie, catatonie, tulburarea posttraumatica de stres (PTSD), adicții precum și boli neurologice cum ar fi Parkinson, distonie, ticuri, tinitus, epilepsie, reabilitarea afaziei și a funcționării mâinii după accident vascular și a sindroamelor dureroase cum ar fi durerea neuropată, durerea viscerală și migrena (Rossi et al., 2009).

1.3.2 Principiile și mecanismele de acțiune ale stimulării magnetice transcraniene

Principiile de acțiune ale rTMS

În anul 1831, Michael Faraday a și-a formulat legea prin care stabilea că un curent variabil în timp creează un câmp magnetic care, la rândul lui induce un câmp electric și un curent secundar într-un mediu conductiv secundar. O sută cincizeci de ani mai târziu (Barker et al., 1985) a propus primul stimulator magnetic ce a avut ca destinație stimularea transcranială la oameni, oferind astfel posibilitatea utilizării diferitelor aplicații clinice ale TMS (Barker AT, 1999)

Echipamentul constă dintr-un generator de impulsuri de curent înalt, capabil să producă un curent de descărcare de mai multe mii de amperi care curge printr-o bobină de stimulare, generând un puls magnetic scurt cu forțe de câmp până la mai multe tesla. Dacă bobina este plasată pe capul pacientului, câmpul magnetic astfel creat trece prin scalp și pătrunde în creier

(Roth et al., 2007).

Pulsurile magnetice monofazice sunt în mod uzual utilizate pentru experimente cu un singur puls. În general din cauza necesității unei energii mai scăzute, rTMS în general necesită o undă de stimul bifazică (Sommer et al., 2006). Cu toate acestea utilizarea pulsurilor monofazice activează o populație relativ uniformă de neuroni, și poate produce efecte mai susținute după stimulare comparativ cu pulsurile bifazice ce generează un patern mai complex al activării neuronale (Arai et al., 2005; Sommer et al., 2002).

Majoritatea datelor referitoare la efectele TMS au derivat din stimularea cortexului motor M1, din cauza ușurinței obținerii potențialelor evocate motorii. Un puls TMS ce depășește pragul motor aplicat în regiunea precentrală, evocă un răspuns muscular în subiecții normali, mărimea acestui MEP reflectând excitabilitatea outputului corticospinal motor. Când mânerul bobinei F8c este orientat paralel cu mijlocul liniei interemisferice (într-o direcție postero-anterioară) TMS aplicat în cortexul motor activează tractul piramidal doar indirect prin implicarea interneuronilor corticali (Sakai et al., 1997). Când mânerul bobinei F8c este orientat perpendicular pe linia mediană interemisferică (direcție latero-medială), aplicarea TMS în M1 poate de asemenea activa direct tractul piramidal, evocând unde directe (unde-D) la nivel spinal (Di Lazzaro et al., 2003). Astfel, când utilizăm o bobină F8c, efectul net al TMS depinde de poziția și orientarea bobinei asupra girusului sau sulcusului și de direcția curentului indus în creier. Un principiu important se referă la faptul că mai degrabă axoni sunt activați preferențial de pulsurile neurostimulării și nu corpul neuronilor din cauza orientării spațiale ale acestora și a diametrului. (Lefaucheur, 2008). Astfel TMS generează activare locală, dar stimularea stă la baza originii efectelor biologice ce nu sunt doar locale, ci pot apărea și la distanță de locul de stimulare prin rețelele activate.

Posibile mecanisme de acțiune

Pascual-Leone et al. *(1992)* au fost printre primii care au studiat efectele rTMS asupra excitabilității cortexului motor, arătând că o serie de 20 de impulsuri TMS consecutive administrate la o frecvență mai mare de 2 Hz au dat naștere la o creștere semnificativă a amplitudinii MEP (Pascual-Leone et al., 1992). Din rezultatele obținute în diferite studii bazate pe măsurarea MEP la subiecți sănătoși, o anumită formă de consens a părut să considere stimularea cu frecvență joasă (LF) ($\leq$ 1 Hz) ca „inhibitorie" și stimularea de înaltă frecventa (HF) ($\geq$ 5 Hz) drept „excitatoare", cu unele nuanțe ca o funcție a intensității stimulării și a numărului de șocuri livrate (Siebner & Rothwell, 2003).

În urma acestor protocoale „clasice", au fost dezvoltate diverse noi paradigme TMS, menite să modifice excitabilitatea corticală (Lefaucheur, 2009). Unul dintre cele mai populare este "theta burst stimulation" furnizat ca o secvență de impulsuri continue (cTBS) sau intermitente (iTBS), primul protocol fiind "inhibitor" și ultimul fiind "excitator", în funcție de schimbările produse în mărimea MEP atunci când cTBS / iTBS este aplicat la M1 de subiecți sănătoși (Y.-Z. Huang et al., 2005).

O astfel de dihotomie ("inhibitor" LF rTMS/cTBS vs. "excitator" HF r TMS/iTBS) este atrăgătoare, deoarece amintește îndeaproape de efectele potențării pe termen lung și a depresiei pe termen lung a transmisiei sinaptice obținute în hipocampul sau cerebelul modelelor animale (Bliss & Lømo, 1973; Malenka, 1991). Cu toate acestea, această dihotomie nu este în întregime satisfăcătoare și s-a demonstrat că atât HF cât și LF rTMS pot avea efecte mixte excitatoare și inhibitorii (Houdayer et al., 2008). Chiar și atunci când efectul asupra cortexului motor pare specific, dublarea duratei stimulării, de exemplu, poate inversa rezultatul de la inhibare la excitare și vice-versa (Gamboa et al., 2010).

Mecanismele de baza excitatoare versus inhibitoare ale rTMS ar trebui de asemenea

considerate ca relative, deoarece creșterea MEP după HF rTMS excitatoriu, poate fi de fapt rezultatul unei scăderi a acidului gamma-aminobutiric (GABA) mediată de inhibiția intracorticală, mai degrabă decât o creștere directă a excitabilității cortexului motor (Ziemann, 2004). LF rTMS poate crește controlul inhibitoriu net corticospinal, probabil prin transmisia GABA-B, din moment ce acest protocol lungește durata perioadei de tăcere corticospinală după cum s-a observat la subiecții sănătoși (Daskalakis et al., 2006) și la pacienții cu tulburări de mișcare (Borich et al., 2009).

De fapt, trebuie să luăm în considerare faptul că efectele diferitelor protocoale TMS de stimulare sau inhibare a excitabilității corticale nu sunt omogene probabil datorită targetării și neuromodulării diferitelor circuite corticospinale (Di Lazzaro et al., 2011). Astfel compararea diferitelor studii ce utilizează protocoale diferite trebuie realizată cu atenție mai ales în cazul studiilor ce utilizează protocoale cu theta burst.

Un protocol mai recent denumit stimulare magnetică quadripuls (QPS) ce constă în secvențe de 4 pulsuri TMS monofazice aplicate repetat, produce un efect de excitare corticospinală mai puțin variabil la subiecții sănătoși. Când acest protocol este aplicat în M1, la o secvență inter stimul de 1.5-10 ms facilitează MEP, pe când dacă este aplicat la o secvență inter stimul de 30-100 ms are efect de supresie a MEP. Astfel QPS poate fi o abordare eficientă în obținerea unor efecte clinice de durată, dar acest tip de protocol nu este utilizat până acum cu scop terapeutic în practica clinică (Hamada et al., 2008).

Mecanismul de acțiune al TMS repetitive este necunoscut. O ipoteză este că în momentul stimulării discrete a unor regiuni corticale, influențează activitatea patologică din anumite rețele ale creierului ce conțin substanță cenușie și sunt conectate cu locurile corticale de stimulare, acestea fiind implicate în reglarea dispoziției (Baeken & De Raedt, 2011; Mayberg HS, 2006). Această ipoteză este susținută de studiile imagistice funcționale ce evidențiază faptul că TMS poate influența activitatea unor regiuni ale creierului la distanță față de locul de stimulare (Kito et al., 2008; Philip et al., 2018). Un exemplu constă, în faptul că RMN funcțional indică că stimularea corticală de suprafață a DLFPC- stâng crește conectivitatea cortexului cingulat anterior probabil printr-o rețea mezo-cortico-limbică ce poate fi implicată în dispoziție și include cortexul dorsal cingulat, cortexul prefrontal dorso-medial posterior și lobi temporali (Tik et al., 2017). În adiție stimularea DLFPC-stâng fie cu stimulare TMS corticală de suprafață fie cu stimulare theta burst poate descrește funcțional conectivitatea dintre cortexul cingulat anterior și rețeaua implicită (A. Singh et al., 2020).

rTMS poate de asemenea să stimuleze neuroplasticitatea. Astfel poate crește expresia factorului neurotrofic derivat din creier (BNDF) și de asemenea poate produce creșterea în volum a hipocampului (Furtado et al., 2013; Hayasaka et al., 2017).

Unele dintre efectele moleculare ale rTMS sunt comparabile cu cele ale ECT, incluzând turnoverul de monoamine și normalizarea axului hipotalamo-pituitar (George & Post, 2011). Într-un studiu de neuroimagistică ce a vizat pacienți cu depresie ce aveau asociat un nivel scăzut de serotonină înainte de terapie, după aplicarea TMS nivelul serotoninei a ajuns la normal (George & Post, 2011).

Efectul rTMS după cum am menționat și mai sus poate varia în funcție de frecvența utilizată. Stimularea corticală de suprafață cu frecvență înaltă excită neuronii vizați (și este folosită în mod tipic pentru activarea cortexului prefrontal stâng), pe când stimularea corticală de suprafață cu frecvență joasă pare să inhibe activitatea corticală (și este utilizată de obicei pentru inhibarea cortexului prefrontal drept) (Baeken & De Raedt, 2011).

Multe studii ce au vizat pacienți cu depresie care au fost tratați prin TMS aplicat în DLFPC au găsit faptul că frecvența înaltă crește fluxul sanguin cerebral regional și frecvența joasă scade

fluxul sanguin cerebral regional (Garnaat et al., 2018; Noda et al., 2015). Adițional un studiu ce a vizat 15 pacienți cu depresie unipolară tratați cu HF-TMS aplicat în DLFPC -stâng au descoperit o creștere 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 tulburarea de adaptare și tulburările legate de stres

Rațiunea utilizării rTMS în tulburările legate de stres

Opțiunile standard de tratament pentru tulburare de adaptare sunt reprezentate de tratament farmacologic și psihologic, fiecare cu gradul ei de eficacitate, iar principalele intervenții terapeutice au fost sistematizate într-un sistematic review (D. Constantin, Dinu, et al., 2020). Conform DSM-5 este clasificată în mai multe subtipuri, în cartea de față axându-ne pe tulburarea de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă (American Psychiatric Association, 2013). Deoarece până în acest moment datele din literatura de specialitate sunt limitate în ceea ce privește utilizarea TMS ca și metodă de tratament pentru tulburările de adaptare, am analizat utilizarea TMS în categoria mare de diagnostic și anume a tulburărilor legate de stres.

Indicații și contraindicații rTMS

Terapia cu rTMS este utilizată în tulburările legate de traume și anume PTSD, având un nivel de recomandare B (efect probabil) în ghidul internațional TMS publicat în anul 2020 (Lefaucheur et al., 2020).

Contraindicațiile generale se aplică pentru pacienții cu: risc crescut de a dezvolta crize epileptice, implanturi metalice cum ar fi clipsuri, electrozi, plăci și stimulatoare (stimulatoare de nerv vag, stimulatoare deep brain, etc.); fragmente metalice (ex: gloanțe); implanturi cohleare; dispozitive electrice implantate cum ar fi stimulatoare cardiace, defibrilatoare, linii intracardiace, pompe de medicație; tatuaje la nivelul capului sau gâtului realizate cu cerneala feromagnetică precum și afecțiuni somatice generale instabile (Loo et al., 2008; McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018; O'Reardon et al., 2007; Rossi et al., 2009). TMS se poate utiliza în siguranță pentru pacienții cu componente ortodontice non-feromagnetice (brățări, implanturi) precum și pentru cei cu implanturi metalice de la gât în jos (McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018).

Este posibil să utilizăm rTMS pentru pacienți cu un istoric personal sau familial de crize epileptice dacă utilizăm o frecvența de stimulare joasă ($\leq$ 1 puls per secundă) și pragul motor este monitorizat pentru a ne asigura că intensitatea de stimulare nu depășește intervalul recomandat pentru siguranță (Connolly et al., 2012). Acest tip de intervenție ar trebui utilizat doar în ultima instanță, doar după epuizarea intervențiilor terapeutice reprezentate de tratament farmacologic, psihoterapie, ECT (Connolly et al., 2012).

Eficacitatea rTMS în Tulburările legate de stres

Datorită rolului cognitiv complex și al funcțiilor comportamentale, DLFPC a fost considerat de cercetători o țintă terapeutică importantă pentru PTSD cât și pentru alte afecțiuni psihiatrice (Geddes & Andreasen, 2020). O meta-analiză a identificat trialurile ce au avut ca scop eficacitatea rTMS aplicat în DLFPC pentru PTSD. Astfel au fost identificate trei trialuri clinice randomizate (n=64) pentru stimularea de înalta frecvență aplicată în DLFPC drept și un trial clinic randomizat ce a evaluat eficacitatea stimulării de înaltă frecvență aplicată în DLFPC stâng (Berlim & Van den Eynde, 2014). Toate protocoalele rTMS au fost administrate în 10 sesiuni, cu o medie a numărului de pulsuri de 6.250. Această meta-analiză a demonstrat că există o eficacitate semnificativă statistic pentru ameliorarea simptomelor anxioase și depresive din PTSD, favorizând rTMS activ aplicat în

DLFPC drept.

O altă meta-analiză mai recentă a sintetizat rezultatele a 5 trialuri clinice randomizate (n=108) ce au avut ca obiect stimularea cu frecvență joasă și înaltă aplicate fie în DLFPC stâng sau drept și stimularea cu frecvență înaltă de tip deep aplicată în cortexul prefrontal medial bilateral (mPFC). Această analiză a demonstrat de asemenea beneficiul TMS activ, iar meta regresia a identificat că nu au existat variabile specifice ce au influențat rezultatele studiilor (Trevizol et al., 2016).

Un studiu a demonstrat efecte benefice ale LF administrat în DLFPC drept la 20 pacienți (10 TMS activ, 10 TMS sham) (Watts et al., 2012). În studiul Cohen et al. (2014) opt pacienți au primit adițional TMS activ la o frecvență de 1Hz aplicat în DLFPC drept, dar acest protocol a arătat o eficacitate redusă comparativ cu lotul tratat cu frecvență înaltă. În același studiu pacienții ce au fost tratați cu frecvență înaltă pe partea dreaptă au prezentat o scădere mai mare a anxietății pe când pacienți tratați cu frecvență înaltă pe partea stângă au raportat mai mult îmbunătățirea dispoziției (Cohen et al., 2004). De atunci puține studii sham-controlate au evaluat acesta procedură de stimulare cu frecvență joasă pentru tratamentul PTSD (Kozel et al., 2018; Nam et al., 2013; Osuch et al., 2009)

Având în vedere rezultatele preliminarii favorabile considerăm că rTMS poate fi o opțiune viabilă atât pentru tratamentul PTSD cât și pentru alte tulburări legate de stres cum ar fi tulburarea de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă. Mai multe studii care să cuprindă loturi mai mari de pacienți sunt necesare pentru a putea demonstra eficacitatea acestora și pentru a fi incluse în practica clinică de rutină.

1.3.4 rTMS în tulburarea depresivă majoră

Depresia majoră și nevoia de neuromodulare non-invazivă

Mulți dintre pacienții cu tulburare depresivă majoră nu răspund la tratamentul standard farmacologic sau psihologic (Holtzheimer & Mayberg, 2011; Rush et al., 2006), și astfel sunt candidați pentru proceduri de neuromodulare cum ar fi TMS sau ECT (Gelenberg, 2010; Milev et al., 2016). Deși ECT este mult mai eficient comparativ cu TMS (Eranti et al., 2007; Fitzgerald, 2007), mulți pacienți preferă TMS deoarece este mai bine tolerat și spre deosebire de ECT, TMS nu necesită anestezie generală și pacienți nu prezintă tulburări de memorie post ECT sau alte efecte secundare asociate acestuia.

Indicații și contraindicații

rTMS este indicată pentru pacienții cu tulburare depresivă majoră care nu au răspuns la cel puțin o cură de medicație antidepresivă; în alte studii este recomandată pentru pacienții care nu au răspuns la multiple cure de tratament farmacologic sau psihologic, precum și pentru cei care nu au răspuns la ECT (Avery et al., 2008). Adițional TMS este indicat pentru pacienții care au avut un răspuns favorabil la o sesiune anterioara de TMS (Perera et al., 2016). TMS poate de asemenea să ajute pacienți cu depresie majoră ce au și comorbidități medicale asociate, deoarece tratamentul nu cauzează reacții adverse sistemice (George, 2019).

Utilizarea rTMS pentru depresia rezistentă la tratament este menționată în ghidurile de tratament ale Asociației Americane de Psihiatrie (Gelenberg, 2010), Rețeaua Canadiană de Tratament al Anxietății și Dispoziției (Milev et al., 2016), Asociația Britanică de Psihofarmacologie (Cleare et al., 2015), și de Colegiul Royal Australian și din Noua Zeelandă al Psihiatrilor (Malhi et al., 2015).

Relativ puțini pacienți cu tulburare depresivă majoră ce nu aveau medicație concomitentă au fost tratați cu TMS în studii clinice (Kiebs et al., 2019).Cu toate acestea, utilizarea TMS ca primă linie de tratament este rezonabilă pentru pacienți care refuză medicația sau care nu au acces la

psihoterapie, pentru pacientele care alăptează, sau pentru pacienți care au contraindicații la tratamentul medicamentos cum ar fi insuficiență hepatică sau care sunt adolescenți.

Pe lângă contraindicațiile generale descrise la capitolul 1.3.3 trebuie avute în vedere contraindicațiile specifice tulburării depresive majore. Simptomele psihotice (ex. idei delirante, halucinații) nu reprezintă o contraindicație pentru tratamentul depresiei majore cu rTMS (Ray et al., 2011) deși majoritatea studiilor clinice au exclus această categorie de pacienți (Grunhaus et al., 2003; M. Huang et al., 2012; McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, 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 și nu cu rTMS (McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018).

Eficacitatea stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în tulburarea de

Pacienții ce nu au răspuns la cel puțin o cură de medicație antidepresivă, pot beneficia de tratament cu rTMS conform literaturii de specialitate, ținând cont de faptul că ECT este o metodă terapeutică mai eficientă comparativ cu TMS. În același timp trebuie sa avem în vedere faptul că rTMS este asociat cu mai puține efecte adverse, este non-invaziv și are per global un profil de siguranță mult mai bun (Berlim, Van den Eynde, & Jeff Daskalakis, 2013; Brunoni et al., 2017; McGirr & Berlim, 2018; Mutz et al., 2018; Schutter, 2010; Slotema et al., 2010).

Multiple trialuri clinice randomizate au demonstrat că efectul rTMS este superior comparativ cu efectul placebo (sham TMS) pentru depresia unipolară rezistentă la tratament (Berlim, Van den Eynde, & Jeff Daskalakis, 2013; McGirr & Berlim, 2018; Mutz et al., 2018; Schutter, 2010; Slotema et al., 2010). Aceste studii ne indică faptul că stimularea rTMS cu frecvența înaltă a DLFPC stâng și stimularea rTMS cu frecvență joasă a DLFPC-drept sunt eficace și bine tolerate de către pacienți. Mai mult de 40 de trialuri clinice au arătat că răspunsul clinic (definit prin reducerea simptomatologiei $\geq$50%) este de trei ori mai ridicat la pacienții ce au fost tratați cu rTMS cu frecvență înaltă comparativ cu placebo (sham TMS). Un sistematic review a concluzionat că efectele atât HF rTMS cât și LF rTMS sunt superioare stimulări placebo. Cauzele întreruperii tratamentului cu rTMS sunt similare și comparabile cu cele ale întreruperii tratamentului activ cu medicație sau sham TMS (Brunoni et al., 2017).

rTMS pentru tratamentul depresiei majore este în general administrat concomitent cu medicație antidepresivă (George, 2019). În majoritatea trialurilor clinice randomizate a fost comparat TMS activ cu TMS sham astfel procedura experimentală a fost asociată unei forme de tratament farmacologic activ prin adiționarea TMS medicației cu antidepresiv ineficiente. Pe toată durata studiilor medicația farmacologică a fost păstrată pentru majoritatea pacienților. Doar în 7 trialuri clinice, pacienții au fost tratați doar cu TMS fără medicație concomitentă (Slotema et al., 2010).

Într-o analiză combinată a șase studii randomizate ce au comparat TMS activ cu TMS placebo ca și augmentare la medicația antidepresivă pe un număr total de 230 pacienți cu depresie rezistentă la tratament a fost evidențiat faptul că tratamentul add-on cu TMS este eficient. Pacienții au fost primit între 10-30 sesiuni TMS cu frecvență înaltă aplicat în cortexul prefrontal stâng. Răspunsul clinic (definit prin reducerea simptomatologiei $\geq$50%) a apărut mai mult la pacienți ce au fost tratați cu TMS activ comparativ cu TMS placebo (47% vs 22%) (Liu et al., 2014).

O meta-analiză ce a inclus 4 trialuri clinice randomizate (n=213 pacienți) ce au comparat stimularea TMS cu frecvență înaltă plus antidepresiv (SSRI în mare parte) cu lotul de pacienți ce au primit doar medicație antidepresivă inițială a concluzionat că remisia depresiei a apărut mai frecvent la lotul ce a primit tratament combinat (odds ration 2.4% Ci 1.3-4.6) (Berlim, Van den Eynde, & Daskalakis, 2013). În același timp nici un trial clinic randomizat nu a stabilit că inițierea

tratamentului simultan prin TMS plus tratament farmacologic este superioară inițierii tratamentului doar prin TMS în depresia majoră (Kaster et al., 2020; McClintock, Reti, Carpenter, Dubin, et al., 2018).

Factori predictivi ai răspunsului terapeutic

Studiile clinice randomizate arată faptul că protocolul de tratament (tipul de stimulare) nu este asociat cu rata de răspuns la pacienții tratați cu rTMS. O meta-analiză ce a inclus 34 trialuri randomizate, 1.383 pacienți cu depresie a evidențiat că eficacitatea stimulări cu frecvență înaltă rTMS în cortexul prefrontal stâng este comparabilă cu eficacitatea stimulări cu frecvență joasa în cortexul prefrontal drept. Alte meta-analize sugerează că beneficiile stimulări cu frecvență înaltă (> 1 puls pe secundă) și stimulări cu frecvență joasă (≤ 1 puls per secundă) sunt comparabil (Brunoni et al., 2017; Chen et al., 2013; Schutter, 2010).

Nu au fost identificați factori clinici (cum ar fi numărul de medicații antidepresive la care nu a răspuns pacientul în episodul actual (Lisanby et al., 2009) care să fie în mod constant predictivi pentru un răspuns terapeutic favorabil al TMS (Kaster et al., 2019; Schutter, 2009).

Unele studii sugerează că utilizarea benzodiazepinelor poate reduce efectul antidepresiv al rTMS. Un studiu randomizat a comparat eficacitatea clinică a rTMS cu theta burst TMS pentru 388 pacienți cu depresie unipolară rezistentă la tratament. TMS a fost adăugat peste medicația farmacologică stabilă, ce au inclus și benzodiazepine la 32% dintre pacienți. Dintre cei 388 de pacienți cei cu benzodiazepine au fost de două ori mai predispuși să nu răspundă terapeutic la TMS comparativ cu ceilalți (ods ratio 2.25, 95% CI 0.99-5.11) (Kaster et al., 2019). Un alt studiu retrospectiv a identificat pacienți ce au fost tratați fie cu HF rTMS în DLFPC stâng, fie cu LF rTMS în DLFPC drept în cazul lipsei răspunsului la prima abordare. Uzul concomitent de benzodiazepine a fost prezent la 72 pacienți și absent la 109 pacienți. Răspunsul la 6 săptămâni a apărut mai puțin frecvent la cei care utilizau benzodiazepine decât la cei care utilizau (16% vs 32%) (Hunter et al., 2019). Cu toate acestea un factor potențial de confundare în ambele studii ar putea fi reprezentat de anxietatea comorbidă, care ar putea fi asociată cu un răspuns slab la rTMS, la fel cum este asociată cu un răspuns slab la farmacoterapie (George, 2019; Kaster et al., 2020). Nici unul dintre studii nu a fost făcut pentru a evalua relația dintre anxietate și răspunsul la TMS, astfel încât asocierea medicației cu benzodiazepine și răspunsul slab la TMS ar putea fi datorat confundării reziduale.

Un alt factor clinic predictiv propus pentru răspunsul la TMS include severitatea episoadelor depresive rezistente la tratament. Astfel episoadele mai puțin severe sunt mai probabile să fie asociate cu un răspuns favorabil al TMS (Kaster et al., 2019). Prin contrast pacienți care prezintă un răspuns slab la TMS (ex. îmbunătățire < 20% în două săptămâni) sunt mai puțini probabili să răspundă favorabil la tratamentul adițional (Feffer et al., 2018).

Factori neurobiologici cum ar fi conectivitatea funcțională a locului de stimulare cu rețelele neuronale implicate în depresie pot prezice răspunsul la TMS (Drysdale et al., 2017; Ge et al., 2020). Polimorfismul genetic, fluxul cerebral sanguin regional de bază și măsurătorile de bază EEG pot fi asociate cu răspunsul la TMS (Silverstein et al., 2015). Cu toate acestea, acești factori pot fi evaluați dar în studiile de cercetare deoarece nu fac parte din îngrijirea standard de rutină.

Durata efectului rTMS

Pacienți cu tulburare depresivă majoră ce răspund la tratamentul acut cu rTMS, pot beneficia de cele mai multe ori de un efect stabil pe termen scurt (ex 4 săptămâni post tratament) și acesta poate persista pentru cel puțin un an (Kedzior et al., 2015; Senova et al., 2019). O meta-analiză ce

a inclus 16 trialuri cu n=495 pacienți, care au fost randomizați fie cu TMS activ fie cu TMS placebo și apoi urmăriți timp de 1-16 săptămâni. Monitorizarea în majoritatea trialurilor a durat între 1 și 4 săptămâni, iar pe timpul perioadei de monitorizare nu a fost nevoie de administrare de TMS de întreținere. Scorurile scalelor de depresie utilizate pe perioada de monitorizare au fost mai scăzute la cei care au primit TMS activ comparativ cu cei care au primit TMS placebo, astfel avantajul clinic a fost unul moderat (Kedzior et al., 2015). O altă meta-analiză a examinat durabilitatea răspunsului la TMS pentru un număr de 732 pacienți care au răspuns la tratamentul acut cu TMS. Pe timpul perioadei de monitorizare pacienți au primit tratament de întreținere cu TMS și/sau tratament farmacologic. Dintre cei care au răspuns la tratamentul inițial ratele de răspuns în timp au fost următoarele: 3 luni - 67%; 6 luni - 53%; 12 luni - 46% (Senova et al., 2019).

Pentru pacienți cu tulburare depresivă majoră care au avut beneficii în urma unei cure de TMS și apoi s-au deteriorat sau au avut recădere, datele observaționale sugerează că o nouă cură de TMS cu aceeași intensitate poate fi benefică (Fitzgerald & Daskalakis, 2012; Perera et al., 2016).

1.3.5 Profilul de siguranță, tolerabilitate și reacții adverse

Stimularea magnetică transcraniană este o metodă terapeutică în general sigură și foarte bine tolerată (George et al., 2010; George & Post, 2011; McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018; O'Reardon et al., 2007; Perera et al., 2016) ce nu cauzează efecte adverse sistemice (George, 2019). Un studiu randomizat ce a fost realizat pe 301 pacienți a evidențiat faptul că întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse în ambele loturi de studiu (TMS activ vs TMS placebo) a fost comparabil (5% vs 3%) (O'Reardon et al., 2007). Printre tipurile standard de stimulare TMS (rTMS, theta burst, deep TMS) nu este clar dacă există o diferență semnificativă clinic în ceea ce privește siguranța și efectele adverse asociate, deoarece au fost realizate foarte puține studii clinice pe această temă.

Criza generalizată tonico-clonică reprezintă cel mai serios efect advers al TMS. Cu toate acestea, crizele de acest fel apărute sunt foarte rar observate iar riscul pare să fie comparabil cu cel al medicației antidepresive. Crizele generalizate tonico-clonice apar probabil la mai puțin de 0,1% - 0,5% când sunt respectate toate ghidurile de siguranță privind selecția pacienților și respectarea parametrilor de stimulare, și mai mult un review arată ca incidența crizelor este de aproximativ 0,003%. Crizele ce au apărut au fost auto-limitate, nu au necesitat medicație și nu au reapărut (Loo et al., 2008; Perera et al., 2016; Rossi et al., 2009).

Factori care cresc riscul de apariție a crizelor sunt reprezentați de factori individuali ai pacienților și de parametri de stimulare TMS. Factori individuali ai pacientului includ: istoric familial (rudă gradul întâi) sau personal de epilepsie; afecțiuni neurologice preexistente (ex: după traumatisme cerebrale cu pierderea stări de conștiență, după operațiile pe creier sau în cazul malformațiilor congenitale); medicamente care scad pragul de declanșare a crizelor epileptice (bupropion, stimulanți, antidepresive triciclice, antipsihotice și teofilină); oprirea recentă a medicației cu benzodiazepine sau anti-convulsivante sau a consumului de alcool și deprivarea de somn (Loo C. K. et al., 2008; Perera et al., 2016; Rossi et al., 2009). Parametrii de stimulare care influențează apariția crizelor sunt reprezentați de frecvența înaltă, intensitatea crescută de stimulare și scurtarea intervalului inter-train. Stimularea excesivă poate să apară atunci când clinicianul nu identifică corect pragul motor și astfel determină incorect valoarea intensității pragului motor de repaus ca fiind mai mare decât intensitatea reală. Pe timpul unei ședințe de stimulare TMS observarea atentă a mâinii contralaterale locului de stimulare pentru apariția de tremurături sau mișcări ne poate semnala apariția unei crize epileptice și nevoia de ajustare a parametrilor de stimulare (McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018).

În cazul în care criza generalizată tonico-clonică apare trebuie efectuate următoarele acțiuni:

1. oprirea imediată a proceduri,
2. evaluarea căilor respiratorii și a circulației,
3. pacientul nu va fi imobilizat și nu va fi plasat nimic în gura pacientului,
4. după oprirea crizei, pacientul se întoarce pe o parte pentru a ajuta eliberarea căilor respiratori și a preveni aspirația,
5. chemarea serviciilor medicale de urgență,
6. documentarea evenimentului, incluzând comportamentul ictal, durata și caracteristicile postictale.

Majoritatea crizelor se remit spontan în termen de 2 minute (McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018).

Hipomania și mania au fost alte efecte adverse raportate în studiile randomizate ce au evaluat diferite tipuri de TMS. Importanța semnificației clinice nu este cunoscută deoarece pacienții cu tulburare bipolară pot vira în episod maniacal sau hipomaniacal în absența unui tratament cu antidepresiv (Dolberg et al., 2001; Garg et al., 2020). Un review a sintetizat rezultatele din 10 trialuri clinice randomizate (n= 520) realizate pe pacienți cu depresie majoră, și a evidențiat faptul că virarea în manie a pacienților post tratament a fost comparabila la cei tratați cu TMS activ și TMS sham (0,8% și 0,7%) (Xia et al., 2008).

Tratamentul cu TMS al pacienților cu tulburare depresivă majoră, pare să nu crească riscul sau comportamentul suicidar (George et al., 2010). Într-un studiu realizat pe 323 pacienți cu depresie majoră, ce a comparat TMS activ cu TMS sham nu a existat nici un suicid finalizat iar auto-vătămarea a apărut la 1 pacient din grupul TMS sham. Adițional creșterea riscului ideației suicidare a apărut la 10 pacienți din grupul de tratament sham și la 1 pacienți din grupul activ de tratament (O'Reardon et al., 2007).

Cele mai comune reacții adverse sunt reprezentate de dureri ale capului sau dureri ale scalpului, creșterea tranzitorie a pragului auditiv (< 4 ore) și sincopa vasovagală (Loo C. K. et al., 2008; Rossi et al., 2009). Durerile de cap și/sau ale scalpului sunt mai frecvente atunci când utilizăm o frecvență și o intensitate mai mare de stimulare (Trevino et al., 2011). Reducerea intensități de stimulare poate reduce disconfortul dar poate de asemenea să reducă și eficacitatea la pacienți sensibili (Fitzgerald & Daskalakis, 2012; McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018). Astfel doza poate fi titrată în prima săptămână (Perera et al., 2016) și astfel durerea să dispară în primele 2 săptămâni sau pentru pacienți la care nu dispare durerea se pot utiliza analgezice (acetaminofen, ibuprofen) sau lidocaina aplicată local (McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018; Perera et al., 2016; Trevino et al., 2011). Creșterea temporară a pragului auditiv este cauzată de clicurile repetate ce sunt produse la trecerea curentului prin bobina de stimulare și pot fi prevenite prin utilizarea de dopuri auditive din spumă sau acoperitoare de protecție împotriva zgomotului pentru urechi (Perera et al., 2016). În cazul apariției sincopei vasovagale se va realiza reechilibrarea pacientului prin terminarea proceduri și plasarea capului în jos pentru a facilita perfuzia cerebrală. Pentru prevenirea apariției crizelor vasovagale pacienți vor fi sfătuiți să se hidrateze adecvat, se va măsura tensiunea arterială înainte și după procedură și se va efectua screeningul pentru medicațiile care pot influența ortostaza (McClintock, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018; Perera et al., 2016). rTMS aplicat pacienților cu tulburare depresivă majoră nu afectează cogniția într-un sens negativ (George et al., 2010; Loo et al., 2008; O'Reardon et al., 2007), dar poate în schimb să îmbunătățească funcția cognitivă (Loo C. K. et al., 2008; Moreines et al., 2011).

Pentru a evita efectele adverse și a realiza studiile în condiții de siguranță, au fost urmărite

ghidurile internaționale de siguranță și a preluat chestionarul de screening pentru rTMS elaborat de comitetul internațional Rossi et. al (2009) (Rossi et al., 2009) (Tabel nr. 1).

1	Suferiți de epilepsie sau ați avut vreodată o convulsie sau o criza?
2	Ați avut vreodată vreo sincopă sau ați leșinat? Daca da, vă rugăm să ne descrieți cu ce ocazie (i)?
3	Aveți antecedente de traumatisme la cap care au fost diagnosticate ca și comoție sau au fost asociate cu pierderea stării de conștiență?
4	Aveți probleme cu auzul sau țiuit în urechi?
5	Aveți implant chelar?
6	Sunteți gravidă sau există vreo șansa să fiți gravidă?
7	Aveți componente metalice introduse în creier, pe cutia craniana sau oriunde altundeva în corp (schije, fragmente metalice, clipsuri, etc.)?
8	Aveți implantat vreun neurostimulator (DBS, epidural/subdural, VNS)?
9	Aveți pacemarker cardiac sau linii intracardiace?
10	Aveți vreun dispozitiv intern de administrarea medicației?
11	Urmați vreun tratament în prezent? Vă rugăm să ne listați medicamentele.
12	Ați mai făcut SMT în trecut? Dacă da, vă rugăm să ne spuneți ce probleme au apărut?
13	Ați făcut vreodată RMN în trecut? Dacă da, vă rugăm să ne spuneți ce probleme au apărut.

Tabel nr. 1 - Chestionar screening de siguranță rTMS

1.3.6 Cost-eficiență rTMS și implicațiile pentru sistemele de sănătate

Cost-eficacitatea oricărui tratament este un factor major în decizia pacienților de a opta pentru un tratament specific atunci când sunt disponibile mai multe opțiuni. rTMS este o metodă de stimulare a creierului uman non-invazivă, ce este tot mai acceptată și folosită la nivel internațional atât pentru afecțiunile psihiatrice, cât și pentru cele neurologice (Lefaucheur et al., 2020). În multe țări cu venituri ridicate acest tip de terapie este decontată integral sau parțial de către sistemele de asigurări de sănătate. Inițial au fost realizate mai multe analize cost-eficiență ale rTMS comparativ cu tratamentul farmacologic (K.-H. Nguyen & Gordon, 2015; Simpson et al., 2009) și cu ECT (Kozel et al., 2004; Vallejo-Torres et al., 2015). O limitare ale acestor studii inițiale este faptul că aceste analize cost-eficiență, au evaluat rTMS pe perioade scurte de timp, spre exemplu: nouă săptămâni (Simpson et al., 2009), un an (Kozel et al., 2004) și 3 ani (K.-H. Nguyen & Gordon, 2015), și nu pe întreaga durată de viață a pacienților. Mai mult aceste studii au evaluat eficacitatea rTMS după mai multe tratamente eșuate de medicație antidepresivă (K.-H. Nguyen & Gordon, 2015). Astfel, deși aceste studii inițiale sunt foarte importante nu ne oferă informații referitoare la cost-eficiența pe termen lung a terapiei cu rTMS și la cost-eficiența în utilizarea ei după doar un tratament antidepresiv eșuat (Voigt et al., 2017).

O problemă foarte importantă este reprezentată de cât de devreme ar trebui introdus tratamentul cu rTMS de-a lungul afecțiunii pacientului. Șansele ca un pacient să obțină remisia bolii prin medicație scade cu fiecare cură de tratament farmacologic eșuată (Brakemeier et al., 2007; Rush et al., 2006; Sackeim et al., 1996; Sinyor et al., 2010). Indicațiile de utilizare cum ar fi cele ale FDA, sugerează că rTMS poate să fie utilizată chiar și după o cură de tratament farmacologică eșuată (Brainsway Ltd., 2016; Magstim Company Ltd., 2016). Majoritatea recomandărilor clinice de utilizare a rTMS sugerează că pacienții ce nu răspund la 1-4 cure de tratament farmacologic pot să beneficieze de această terapie (Perera et al., 2016). Din acest motiv, în America, majoritatea companiilor de asigurări

(Medicare și alte asigurări private) au ca și cerință obligatorie pentru a deconta rTMS, ca pacienții care beneficiază de această terapie să nu fi răspuns la nici un fel de tratament și să aibă o formă refractară de tulburare depresivă majoră. Nomele de decontare ale rTMS ale celor mai mari furnizori de asigurări private din America, au ca și cerință ca asiguratul să fi încercat cel puțin patru cure de tratament farmacologic (cu cel puțin două clase de medicamente diferite), psihoterapie și ca pacientul să refuze ECT, deși este eligibil pentru acest tip de terapie (Aetna, 2016; Anthem Wellpoint., 2016; United Healthcare., 2016). În concluzie rTMS este utilizat în general pentru pacienții care prezintă un nivel ridicat de rezistență la alte tipuri de intervenții, având astfel șanse mult mai scăzute de succes (Sackeim et al., 1996). Datele ce ar putea fi utilizate pentru a demonstra că rTMS ar fi o terapie cost-eficient dacă ar fi introdusă mai repede în planul terapeutic al pacientului sunt extrem de limitate.

O variantă pentru analiza fezabilități introducerii rTMS mai repede în planul terapeutic al pacientului și pentru a evalua cost-eficiența pe parcursul întregii vieți, este reprezentată de modelul de analiză Markov. Acesta poate fi utilizat pentru simularea atât pe termen scurt (spre exemplu răspunsul în faza acută la rTMS) cât și pe termen lung (spre exemplu pe toată durata de viață a pacientului). Modelul poate fi utilizat pentru a compara costurile directe al fiecărui tratament și tranziția stării de sănătate a pacienților de-a lungul vieții (Voigt et al., 2017).

În studiul Voight et al. 2017, cercetătorii au utilizat modelul simulare Markov pentru a compara costurile directe și ani de calitate a vieții ajustați (QALYs) a rTMS comparativ cu terapia medicamentoasă la pacienții nou diagnosticați cu tulburare depresivă majoră (cu vârste cuprinse între 20-59 ani) și care nu au răspuns la primul tratament medicamentos. Aceștia au preluat datele referitoare la speranța de viață (Piatt et al., 2010; Zivin et al., 2012), ratele de răspuns, remisie, calitatea vieții pacienților din literatură, și datele referitoare la costurile aferente tratamentelor din rapoartele publicate de Medicare. Rezultatele studiului au demonstrat că rTMS este o terapie dominantă comparativ cu medicația antidepresivă la toate grupele de vârstă studiate. Terapia cu rTMS este asociată cu costuri mai mici și cu rezultate mai bune, având un raport cost/îmbunătățirea QALYs cuprins între 2.952 dolari/0,32 la pacienți vârstnici, și 11.140 dolari/0,43 la pacienții tineri. Aceste costuri putând fi influențate de costul sesiunii de rTMS, costul medicamentului prescris și de numărul de sesiuni rTMS pe an (Voigt et al., 2017).

Un alt studiu, ce a evaluat cost-eficiența tratamentului cu rTMS comparativ cu medicația antidepresivă pentru tulburarea depresivă majoră a fost realizat în Japonia. Aceștia au evaluat cost-eficiența tratamentului cu rTMS comparativ cu medicația antidepresivă, pentru pacienții ce suferă de depresie majoră și sunt asigurați de către sistemul de asigurări NIH Japonia utilizând un model de micro-simulare pentru a compara costurile directe cu QALYs. Datele privind parametri clinici au fost preluați din literatura de specialitate iar costurile au fost preluate din baza de date națională a Japoniei. Rezultatele studiului au concluzionat că rTMS poate fi o strategie terapeutică cost-eficientă comparativ cu medicația antidepresivă în Japonia (Noda et al., 2023).

Nguyen et al. a realizat o analiză a cost-eficienței terapiei cu rTMS comparativ cu tratamentul farmacologic, pentru pacienții cu tulburare depresivă majoră ce nu au răspuns la cel puțin 2-3 medicații antidepresive. Pentru a compara costurile aferente rTMS și QALYs, cu medicația antidepresivă (SSRI, SNRI, antidepresive triciclice, noradrenergice și IMAO), aceștia au folosit un model de micro-simulare Markov pe o perioada de 3 ani, cu două cicluri lunare. Modelul a sintetizat date din literatură, rapoartele de costuri naționale și opiniile experților. Rezultatele studiului arată că rTMS este o metodă de tratament cost-eficientă comparativ cu tratamentul farmacologic. Modelul a prezis că îmbunătățirile QALYs obținute cu rTMS au fost mai mari decât cele obținute cu medicația antidepresivă (1,25 versus 1,18), în timp ce costurile au fost doar cu puțin mai mici în favoarea rTMS (31.003 dolari australieni - rTMS vs 31.190 dolari australieni - tratament farmacologic). Astfel atât tratamentul cu rTMS cât și tratamentul

farmacologic sunt eficiente pentru tratamentul acestei afecțiuni, rTMS fiind superior medicației antidepresive în ceea ce privește cost-eficiența pentru pacienții ce nu au răspuns la cel puțin două medicații antidepresive (K.-H. Nguyen & Gordon, 2015).

În relație cu cost-eficacitatea comparativ cu alternativele terapiilor antidepresive la pacienții cu tulburări depresive majore și stimularea magnetică transcraniană a fost realizat un studiu pentru a afla cum costul influențează tratamentul. Cercetarea a avut scopul de a analiza și evalua cost-eficacitatea sesiunilor repetate adiționale pentru rTMS în comparație cu tratamentele standard pentru depresie. Metodologia utilizată pentru studiu a fost modelul Markov care a simulat evenimentele clinice pe durata unui an din perspectiva asistenței medicale. Rezultatele studiului au arătat că ajustările calitative incrementale ale anilor de viață (QALYS) și costurile au fost de 0,053 și 785 de euro, respectiv, corespunzând raportului cost-eficacitate incremental (ICER) de 14.670 de euro per QALY. Această diferență între costul tratamentului standard și rTMS este explicată de sesiunile rTMS utilizate în tratamentele acute și de întreținere, parțial compensate de costurile mai scăzute ale spitalizării datorită ratelor mai mari de remisiune în rTMS. Parametrii cheie care au influențat ICER au fost utilitatea incrementală a remisiunii, costul unitar al tratamentului rTMS și rata de remisiune. La un prag de 22.243 de euro, rTMS adăugat pare o alternativă cost-eficientă la farmacoterapii. S-a concluzionat că nu numai că tratamentul rTMS are efecte benefice comparativ cu alte terapii medicamentoase în depresia majoră, dar arată și că rTMS reprezintă o valoare mare pentru banii investiți, în special în centrele cu un număr mare de pacienți unde costurile per unitate ale unui pacient pot fi menținute la un nivel în scădere (Zemplényi et al., 2022).

Un studiu realizat de Simpson și colegii săi, publicat în anul 2009, oferă o perspectivă valoroasă asupra cost-eficacității rTMS în tratamentul depresiei majore. Cercetătorii afirmă că rTMS este un tratament foarte promițător pentru tulburarea depresivă majoră, în special în cazurile în care medicamentele tradiționale sau tratamentul nu au funcționat. Studiul oferă o comparație între procedurile placebo și tratamentele rTMS și analizează dacă rTMS oferă o valoare mare pentru banii investiți în comparație cu alte tratamente care sunt utilizate în mod obișnuit pentru tulburările depresive majore (Simpson et al., 2009).

Pentru studiu, cercetătorii au adunat un set de date de la 301 participanți și au utilizat metoda analizei decizionale pentru a interpreta rezultatele tratamentului. După 9 săptămâni, cercetătorii au adoptat modelul Markov, care este un tip de model matematic destinat predicției comportamentului pacienților pe parcursul unui an de tratament. Descoperirile studiului sunt destul de interesante, deoarece s-a constatat că o singură sesiune de rTMS costă aproximativ 300 de dolari, sumă mult mai mică decât tratamentul de aceeași amploare. Studiul actual a investigat raportul cost-eficacitate incrementală ICER pe an ajustat pentru calitatea vieții, care este o măsură standard pentru evaluarea valorii intervențiilor medicale. Rezultatele studiilor au arătat că rTMS a ajuns la un preț care este mai ușor de suportat de pacienți și s-a dovedit a fi o opțiune mai viabilă din punct de vedere financiar pentru aceștia. Un fapt interesant a fost că beneficiile tratamentului cu rTMS, adăugate la modul în care pacienții s-au întors la muncă, au făcut din opțiunea de rTMS pentru tratamentul tulburărilor depresive majore o opțiune foarte economică, mai ales în contextul vieții reale. Acest lucru demonstrează că rTMS nu este doar cost-eficient în comparație cu alte tratamente convenționale existente pentru depresia majoră, dar oferă și un câștig de capital sau un câștig de productivitate pentru pacienții în recuperare (Simpson et al., 2009).

Într-un alt studiu, cercetătorii au realizat o prezentare scurtă ilustrată bazată pe regiune a potențialului TMS pentru aplicare pe bază de populație. Rezultatele studiului au arătat că TMS are un mare potențial pentru tratamentul tulburărilor neurologice precum hemiplegia, boala Alzheimer precum și în afecțiunile psihiatrice precum tulburările depresive majore și schizofrenia.

Cercetătorii au arătat că rTMS cu frecvență scăzută aplicată pe cortexul temporo-parietal stâng poate ajuta eficient în reducerea halucinațiilor auditive și a schizofreniei, în timp ce rTMS cu frecvență înaltă și profundă aplicată peste DLPFC- stâng arată rezultate promițătoare în tratamentul acestor condiții *(Mahayana et al., 2014)*.

Mai multe studii au comparat cost-eficiența dintre rTMS și ECT, ele ajungând la concluzii diferite (Knapp et al., 2008; Kozel et al., 2004). Kozel et al. sugerează că rTMS ar fi un tratament cost-eficient pentru pacienții cu depresie majoră comparativ cu tratamentul doar prin ECT pe o perioadă de 12 luni (Kozel et al., 2004). Knapp et al. a concluzionat în studiul realizat, că rTMS are o probabilitate mică de a fi o alternativă cost-eficientă a ECT pe o perioadă de 6 luni (Knapp et al., 2008).

McLoughlin et. al au realizat un trial controlat randomizat pragmatic multicentric și o analiză economică privind eficacitatea clinică și costul rTMS în comparație cu terapia ECT în cazurile severe de depresie. Cercetătorii au descoperit că terapia cu electroșocuri a fost mai eficientă decât rTMS în obținerea unei rate de remisie la sfârșitul tratamentului, 59% dintre pacienții ECT atingând rata de remisie comparativ cu 17% în grupul tratat cu rTMS. De asemenea, pe parcursul a șase luni, s-a analizat că ECT prezintă scoruri mai scăzute pe scalele de evaluare a depresiei decât rTMS. Un fapt foarte interesant observat de cercetători a fost că nu a existat o diferențiere semnificativă în cogniție sau rezultate cognitive relative între indivizii care au participat în grupurile ambelor tratamente. Cercetătorii concluzionează că, deși sesiunile individuale costă mai puțin pentru rTMS, costul total pentru cursul de rTMS nu a fost major diferit de cel al ECT datorită necesității administrării unui număr mai mare de sesiuni de rTMS pe parcursul unei perioade la pacienți (McLoughlin et al., 2007).

Într-un alt studiu, cercetătorii au căutat să identifice dincolo de cost-eficacitate barierele pentru terapiile de stimulare cerebrală, care sunt tratamentul depresiei rezistente. În articol, Fitzgibbon și colegii au elaborat un model de simulare bazat pe o considerare amplă a costurilor și eficacității tratamentului pentru determinarea cost-eficacității rTMS și ECT în gestionarea depresiilor rezistente la tratament. Studiul actual a comparat cost-eficacitatea rTMS și ECT pentru tratamentul depresiei rezistente la tratament. Cercetarea a subliniat că procedurile rTMS sunt cele mai cost-eficiente, ca tratament inițial al depresiei rezistente la tratament în comparație cu ECT, cu cel mai bun rezultat posibil care poate fi observat atunci când pacienții încep cu rTMS în loc să continue cu ECT dacă este necesar. Barierele identificate de cercetători au fost că există o formare inadecvată a practicienilor de sănătate și un antrenament inconstant în ceea ce privește ECT pentru rezidenții psihiatrici comparativ cu implementarea rTMS și selecția de ECT pentru pacienții cu depresie majoră rezistentă la tratament (Goldbloom & Gratzer, 2019).

Este important de subliniat că tratamentul cu rTMS oferă avantaje semnificative în ceea ce privește reducerea costurilor și îmbunătățirea QALY-urilor comparativ cu alte tratamente. Aceste beneficii includ un cost mai scăzut pe sesiune și posibilitatea de a genera economii pe termen lung prin îmbunătățirea calității vieții pacienților, ceea ce face din rTMS o opțiune valoroasă în managementul tulburării depresive majore și a tulburărilor de adaptare.

1.3.7 Comunicarea publică, etica promovării si acceptarea rTMS

În ultimii ani, datorită dezvoltării rapide de tehnici noi, non-invazive de neurostimulare, acestea au generat indicații terapeutice ce au captat atenția publicului (Dubljević et al., 2014). Printre acestea se regăsește și rTMS, o forma de neurostimulare (Barker et al., 1985) ce utilizează câmpuri magnetice ce pot influența activitatea cerebrală prin numeroase aplicații (Luber & Lisanby, 2014). TMS este aprobat de către FDA pentru tratamentul depresiei majore rezistente la tratament, migrene, tulburare obsesiv compulsivă (Food and Drug Administration., 2018) și mai recent pentru adicția

la nicotină (BrainsWay, 2020). Cu toate acestea anumite studii ale literaturii au arătat că TMS este folosit pentru o multitudine de afecțiuni ce nu sunt cuprinse în aceste recomandări *oficiale* (Cui et al., 2019; Kedzior et al., 2018; Kozel, 2018; Rachid, 2018).

Pentru mai mult de un deceniu, cercetătorii au observat o popularitate în creștere a TMS ca opțiune terapeutică (Chail et al., 2018; Ruff et al., 2009) precum și în aria studiilor clinice și a cercetărilor academice ce au raportat rezultate foarte variate (Chipchase et al., 2012). În tot acest timp, creșterea popularității academice și terapeutice a fost însoțită 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 și influența media asupra percepției publice.

Problemele de natură etică ce vizează rTMS

Siguranța terapiei cu rTMS în mediile controlate de cercetare a fost raportată în numeroase studii de cercetare. Ghidurile pentru siguranța în experimentele ce au utilizat TMS au fost dezvoltate în anul 1998 (Wassermann, 1998) și actualizate în anul 2009 (Rossi et al., 2009) și *2020* (Rossi et al., 2021). Recent Societatea Clinică a TMS a dezvoltat ghidul de aplicare în siguranță a terapiei cu TMS în practicile clinice pentru tratamentul tulburării depresive majore (Perera et al., 2016). Într-un studiu recent Kim et al., a analizat utilizarea TMS pentru tratamentul diferitelor afecțiuni psihiatrice și pentru utilizarea acestuia în scopuri de îmbunătățire a performanțelor și au concluzionat că deși TMS este o procedură promițătoare, mai multă cercetare trebuie făcută pentru a stabili efectele pe termen lung ale terapiei, parametrii de stimulare optimi precum și efectele asupra cogniției (Kim et al., 2019).

Un raport recent a analizat promovarea rTMS pe paginile de internet ale furnizorilor de TMS. În timp ce producătorii de echipamente nu au voie să promoveze legal indicații off-label, furnizorii de servicii nu au aceste restricții. Astfel raportul a identificat ca sute de clinici din America promovează pe paginile lor de internet utilizări ale TMS off-label cum ar fi pentru anxietate (67,3%), tulburarea de stres posttraumatic (59,6%), tulburări hiperchinetice (23,1%) și utilizări pentru îmbunătățirea performanțelor cognitive (8,7%) (Wexler et al., 2021). Când discutăm despre aspectele etice ale tratamentului cu rTMS, trebuie să avem în vedere faptul că tratamentul este asociat cu anumite potențiale riscuri, nu numai beneficii. Potențialele reacții adverse sunt reprezentate de crize tonico-clonice, sincopă, hipomanie indusă de tratament, disconfort, durere, sau modificări cognitive și ale memoriei (Dubljević et al., 2020). Pierderea auzului datorat sunetelor ce depășesc 140 decibeli produse de bobina de tratament, poate fi un efect secundar pe termen lung (Rossi et al., 2009).

Din cauza multitudinii de utilizări ale rTMS promovate în media, nu mai este trasată o linie clară între partea de cercetare și cea terapeutică, astfel crește riscul de apariție a interacțiunilor dintre medicamente și rTMS, a comorbidităților și prevalența exactă a efectelor secundare serioase determinate de FDA (Wexler et al., 2021).

Problemele etice cauzate de promovarea comercială a terapiei cu rTMS în mass-media

Îngrijorări au apărut și în ceea ce privește media și promovarea comercială a rTMS, din cauza capacității acestora de a informa și influența percepția publică. O problemă majoră este reprezentată de faptul că mass-media poate influența opinia publică. Deși mass-media nu poate spune oamenilor ce să gândească, ea poate determina oamenii la ce să se gândească (McCombs & Shaw, 2017). Este importantă evaluarea promovării în mass-media a rTMS și verificarea

respectării multitudinii de specificații tehnice și indicațiile aprobate ale terapiei. De asemenea trebuie luate în considerare eventualele probleme sociale sau etice ce pot să apară din promovarea direct la consumator a procedurilor de rTMS. Eventuale probleme sociale pot fi reprezentate de presiunea familiei sau a prietenilor în legătură cu reclamele despre terapie văzute de aceștia, iar problemele etice pot fi reprezentate de faptul că unii pacienți nu își pot permite această terapie sau nu le este recomandată (Scheper et al., 2022).

Mass-media poate atât să faciliteze accesul la tratament al unor pacienți care au nevoie de această terapie cât și să împiedice accesul la această terapie prin modul în care este prezentată informația. Informațiile prea pozitive în ceea ce privesc efectele rTMS pot duce la așteptări nerealiste, care nu se vor materializa și astfel pacienții vor fi dezamăgiți de rezultate. Spre exemplu reclamele care susțin că rTMS este o terapie miraculoasă pentru tratamentul depresiei, terapie care îți poate schimba viața, poate să dezamăgească oamenii deoarece un un număr important dintre pacienți experimentează doar ușoare beneficii în urma terapiei (D. A. Constantin et al., 2024; Dubljević et al., 2020). De asemenea, promovarea informațiilor ce pun accent pe aspectele negative ale tratamentului cu rTMS, pot descuraja pacienții care sunt bolnavi, să facă sau să continue acest tratament chiar dacă tehnologia rTMS și-a demonstrat eficacitatea. Având în vedere posibilele implicații pe care mass-media le poate avea asupra potențialilor pacienți rTMS, este necesar ca promovarea în media direct către consumatori să aibă o abordare echilibrată și neutră (Scheper et al., 2022).

Studiile din literatură ce au analizat discrepanța dintre articolele academice și promovarea media și au scos în evidență implicațiile etice provocate de acestea, precum și anumite probleme de sănătate publică (Kim et al., 2019; M. Ad., 2021; Scheper et al., 2022). Scheper et al. a analizat diferențele dintre reprezentările TMS din articolele academice și cele media, analizând impactul etic asupra publicului. Studiul a scos în evidență faptul că articolele academice au un ton mai neutru și sunt mai specifice în ceea ce privește parametrii tehnici pentru indicațiile TMS, pe când printurile media sunt foarte optimiste și prezintă indicațiile TMS cu mult mai puțină specificitate (Scheper et al., 2022).

Pentru a facilita utilizarea responsabilă a acestor dispozitive, ar trebui implementate mai multe măsuri. Printre acestea se pot număra creșterea nivelului de cunoștințe de specialitate (Dubljević, 2015; Dubljević et al., 2014) și promovarea organizării de dezbateri etice ce ar avea ca scop informarea agențiilor responsabile cu monitorizarea producătorilor și a furnizorilor de servicii cu privire la eventualele probleme etice, influențând astfel direct rezultatele sociale negative (Dubljević, 2015; Dubljević & Racine, 2017). Realizarea unor ghiduri de bună practică în ceea ce privește respectarea principilor etice în promovarea TMS, ar putea ajuta la echilibrarea entuziasmului manifestat în prezent pentru acest tip de terapie în domeniul public. Informarea adecvată a publicului privind riscurile specifice asociate cu diversele forme de TMS, este imperativă. Profilul de siguranță asociat diverselor tipuri de aplicații TMS variază foarte mult, de la ridicat (spre exemplu, criză tonico-clonică datorată intensității ridicate a rTMS) la scăzut (spre exemplu, pulsuri unice aplicate în studiile realizate în laboratoarele de specialitate) (Horvath et al., 2011).

Pe măsură ce TMS a trecut de la utilizarea doar în scop de cercetare la utilizarea clinică pentru numeroase indicații terapeutice, există multe aspecte necunoscute în momentul de față. Acestea includ lipsa de cunoaștere în ceea ce privește interacțiunile dintre TMS și medicația psihiatrică sau alte tratamente medicamentoase (Terranova et al., 2019), posibilele reacții adverse în ceea ce privește distrugerea țesutului cerebral în zona de stimulare (Kim et al., 2019) și efectele asupra anatomiei funcționale individuale și a stărilor cerebrale oscilatorii actuale (Shivakumar et al., 2019). De asemenea, este necesar să înțelegem mai bine siguranța și eficacitatea în ceea ce

privește parametrii specifici de stimulare ce sunt variabili, reprezentați de intensitatea de stimulare, locul de stimulare, durata și frecvența aplicată. Datorită volumului mare de incertitudini și al variabilității tratamentului cu rTMS, este obligatoriu ca promovarea terapiei prin mass-media să ofere informații precise, detaliate și transparente când au ca subiect rTMS. Nu în ultimul rând promovarea terapiei ca fiind "sigură și eficientă" având în vedere complexitatea științifică din spatele acestei terapii este posibil sa nu fie etică.

1.3.8 Experiența pacientului și acceptabilitatea terapiei

Opiniile despre percepție, acceptabilitate și așteptările pacienților cu privire la rTMS, sunt prezentate într-un articol care a adoptat o metodă calitativă pentru măsurarea impresiei inițiale pacienților tratați cu stimulare magnetică, prin intermediul unui interviu semi-structurat. Articolul analizează percepțiile, acceptabilitatea și așteptările pacienților referitoare la utilizarea rTMS, folosind o metodologie calitativă pentru a evalua impresia inițială asupra echipamentului rTMS, istoricul personal al pacientului, confortul cu tehnologia, accesibilitatea și disponibilitatea opțiunilor de tratament rTMS, precum și înțelegerea pacienților asupra psihologiei durerii și funcționării rTMS. Aceste aspecte oferă perspective valoroase. O serie de cercetători au investigat în mod specific percepțiile pacienților cu privire la utilizarea rTMS pentru tratarea durerilor musculoscheletice cronice, având în vedere că rTMS este o metodă non-invazivă de stimulare cerebrală ce a demonstrat eficacitate considerabilă în tratamentul afecțiunilor de durere cronică. Cu toate acestea, adoptarea sa clinică rămâne redusă (Stillianesis et al., 2022).

Literatura de specialitate arată că rTMS și alte unelte tehnologice pentru tratamentul tulburărilor mintale oferă rezultate promițătoare. Un factor care influențează eficacitatea, eficiența și acceptabilitatea rTMS, făcându-l un tratament viabil și acceptabil, este decizia pacienților. Acest lucru se datorează faptului că ei sunt cei care experimentează tratamentul direct și provin din diverse medii sociale, psihologice și economice, având de asemenea opțiuni diferite pentru tratamentul cu rTMS în funcție de costurile acoperite de asigurările lor și alți factori economici. Deși rTMS este o procedură excelentă pentru tratamentul afecțiunilor psihiatrice, sesiunile repetitive de rTMS se concentrează pe eficacitatea sa. Din literatura existentă, unii cercetători au identificat rTMS ca o opțiune excelentă pentru tratamentul inițial al pacienților, dar majoritatea cercetătorilor încă examinează variante unde rTMS poate fi considerat o opțiune mai bună pentru tratamentul continuu sau pe viață.

Acceptabilitatea și percepția pacienților sunt factori care trebuie schimbați sau intervenți prin alți factori sociali care pot avea un impact, cum ar fi mass-media, publicitatea, atelierele, seminarile și conferințele. Cu toate acestea, din cercetările efectuate, este încă evident că, datorită disponibilității 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 și alte afecțiuni psihiatrice, acestea fiind o realitate universală la nivel global. Cercetătorii trebuie să investească și să investigheze cum performează rTMS în alte setări etnografice, cum ar fi în regiunile din Asia și alte locații geografice unde populația crește într-un ritm foarte rapid și tulburările mintale apar frecvent, fără tratamente tehnologice precum rTMS și oamenii trebuie încă să opteze pentru opțiuni de tratament convenționale.

1.3.9 Competențe profesionale, instruire și certificare pentru utilizarea rTMS

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). Ghidul poate fi folosit de către laboratoare sau instituții, de către organismele de certificare a dispozitivelor medicale, agențiile medicale de asigurări, sistemele de sănătate, consiliile executive medicale, precum și de comitetele de etică pentru a defini standardele minimale de calitate.

Participanții la instruire au fost clasificați de către comitetul care a realizat ghidul în trei clase distincte: tehnicieni, clinicieni și cercetători. Tehnicianul aplică procedura de stimulare la participanții la studii sau la pacienți, monitorizează starea lor de sănătate și aplică anumite scale (spre exemplu, cum ar fi cele pentru depresie) pentru măsurarea rezultatelor. Clinicianul stabilește indicația, identifică și prescrie protocolul optim pentru pacient sau pentru o indicație anume și supervizează tehnicianul. Cercetătorul poate fi investigatorul principal, sau co-investigatorul responsabil pentru protocolul TMS într-un anumit studiu clinic. Acesta realizează personal studiul pe pacienți sau supervizează administrarea TMS de către tehnicieni (Fried et al., 2021).

Fiecare clasă de participanți are definit un set de competențe specifice și fiecare curs de certificare trebuie să conțină următoarele componente: (1) cunoștințe didactice și teoretice, (2) instruire pe echipamentele TMS cu aplicații practice și (3) observarea și supervizarea practicii. Instruirea trebuie sa conțină trei domenii de bază: (1) cunoștințe de bază, (2) siguranța și aspecte etice și (3) aplicații tehnice și instruire practică, care poate fi separată în a) cunoștințe de bază și b) cunoștințe avansate (Rossi et al., 2021).

1.3.10 Reglementare, etică și utilizare responsabilă

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.

Aplicațiile non-terapeutice acoperă tot ce nu are potențial de beneficii medicale pentru participantul la studiu, fie că participantul este sănătos sau, în cazul persoanelor cu tulburări neuro-psihiatrice sau medicale, intervenția nu este destinată să aibă valoare terapeutică sau de diagnostic pentru individ. Riscul de daune permanente ar trebui să fie minim în cercetarea non-terapeutică la oameni sănătoși. Participanții primesc de obicei o compensație financiară pentru participare. Remunerarea poate compensa, de asemenea, sarcinile (de exemplu, disconfortul, durerea, timpul petrecut în cercetare), dar nu ar trebui să fie destinate să compenseze riscurile, asociate deteriorării permanente a sănătății (Rossi et al., 2009, 2021).

Cercetarea non-terapeutică poate să nu fie acceptată în grupurile vulnerabile dacă studiul poate avea riscuri semnificative asupra pacienților. Riscurile minime, sau povara minimă asociată studiilor nu este clar definită, astfel analogiile din literatura de specialitate referitoare la etica medicală ne pot ajuta să le clasificăm. Spre exemplu efectuarea de investigații RMN a pacientului în cadrul unui studiu, sunt considerate a avea riscuri minime și o povară minimă asociată. Atunci când aceste investigații necesită anestezie generală, nu mai pot fi considerate a avea riscuri minime. Având în vedere datele acumulate privind siguranța și eficacitatea TMS, unele protocoale de cercetare pot fi încadrate cu riscuri minime/povară minimă, în timp ce altele pot fi

considerate de comitetele de etică locale ca având riscuri semnificative (Rossi et al., 2009, 2021).

Cercetarea terapeutică include studiile sau intervențiile ce au ca scop prevenirea, vindecarea sau ameliorarea simptomelor asociate unei boli. Aceste studii sau intervenții pot aduce anumite beneficii pacienților. În trialurile clinice placebo controlate, pacienții alocați grupului de studiu activ, beneficiază de tratamentul studiat, iar pacienții alocați grupului inactiv deși nu beneficiază de tratament aceștia pot avea beneficii prin faptul că beneficiază de îngrijire medicală atent monitorizată pentru afecțiunea lor și de asemenea mai pot beneficia de efectul placebo. Riscurile acceptabile și povara asociată cercetării terapeutice a neuromodulării depinde de povara creată de boala studiată precum și de beneficiile anticipate. Noi intervenții experimentale, sunt necesare de obicei atunci când terapiile aprobate sunt ineficiente, sau inacceptabile, sau când nu există terapii aprobate. Astfel aprobarea studiilor de către comitetele de etică locale asigură că studiile protejează sănătatea și siguranța participanților la cercetare (Rossi et al., 2021).

Aplicațiile terapeutice clinice includ intervențiile ce au ca scop vindecarea, sau ameliorarea simptomelor unei afecțiuni și care nu au ca scop studiul efectelor intervențiilor într-o manieră științifică. Datele provenite din îngrijirea standard cu terapii clinice TMS pot fi mai târziu analizate retrospectiv pentru a genera constatări și perspective ce pot contribui cunoștințele generale. Procedurile standard rTMS ce vizează îngrijirea standard sunt definite în manualul dispozitivului medical, precum și de ghidurile realizate de experții din domeniu. În funcție de legislația specifică din fiecare țară și de datele din literatura de specialitate privind siguranța și eficacitatea rTMS, anumite aplicații off-label pot fi acceptate. Acceptabilitatea experimentelor off-label, ce vizează intervențiile de neuromodulare, non-standard sunt adesea evaluate prin prisma tratamentelor alternative disponibile și datele din literatură ce sugerează posibilele beneficii și profilul de siguranța asociat (Rossi et al., 2021).

1.4 Sinteza fundamentelor: de ce rTMS contează pentru practica profesională?

Tulburările de adaptare și depresive prezintă o prevalență în creștere atât la nivel global cât și național. Impactul acestor afecțiuni asupra populației precum și asupra sistemelor de sănătate publică este unul major. Datorită prevalenței în creștere și a impactului semnificativ asupra populației și a sistemelor de sănătate publică aceste două afecțiuni reprezintă o problemă emergentă de sănătate publică. Pentru a reduce povara acestor afecțiuni este nevoie de implementarea de politici de sănătate publică mintală și de alocarea de resurse financiare necesare intervențiilor specifice de sănătate publică. Pe lângă intervențiile ce vizează prevenția tulburărilor mintale și promovarea bunăstării în populația generală, este nevoie și de intervenții terapeutice noi, moderne si non-invazive care să fie cost-eficiente, sigure și acceptate de către comunitatea științifică și populație.

În ceea ce privește tulburările de adaptare nu există, cel puțin până în acest moment ghiduri naționale și internaționale de tratament. Principalele tipuri de intervenții sunt reprezentate de tratamentul farmacologic (medicație antidepresivă, benzodiazepine, stabilizatoare de dispoziție, hipnoinductoare), intervenții psihologice. Tulburarea depresivă majoră în schimb beneficiază de ghiduri de tratament, atât la nivel internațional cât și național. Aceste ghiduri abordează tratamentul depresiei majore, precum și tratamentul depresiei majore rezistente la tratament. Principalele tipuri de intervenții sunt reprezentate de tratament medicamentos (reprezentat din medicație antidepresivă, benzodiazepine, hipnoinductoare, stabilizatori de dispoziție și antipsihotice), terapie psihologică. Pentru formele de depresie rezistente la tratament se utilizează de asemenea intervențiile somatice non-invazive de neuromodulare cum ar fi rTMS, invazive cum ar fi VNS, precum ECT și terapia cu ketamină intravenoasă sau esketamină.

După examinarea unei colecții de studii, articole, rezumate, recenzii și lucrări, se poate concluziona că există o acceptare, eficacitate și fiabilitate a TMS împreună cu rTMS ca tratament inovativ, non-invaziv și non-chirurgical în comparație cu tratamentul convențional pentru tulburările de sănătate mintală, în special în tulburarea depresivă majoră și a tulburărilor de adaptare. Cercetătorii au subliniat necesitatea îmbunătățirii literaturii în domeniul sănătății publice cu TMS și rTMS, indicând că o conștientizare îmbunătățită, împreună cu formarea percepției, cunoașterea și informațiile pot facilita nu numai acceptarea TMS și rTMS, dar pot afecta și utilizarea acestor tratamente în ceea ce privește tulburările mintale.

Siguranța și eficacitatea pe termen lung a TMS și rTMS ca terapie de întreținere pentru afecțiunile psihiatrice sunt de mare valoare, deoarece o recădere poate fi mai dăunătoare în astfel de condiții. Acest lucru indică o opțiune de tratament sustenabilă pentru pacienții cu tulburări mintale și pentru pacienții care își prețuiesc îngrijirea psihiatrică. TMS ca o abordare inovatoare oferă o alternativă promițătoare, în special pentru pacienții care nu răspund la tratamentele convenționale, prezintă efecte secundare în urma lor, sau refuză tratamentul medicamentos. Acest lucru arată că rTMS nu este doar eficient, accesibil și acceptabil, ci este și adaptabil, având relevanță în diferite grupuri de vârstă, etnii și genuri.

Analizând în profunzime, se observă că afecțiunile precum tulburarea de adaptare se poziționează alături de PTSD în DSM-5 în categoria tulburărilor legate de traumă și stres, cu un impact semnificativ. Există indicii că dezvoltările actuale în domeniul TMS și rTMS pot rezulta în intervenții viitoare care ar putea fi semnificative, dacă înțelegem modul în care pacienții sau indivizii percep TMS.

Prezența depresiei și a tulburărilor de adaptare în alte domenii ale sănătății, cum ar fi oncologia și hematologia, subliniază faptul și necesitatea unui tratament non-farmacologic eficient și a unui tratament non-invaziv, non-chirurgical, cum ar fi TMS, care poate oferi o ameliorare definitivă și scenarii clinice diverse pentru confortul pacienților și pentru îmbunătățirea sănătății publice. Se poate concluziona că TMS și rTMS au perspective promițătoare pentru aplicarea lor într-un spectru mai larg de tulburări psihiatrice, cum ar fi tulburarea de adaptare și tulburarea depresivă majoră.s

Cost-eficiența oricărui tratament este un factor major în decizia specialiștilor din sănătatea publică, de a opta pentru introducerea unui nou tratament specific atunci când sunt mai multe opțiuni disponibile. Studiile identificate în literatura de specialitate, evidențiază faptul că procedurile rTMS sunt cost-eficiente comparativ cu tratamentele antidepresive și ECT. Astfel, includerea acestor servicii de stimulare printre serviciile decontate de către CNAS, în România ar crește accesibilitatea pacienților la astfel de tratamente. Pentru a fi posibil acest lucru, specialiștii din sănătate publică trebuie să aibă în vedere realizarea infrastructurii necesare atât în mediul urban cât și rural, și să asigure instruirea medicilor în efectuarea acestei terapii pentru a se asigura că ea este aplicată corect, eficient și în limite de siguranță.

Odată cu creșterea interesului pentru acest tip de terapie, observăm la nivel internațional tendința furnizorilor de servicii de sănătate de a promova o imagine prea pozitivă a rTMS, comparativ cu scrierile academice care adoptă o promovare neutră a terapiei. Astfel, specialiștii din sănătate publică ar trebui să elaboreze ghiduri specifice de promovare pentru acest tip de terapie care să țină cont de aspectele etice și să asigure o informare corectă a populației, referitoare la indicațiile metodei, precum și efectele adverse asociate rTMS.

În concluzie, prezenta carte prin studiile de tip pilot, intervenționale ne-randomizate, realizate întărește 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. DOVEZI CLINICE DIN PRACTICA AMBULATORIE DIN ROMÂNIA

2.1 Scopul volumului și obiectivele cercetării originale

Principalul scop al cărții a fost examinarea posibilității integrării rTMS în strategiile de sănătate publică, abordând fezabilitatea acesteia ca opțiune de tratament, alternativă la terapiile farmacologice convenționale deja existente. Cercetarea a analizat datele din literatura de specialitate privind epidemiologia, principiile de tratament și aplicarea rTMS, să evalueze cost-eficiența și aspectele etice ale folosirii rTMS comparativ cu tratamentele antidepresive convenționale. Prin intermediul a două studii pilot, prospective, longitudinale, intervenționale ne-randomizate, și a unui studiu de cercetare calitativă, volumul contribuie la baza de cunoștințe actuală și oferă perspective pentru îmbunătățirea practicilor clinice și a politicilor de sănătate publică mintală.

Obiectivele principale ale cercetării au fost:

- Evaluarea eficacității și siguranței stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă
- Evaluarea eficacității și siguranței stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) ca tratament adjuvant în tulburarea depresivă majoră.
- Explorarea percepțiilor și experiențelor pacienților cu tulburare de adaptare și tulburare depresivă majoră ce au fost tratați cu stimulare magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) în ambulatoriul de specialitate privat din România.

Aceste obiective au urmărit să ofere informații valoroase despre utilizarea rTMS în condiții clinice reale, contribuind la literatura științifică și la îmbunătățirea îngrijirii pacienților cu tulburări mintale.

2.2 Designul general al cercetărilor

În cartea de față sunt cuprinse trei studii de cercetare realizate în perioada aprilie 2018 - august 2023.

Două studii de cercetare de tip pilot, intervenționale, ne-randomizate privind:

- evaluarea eficacității și siguranței rTMS în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă,
- evaluarea eficacității și siguranței rTMS ca tratament adjuvant în tulburarea depresivă majoră.

Un studiu de cercetare calitativ ce a avut ca obiectiv:

- explorarea percepțiilor și experiențelor pacienților cu tulburare de adaptare și depresivă majoră ce au fost tratați cu rTMS în ambulatoriul de specialitate privat din Romania.

Aceste studii sunt importante deoarece aduc informații importante despre utilizarea rTMS din ambulatoriul privat de specialitate din România, contribuind astfel la literatura de specialitate dintr-un context local și pentru avansarea înțelegerii rTMS în contextul specific al sănătății mintale din România.

2.3 rTMS în tulburarea de adaptare cu dispoziție anxios-depresivă: studiu pilot

2.3.1 Context clinic și rațiunea studiului

Tulburarea de adaptare este o afecțiune frecvent întâlnită atât în ambulatoriile de specialitate cât și în unitățile de primiri urgențe precum și în cadrul furnizorilor de servicii medicale ce au ca scop tratarea pacienților cu afecțiuni oncologice (Huyse et al., 2001; Mitchell et al., 2011). În afara faptului că este frecvent întâlnită în unitățile medicale, tulburare de adaptare este importantă și din alte puncte de vedere cum ar fi ratele mari de suicid, și ratele mari de suicid finalizat, un nivel scăzut al calității vieții precum grade mari de dizabilitate. Astfel tulburarea de adaptare poate fi considerată ca o poartă potențială în dezvoltarea tulburări psihiatrice majore (American Psychiatric Association, 2013).

Nu există date în literatură privind recomandări standard de tratament farmacologic, psihologic sau o combinație a acestora (American Psychiatric Association, 2013). În ceea ce privește rTMS nu au fost identificate până la această dată studii efectuate pentru evaluarea eficacității rTMS la pacienți diagnosticați cu tulburare de adaptare. Studiul literaturii de specialitate a evidențiat recomandarea de tratament prin rTMS pentru PTSD în ghidul european din 2014 (Lefaucheur et al., 2014). Această recomandare se menține și în ghidul din anul 2020, unde autorii au atribuit un nivel de eficiență B (efect probabil) pentru tratamentul tulburărilor legate de stres (Lefaucheur et al., 2020). Ambele recomandări cuprind protocoale de stimulare cu magnetică cu frecvență înaltă sau joasă.

Tulburarea de adaptare în contextul actual prezintă o problemă emergentă de sănătate publică. Aceasta reprezintă o problemă de sănătate publică datorită prevalenței în continuă creștere și al impactului bolii asupra populației și al unităților sanitare. Concomitent cu acest impact, observăm la nivel național și internațional o lipsa de politici sanitare ce vizează prevenția și tratamentul tulburărilor de adaptare. De asemenea studiul comprehensiv al literaturii de specialitate a evidențiat faptul că nu există ghiduri de tratament pentru această boală. Studiul prezent aduce informații importante din practica clinică referitoare eficacitatea și siguranța rTMS în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă la pacienții din România.

2.3.2 Scop, obiective și întrebare de cercetare

2.3.2.1 Scopul Studiului

Scopul studiului este să evalueze oportunitatea introducerii rTMS ca metodă terapeutică standard pentru tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă. De asemenea, include identificarea factorilor predictivi care contribuie la obținerea unui răspuns clinic pozitiv sau la remisia afecțiunii și a factorilor demografici care influențează decizia de a opta pentru rTMS. Astfel pe baza acestor informații să se poată integra în practica clinică standard, iar specialiștii din domeniul sănătății publice să poată crea politici de sănătate la nivel național care să cuprindă și acest tratament inovator.

2.3.2.2 Întrebarea de cercetare

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

2.3.2.3 Obiectivele cercetării

- Evaluarea eficacității și siguranței rTMS în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție

mixtă anxios-depresivă.

- Analiza caracteristicilor pacienților și a informațiilor referitoare la tratamentul utilizat.
- Identificarea principalilor factori de stres acuți și cronici implicați în etiologia tulburării de adaptare.
- Asocierea dintre variabilele demografice și răspunsul clinic sau remisia afecțiunii.
- Identificarea factorilor predictivi ce contribuie la obținerea unui răspuns clinic pozitiv sau al remisiei afecțiunii.
- Identificarea factorilor demografici ce contribuie la luarea deciziei de a opta pentru rTMS ca și metodă terapeutică.

2.3.3 Metodologia studiului pilot

2.3.3.1 Design-ul studiului

Studiul pilot, intervențional, ne-randomizat a fost conceput pentru e evalua eficacitatea și siguranța stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă, diagnosticată conform criteriilor DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Cercetarea a fost efectuată la Centrul Medical Englober SRL, din Brașov, în intervalul aprilie 2018 - august 2023.

Participanții au fost recrutați din ambulatoriul de specialitate și au fost împărțiți aleator în trei grupuri: primul grup a fost tratat exclusiv cu tratament prin rTMS, al doilea grup o combinație de tratament rTMS și tratament farmacologic psihotrop, iar al treilea grup a primit doar tratament farmacologic psihotrop.

Evaluarea severității simptomatologiei a fost realizată folosind Scala de Evaluare a Depresiei Hamilton cu 17 itemi (HDRS) (Hamilton, 1960) și Scala de Evaluare a Anxietății Hamilton cu 14 itemi (HAM-A) (Hamilton, 1959), aplicate la momentul inițial (ziua 1) și la finalul studiului (ziua 30).

Acest design pilot a vizat să determine preliminar efectele rTMS, să stabilească parametrii pentru un studiu mai amplu și să identifice potențiali factori predictivi ai răspunsului la tratament, precum și factorii demografici ce influențează pacienții în luarea deciziei de a opta pentru rTMS.

2.3.3.2 Criterii de includere

Participanții care au îndeplinit criteriile de includere prezentate mai jos au fost incluși în studiu:

1. Au fost diagnosticați cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios depresivă conform DSM-5.
2. Au oferit consimțământul informat în scris pentru participarea la studiu și pentru procedurile asociate tratamentului prin rTMS.
3. Nu au prezentat contraindicații în urma completării chestionarului de siguranță rTMS și a datelor disponibile în urma evaluării psihiatrice
4. Au fost tratați cu zece ședințe rTMS pe parcursul a două săptămâni pentru afecțiunea lor.
5. Au avut vârsta peste 18 ani.

2.3.3.3 Criterii de excludere

Din cercetare au fost excluși participanții care au îndeplinit cel puțin unul dintre criteriile de excludere de mai jos:

1. Au prezentat alte afecțiuni psihiatrice majore, inclusiv tulburările legate de consumul de substanțe.
2. Au prezentat ideație suicidară la momentul introducerii în studiu.
3. Au prezentat afecțiuni somatice comorbide nestabilizate la momentul introducerii în studiu.

2.3.3.4 Proceduri de studiu

Informații referitoare la tratamentul prin rTMS

Tratamentul rTMS a fost realizat cu un echipament omologat CE certificat, înregistrat la Agenția Națională a Medicamentelor și a Dispozitivelor Medicale din Romania. Echipamentul de stimulare magnetică a avut în componență următoarele: stimulator magnetic 100Hz prevăzut cu o bobină standard de tip 8-figure și o aplicație a echipamentului realizată de producător. Aplicația echipamentului a conținut protocoale de tratament, preinstalate pentru diferite afecțiuni psihiatrice, printre care și cea utilizată în studiu.

Protocolul specific de tratament, utilizat pentru acest studiu a avut următorii parametri de stimulare: frecvență - 1 Hz, intensitatea de stimulare - 110% din intensitatea pragului motor individual, interval între secvențele de stimulare 1000 milisecunde, număr total de pulsuri per protocol 1800 cu o durată totală a tratamentului de 30 minute. Fiecare pacient a fost supus la zece ședințe de tratament rTMS utilizând protocolul de mai sus pe o perioada de două săptămâni. Acest protocol cu 1 Hz a fost selectat pentru utilizarea în studiu, datorită profilului de siguranță raportat în literatura de specialitate (Rossi et al., 2009) și a dovezilor din literatură privind eficacitatea acestui tip de protocol în tratamentul tulburărilor legate de stres (Lefaucheur et al., 2014).

Locul de stimulare a fost determinat utilizând metoda "5cm rule" (Herwig et al., 2001; Pascual-Leone et al., 1996). În prima etapă a fost identificat centrul motor individual al pacientului, utilizând o abordare manuală. A doua etapă, a constat în determinarea intensității individuale a pragului motor de repaus. Mai multe pulsuri, utilizând intensități diferite au fost aplicate în centrul motor din emisfera dreaptă a creierului. Intensitatea de stimulare individuală a pacientului, a fost acea intensitate care a determinat evocarea unei mișcări a mâinii controlaterale stângi, în urma aplicării pulsului magnetic. Ultima etapă, a fost reprezentată de identificarea locului de stimulare, aflat la 5 centimetri parasagital centrului motor identificat pe emisfera cerebrală dreaptă. Locul de stimulare corespunde cortexului dorsolateral prefrontal drept (DLFPC-Drept).

Informații referitoare la tratamentul farmacologic

Tratamentul farmacologic psihotrop utilizat pentru tratarea pacienților cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă a inclus medicație cu: antidepresive, stabilizatoare de dispoziție, antipsihotice, benzodiazepine, hipnotice și agenți antimuscarinici.

Instrumentele studiului

Simptomatologia depresivă a participanților 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 Anxietății Hamilton (HAM-A) cu 14 itemi (Hamilton, 1959).

Aceste două instrumente, au fost utilizate pentru a evalua eficacitatea diverselor tipuri de

tratamente utilizate în cercetare conform procedurilor de studiu și au fost aplicate în ziua 1 (momentul inițial) și ziua 30 (finalul studiului).

2.3.3.5 Date colectate

Datele pacienților au fost colectate din înregistrările Centrului Medical Englober SRL, au fost anonimizate apoi introduse manual într-o baza de date Excel în vederea prelucrări statistice. Datele colectate au cuprins: informații demografice (vârstă, sex, mediu de proveniență, nivel educațional, statut ocupațional, status marital), informații complete referitoare la tratamentul psihiatric (tratament farmacologic și/sau tratament rTMS), scorurile scalelor HDRS și HAM-A (ziua 1, ziua 30), afecțiunile medicale comorbide și tratamentul afecțiunilor medicale asociate. Datele referitoare la posibilele reacții adverse au fost colectate începând din ziua 1 și pe tot parcursul tratamentului până în ziua 30.

2.3.3.6 Analiză statistică

Remisia afecțiunii a fost considerată când scorul la scala HDRS a fost cuprins între 0-7 și simptomatologia anxioasă a avut un scor între 0-9 pe scala HAM-A în ziua 30 la finalul studiului. Răspunsul clinic a fost considerat când am avut o scădere cu >50% față de scorul inițial al simptomatologiei depresive. Rezultatele au fost analizate în cele trei grupuri de studiu utilizând analiza statistică descriptivă, comparativă și asociativă. Caracteristicile pacienților și informațiile la tratament au fost analizate utilizând analiza descriptivă. Statistica predictivă dintre caracteristicile pacienților în ziua 1 și rezultatele studiului au fost estimate utilizând regresia logistică binominală. Relațiile dintre datele demografice și decizia de a opta pentru tratamentul rTMS a fost evaluată utilizând analiza statistică 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 Siguranță și Aspecte etice, Consimțământ informat

Datele necesare studiului au fost colectate din ambulatoriul de specialitate din Romania (Centrul Medical Englober SRL). Cercetarea a fost realizată respectând principiile etice internaționale, inclusiv reglementările privind protecția și confidențialitatea datelor stipulate de HIPAA (1996). Înainte de a fi incluși în studiu, toți participanții au semnat consimțământul informat și acordul informat pentru realizarea procedurii de rTMS conform legislației naționale în vigoare. 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**.**

2.3.4 Rezultate: eficacitate, remisie, siguranță și factori asociați

În studiu au fost înrolați în total 60 de pacienți diagnosticați cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă, aceștia fiind repartizați conform metodologiei în trei grupuri de studiu și anume: grupul care a fost tratat doar cu tratament rTMS (n=20, 33,3%), grupul care a fost tratat cu tratament rTMS și tratament farmacologic (n=10, 16.7%) și grupul care a fost tratat doar cu tratament farmacologic (n=30, 50%).

Caracteristicile pacienților

Datele demografice analizate au fost reprezentate în funcție de vârstă, sex, mediul de

proveniență, starea civilă, educația, statusul ocupațional.

Se constată că vârsta medie a pacienților din eșantion 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 *(Tabel nr. 2)*.

Vârsta		
N	Valid	60
	Lipsă	0
Medie		40,07
Mediană		35,50
Deviație standard		13,89
Minim		20
Maxim		85
Percentile	25	30,00
	50	35,50
	75	49,75

Tabel nr. 2 - Date statistice privind vârsta pacienților din loturile de studiu.

Lotul de studiu cuprinde subiecți din ambele sexe, reprezentantele sexului feminin fiind în proporție de 60%, în timp ce reprezentanții sexului masculin în proporție de 40% *(Tabel nr. 3)*.

Sexul			
		Frecvență	**Procent**
Valid	Masculin	24	40,00
	Feminin	36	60,00
	Total	**60**	**100,00**

Tabel nr. 3 - Date statistice privind repartiția pe sexe aferente loturilor de studiu.

Majoritatea pacienților participanți la studiu trăiesc în mediul urban (85%), în timp ce 15% trăiesc în mediul rural (Tabel nr. 4).

Mediul de viață			
		Frecvență	**Procent**
Valid	Rural	9	15,00
	Urban	51	85,00
	Total	**60**	**100,00**

Tabelul nr. 4 - Repartiția pacienților în funcție de mediul de proveniență.

Aproape jumătate dintre subiecți (41,66%) sunt căsătoriți, 30% sunt singuri, 18,30% sunt într-o relație consensuală, 6,66% sunt divorțați, în timp ce 3,30% sunt văduvi *(Tabel nr. 5)*.

Starea civilă			
		Frecvență	Procent
Valid	căsătorit	25	41,66
	singur	18	30,00
	divorțat	4	6,66
	văduv	2	3,33
	relație consensuală	11	18,33
	Total	**60**	**100,00**

Tabel nr. 5 - Date statistice privind starea civilă a pacienților.

Din punct de vedere al nivelului de educație eșantionul cuprinde persoane cu diferite niveluri de educație: 20% au studii liceale, 61,70% au studii de licență, 1,70% au doar 8 clase, 5% au terminat școala profesională, în timp ce 11,70% au absolvit un master *(Tabel nr. 6)*.

Nivel de educație			
		Frecvență	**Procent**
Valid	8 clase	1	1,70
	liceu	12	20,00
	școală profesională	3	5,00
	facultate	37	61,70
	master	7	11,70
	Total	**60**	**100,00**

Tabel nr. 6 - Date statistice privind nivelul de educație al pacienților.

Analiza statusului ocupațional ne-a arătat că trei sferturi dintre subiecți sunt salariați (75%), 16,70% nu au o ocupație, iar 8,30% sunt pensionari *(Tabel nr. 7)*.

Statusul ocupațional			
		Frecvență	**Procent**
Valid	salariat	45	75,00
	pensionar	5	8,30
	fără ocupație	10	16,70
	Total	**60**	**100,00**

Tabel nr. 7 - Date statistice privind statusul ocupațional al pacienților.

Scoruri scale depresie și anxietate

Analiza descriptivă a severității boli în momentul inițial și la finalul studiului a fost efectuată prin analiza scorurilor scalelor HDRS (ziua 1 și ziua 30) pentru simptomatologia depresivă și HAM-A (ziua1 și ziua30) pentru măsurarea nivelului de anxietate.

Scorul HDRS la testarea inițială 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 *(Tabelul nr. 8)*.

Analizând eșantionul în funcție de scorul HAM-A, se constată că valoarea medie a acestuia la testarea inițială 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 *(Tabelul nr. 8)*.

Date statistice/ Scor		**HDRS Ziua 1**	**HDRS Ziua 30**	**HAM-A Ziua1**	**HAM-A Ziua30**
N	Valid	60	60	60	60
	Lipsă	0	0	0	0
Medie		18,67	9,35	23,02	11,28
Mediană		18,50	7,50	23,50	10,00
Deviație standard		6,37	5,27	5,02	5,36
Minim		6	2	10	0
Maxim		34	24	30	24
Percentile	25	14,00	6,00	19,25	7,25
	50	18,50	7,50	23,50	10,00
	75	23,00	11,00	27,75	15,00

Tabel nr. 8 - Date statistice privind scorurile scalelor HDRS, HAM-A în ziua 1 și ziua 30.

Factorii de stres implicați în etiologia tulburării de adaptare în eșantionul studiat

Factorii de stres conform literaturii de specialitate pot fi acuți sau cronici (American Psychiatric Association, 2013). Prin analiza factorilor de stres, ce au condus la apariția tulburării de adaptare, cartea oferă informații importante privind factori de stres cu care se confruntă cel mai frecvent pacienții din România. Astfel majoritatea covârșitoare a participanților la studiu (98,3%) au fost sub incidența unor factori de stres acuți, pe când doar 1,7% din lotul analizat a fost sub incidența unor factori de stres cronici *(Tabelul 9)*.

Factor de stres			
		Frecvență	Procent
Valid	Cronic	1	1,70
	Acut	59	98,30
	Total	**60**	**100,00**

Tabel nr. 9 - Date statistice descriptive privind factorii de stres acuți și cronici.

Factorii de stres acuți cei mai frecvenți întâlniți în lotul studiat au fost reprezentați de: stresul la locul de muncă, tensiunile în relație, despărțirile, decesele în familie, lipsa locului de muncă și/sau pierderea acestuia *(Tabel nr. 10)*. La un singur participant a fost identificat un factor de stres cronic (divorț complicat în instanță) ce a cauzat o simptomatologie de lunga durată, aflată în strânsă corelație cu acesta.

Date statistice	**Frecvență**		**Procent**	
	Nu	**Da**	**Nu**	**Da**
Infidelitate	58	2	96,66	3,33
Operație chirurgicală cu complicații	59	1	98,33	1,66
Membru al familiei arestat	59	1	98,33	1,66
Infecție cu virusul SARS-COV2	59	1	98,33	1,66
Proces civil	58	2	96,66	3,33
Incendiere mașină	59	1	98,33	1,66
Despărțire din relație	49	11	81,66	18,33
Pensionare recentă	59	1	98,33	1,66
Tensiuni în relație	46	14	76,66	23,33
Lipsa locului de muncă	57	3	95,00	5,00
Pierderea locului de muncă	57	3	95,00	5,00
Deces în familie	55	5	91,66	8,33
Stres la locul de muncă	43	17	71,66	28,33
Călătorii frecvente pe alt continent	59	1	98,33	1,66
Metastaze	59	1	98,33	1,66
Dificultăți financiare	56	4	93,33	6, 66
Tensiuni în familie	59	1	98,33	1,66

Tabel nr. 10 - Date statistice descriptive privind tipul și frecvența factorilor de stres acuți.

Tratamentul cu rTMS

În această secțiune a fost analizat descriptiv câți pacienți au efectuat rTMS din numărul total de subiecți și cum a variat intensitatea pragului motor individual (MT%), la care au fost efectuate procedurile de rTMS. Astfel 50% dintre pacienți au fost supuși stimulării magnetice transcraniene repetitive utilizând protocolul din metodologie, la MT% determinată individual *(Tabel nr. 11)*.

Stimulare Magnetică Transcraniană Repetitivă (rTMS)			
		Frecvență	Procent
Valid	Nu	30	50,0
	Da	30	50,0
	Total	**60**	**100,0**

Tabel nr. 11 - Date statistice descriptive privind numărul de pacienți ce au fost tratați prin rTMS.

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 intensității de stimulare individuală, au evidențiat 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% *(Tabel nr. 12)*.

(MT%)		
N	Valid	30
	Lipsă	0
Medie		39,87
Mediană		37,00
Deviație standard		10,39
Minim		22
Maxim		65
Percentile	25	32,25
	50	37,00
	75	47,00

Tabel nr. 12 - Date statistice descriptive privind nivelul intensității individuale a pragului motor (MT%).

Tratamentul farmacologic psihotrop

Conform datelor colectate, observăm că o majoritate semnificativă (66,66%) dintre participanții la studiu au beneficiat de tratament farmacologic psihotrop *(Tabelul nr. 13)*. Această preponderență sugerează o înclinație a practicilor clinice către intervenții medicamentoase în abordarea tulburărilor de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă.

Tratament farmacologic psihotrop			
		Frecvență	**Procent**
Valid	Nu	20	33,33
	Da	40	66,66
	Total	**60**	**100,00**

Tabel nr. 13 - Date statistice privind numărul de pacienți ce au beneficiat de tratament farmacologic psihotrop.

Principalele clase de tratament farmacologic psihotrop utilizate pentru tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă a participanților înrolați în studiu, au fost reprezentate de: benzodiazepine 40%, hipnotice 26,70%, stabilizatoare de dispoziție 25%, antidepresive 25% și antipsihotice 5% *(Tabelul nr. 14)*. Mai mult, analiza distribuției medicamentelor prescrise arată prevalența accentuată a benzodiazepinelor (40%) și a hipnoticelor (26,70%). Această ierarhizare indică o preferință a clinicienilor, pentru medicamente care se adresează simptomatologiei imediate, cum ar fi anxietatea și insomniile, în contrast cu cele

utilizate pe termen lung cum sunt antidepresivele și antipsihoticele.

Implicațiile acestei distribuții asupra managementului clinic sunt profunde. Predominanța benzodiazepinelor ar putea reflecta nevoia de a oferi pacienților o ameliorare rapidă a simptomelor, în timp ce proporția mai mică a antidepresivelor poate indica rezerve legate de efectele lor secundare sau de întârzierea debutului efectului terapeutic.

Clase de medicamente psihotrope	**Frecvență**		**Procent**	
	Nu	**Da**	**Nu**	**Da**
Antidepresive	*45*	*15*	*75,00*	*25,00*
Antipsihotice	*57*	*3*	*95,00*	*5,00*
Benzodiazepine	*36*	*24*	*60,00*	*40,00*
Stabilizatoare de dispoziție	*45*	*15*	*75,00*	*25,00*
Hipnotice	*44*	*16*	*73,30*	*26,70*

Tabel nr. 14 - Date statistice descriptive privind clasele de tratament farmacologic psihotrop utilizate în studiu.

Analiza detaliată a utilizării diferitelor medicamente psihotrope în cadrul studiului nostru oferă o perspectivă cuprinzătoare asupra tendințelor de prescriere Depakine Chrono a fost medicamentul cel mai frecvent utilizat, aproximativ o treime din pacienți primind această medicație (23,33%). Următoarele ca și frecvența de utilizare au fost Imovane (16,66%) și Anxiar (15%), sugerând o predilecție pentru medicamente care acționează rapid în ameliorarea simptomelor acute. Sertralina și escitalopramul, ambele antidepresive, au fost prescrise într-un procent mai mic din pacienți (10% respectiv 1,7%), ceea ce poate reflecta o reticența în utilizarea antidepresivelor în tratamentul inițial sau o abordare mai prudentă a managementului pe termen lung a tulburărilor de adaptare *(Tabel nr. 15)*.

Medicamente psihotrope	**Frecvență**		**Procent**	
	Nu	**Da**	**Nu**	**Da**
Alprazolam	47	13	78,30	21,70
Depakine chrono	46	14	76,70	23,30
Anxiar	51	9	85,00	15,00
Venlafaxină	60	-	100,00	-
Sertalină	54	6	90,00	10,00
Paroxetină	59	1	98,30	1,70
Escitalopram	54	6	90,00	10,00
Duloxetină	59	1	98,30	1,70
Rivortil	59	1	98,30	1,70
Gabagapentină	59	1	98,30	1,70
Quetiapină	57	3	95,00	5,00
Zolpidem	59	1	98,30	1,70
Gerodorm	55	5	91,70	8,30
Imovane	50	10	83,30	16,70
Trittico	59	1	98,30	1,70
Diazepam	59	1	98,30	1,70

Tabel nr. 15 - Date statistice descriptive privind medicamentele psihotrope utilizate în studiu.

Medicația asociată afecțiunilor somatice comorbide

Cercetarea a dezvăluit că doar 28,33% dintre participanți au avut medicație asociată pentru gestionarea afecțiunilor somatice comorbide *(Tabelul nr. 16)*. Analiza specifică a tipurilor de medicamente asociate utilizate indică o utilizare sporadică și foarte selectivă, cu majoritatea medicamentelor administrate unui singur pacient (1,70%), cu excepția Betaloc si Duspatalin care au fost folosite de trei subiecți (5%) si respectiv de doi subiecți (3,3%) *(Tabelul nr. 17)*. Această distribuire reflectă o îngrijire personalizată, în care deciziile de prescriere sunt probabil ghidate de necesitățile individuale și de profilul unic al fiecărui pacient.

Medicație asociată			
		Frecvență	**Procent**
Valid	Nu	43	71,67
	Da	17	28,33
	Total	60	100,00

Tabel nr. 16 - Date statistice descriptive privind medicația asociată afecțiunilor comorbide.

Observațiile subliniază complexitatea gestionării pacienților cu afecțiuni psihiatrice în contextul comorbidităților somatice. Cercetarea sugerează ca este esențial, ca tratamentul farmacologic psihotrop să fie prescris cu prudentă la pacienții cu comorbidități somatice asociate, pentru a evita interacțiunile medicamentoase potențial dăunătoare. Mai multe cercetări sunt necesare pentru a înțelege mai bine interacțiunile dintre medicația psihotropă și cea prescrisă afecțiunilor somatice, pentru a îmbunătății și mai mult calitatea îngrijirii pacienților.

Date statistice	**Frecvență**		**Procent**	
	Nu	**Da**	**Nu**	**Da**
Indapamid	59	1	98,30	1,70
Prestarium	59	1	98,30	1,70
Ventolin	59	1	98,30	1,70
Pronoran	59	1	98,30	1,70
Interferon	59	1	98,30	1,70
Insulina	58	2	96,70	3,30
Prestarium	59	1	98,30	1,70
Furosemid	59	1	98,30	1,70
Spironolactona	59	1	98,30	1,70
Carvedilol	59	1	98,30	1,70
Aspenter	58	2	96,70	3,30
Isoprinosine	59	1	98,30	1,70
Preductal	59	1	98,30	1,70
Atacand	58	2	96,70	3,30
Clopidogrel	59	1	98,30	1,70
Rosuvastatina	58	2	96,70	3,30
Controloc	59	1	98,30	1,70
Micardis plus	59	1	98,30	1,70
Betalok	57	3	95,00	5,00
Duspatalin	59	1	98,30	1,70
Detralex	58	2	96,70	3,30
Debridat	59	1	98,30	1,70
Seleniu	59	1	98,30	1,70
Eutirox	57	3	95,00	5,00
Tertensiv	59	1	98,30	1,70
Karrisa	59	1	98,30	1,70
Norvasc	59	1	98,30	1,70
Tenaxum	59	1	98,30	1,70
Vessel due	59	1	98,30	1,70
Noliprel	59	1	98,30	1,70
Corlentor	59	1	98,30	1,70

Tabel nr. 17 - Date statistice descriptive privind medicamentele asociate afecțiunilor comorbide.

Comorbidități asociate

Cercetarea 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 (Tabelul nr. 18). Printre comorbiditățile identificate hipertensiunea arterială și diabetul s-au dovedit a fi cele mai frecvente, cu incidențe de 15% și, respectiv 6,7%. Pe de altă parte afecțiuni precum sindromul vertiginos și boala Parkinson au fost raportate într-o proporție de 1,7% fiecare (Tabelul nr. 19).

Comorbidități asociate			
		Frecvență	**Procent**
Valid	Nu	32	53,30
	Da	28	46,70
	Total	60	100,00

Tabel nr. 18 - Date statistice privind repartiția pe subiecți a comorbidităților asociate.

Aceste rezultate subliniază importanța evaluării atente a comorbidităților în managementul tulburării de adaptare, având în vedere impactul lor potențial asupra evoluției și tratamentului acesteia. Deși afecțiuni precum boala Parkinson, anemia, boala cardiacă ischemică sunt mai puțin frecvente, prezența lor indică o diversitate a stărilor de sănătate concomitente care trebuie luate în considerare în abordările terapeutice.

Afecțiune medicală comorbidă	**Frecvență**		**Procent**	
	Nu	**Da**	**Nu**	**Da**
Tumora gravis renala	59	1	98,30	1,70
Hepatita cu virus C	59	1	98,30	1,70
Tiroidectomie	59	1	98,30	1,70
Ovare polichistice	59	1	98,30	1,70
Infecție cu papilomavirusul uman (HPV)	59	1	98,30	1,70
Dislipidemie	57	3	95,00	5,00
Tumora maligna renala	59	1	98,30	1,70
Metastaze pulmonare	59	1	98,30	1,70
Anemie	59	1	98,30	1,70
Obezitate	58	2	96,70	3,30
Gastrita	57	3	95,00	5,00
Diabet	56	4	93,30	6,70
Hipertensiune arterială	51	9	85,00	15,00
Boală cardiacă ischemică	59	1	98,30	1,70
Hipotiroidism	58	2	96,70	3,30
Tiroidita autoimuna	57	3	95,00	5,00
Migrena Cronica	59	1	98,30	1,70
Hernie de disc lombara	59	1	98,30	1,70
Angina pectorala	59	1	98,30	1,70
Astm	58	2	96,70	3,30
Sindrom vertiginos	59	1	98,30	1,70
Boala Parkinson	59	1	98,30	1,70

Tabel nr. 19 - Date statistice privind tipul de afecțiune și incidența acesteia în lotul de studiu.

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 *(Tabelul nr. 20)*.

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 *(Tabelul nr. 21)*.

Perechi de eșantioane				
		Medie	**N**	**Deviație Standard**
Perechea 1	Scor HDRS Ziua 1	18,67	60	6,36
	Scor HDRS Ziua 30	9,35	60	5,27
Perechea 2	Scor HAM-A Ziua1	23,02	60	5,02
	Scor HAM-A Ziua30	11,28	60	5,36

Tabel nr. 20 - Analiză comparativă a scorurilor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30.

Statistică test[a]		
	Scor HDRS Ziua 30 Scor HDRS Ziua 1	**Scor HAM-A Ziua30 Scor HAM-A Ziua1**
Z	-6,676[b]	-6,722[b]
Semnificație asimptomatică (bilaterală)	,000	,000
a. Testul rangurilor semnate Wilcoxon		
b. Bazat pe ranguri pozitive		

Tabel nr. 21 - Testul Wilcoxon pentru scorurile HDRS și HAM-A.

Eșantionul studiat a fost împărțit în trei grupuri: un grup de persoane care au beneficiat doar de tratament farmacologic psihotrop (n=30), un grup care a beneficiat doar de tratament cu stimulare magnetică transcraniană repetitivă (n=20) și un grup (n=10) care a beneficiat atât de tratament cu stimulare magnetică transcraniană repetitivă cât și de tratament farmacologic psihotrop *(Tabelul nr. 22)*.

Grupuri de studiu			
		Frecvență	**Procent**
Valid	rTMS	20	33,30
	rTMS + Tratament farmacologic psihotrop	10	16,70
	Tratament farmacologic psihotrop	30	50,00
	Total	60	100,00

Tabel nr. 22 - Repartiția pacienților pe grupuri de studiu.

Analiza statistică a comparat evoluția scorurilor HDRS și HAM-A pentru fiecare din cele trei grupuri. Scăderea scorurilor HDRS și HAM-A a fost semnificativă statistic pentru toate cele trei grupuri, mai precis în cazul grupului care a beneficiat doar de tratament cu rTMS, a grupului care a beneficiat concomitent de tratament rTMS și tratament farmacologic psihotrop și a grupului care a beneficiat doar de tratament farmacologic psihotrop *(Tabelul nr. 23).* Evoluția scorurilor pe scalele HDRS și HAM-A indică o ameliorare semnificativă a simptomelor depresive și anxioase la pacienții care au beneficiat de tratament cu rTMS, cu sau fără tratament farmacologic psihotrop adițional.

Perechi de eșantioane statistice					
Grupuri de studiu			**Medie**	**N**	**Deviație Standard**
rTMS	Perechea 1	Scor HDRS Ziua 1	17,60	20	6,142
		Scor HDRS Ziua 30	6,75	20	3,552
	Perechea 2	Scor HAM-A Ziua1	21,90	20	5,418
		Scor HAM-A Ziua30	10,50	20	5,094
Perechi de eșantioane statistice					
Grupuri de studiu			**Medie**	**N**	**Deviație Standard**
rTMS + tratament farmacologic psihotrop	Perechea 1	Scor HDRS Ziua 1	20,80	10	7,757
		Scor HDRS Ziua 30	11,70	10	5,579
	Perechea 2	Scor HAM-A Ziua1	23,60	10	6,720
		Scor HAM-A Ziua30	11,20	10	5,692
Tratament farmacologic psihotrop	Perechea 1	Scor HDRS Ziua 1	18,67	30	6,065
		Scor HDRS Ziua 30	10,30	30	5,584
	Perechea 2	Scor HAM-A Ziua1	23,57	30	4,099
		Scor HAM-A Ziua30	11,83	30	5,540

Tabel nr. 23 - Analiză comparativă în funcție de grupul de studiu a scorurilor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30.

Statistică test[a]			
Grupuri de studiu		**Scor HDRS Ziua 30 Scor HDRS Ziua 1**	**Scor HAM-A Ziua30 Scor HAM-A Ziua1**
rTMS	Z	-3,924[b]	-3,927[b]
	Semnificație asimptomatică (bilaterală)	,000	,000
rTMS + tratament farmacologic psihotrop	Z	-2,809[b]	-2,805[b]
	Semnificație asimptomatică (bilaterală))	,005	,005
Tratament farmacologic psihotrop	Z	-4,686[b]	-4,734[b]
	Semnificație asimptomatică (bilaterală)	,000	,000
a. Testul rangurilor semnate Wilcoxon			
b. Bazat pe ranguri pozitive			

Tabel nr. 24 - Testul Wilcoxon pentru scorurile HDRS și HAM-A în grupurile de studiu.

Scăderea semnificativă a scorurilor de pe HDRS și HAM-A sugerează ca rTMS este o intervenție eficientă pentru acest tip de simptomatologie. Datorită faptului că grupurile ce au primit tratament farmacologic psihotrop și grupurile ce au primit tratament combinat (rTMS și medicație psihotropă) au prezentat îmbunătățiri ale simptomatologiei, ar putea indica o potențială sinergie între tratamentele farmacologice și rTMS.

Având în vedere rezultatele obținute, cercetarea evidențiază faptul ca rTMS poate fi considerat ca opțiune terapeutică în tratamentul tulburării de adaptare, în special în cazurile în care tratamentul farmacologic nu este suficient, sau nu este tolerat datorită efectelor secundare sau al interacțiunilor medicamentoase. Pentru a putea crea politici de sănătate publică care sa includă rTMS ca și opțiune terapeutică în practica clinică standard, este nevoie de mai multe studii în ceea ce privește accesibilitatea și cost eficiența terapiei rTMS comparativ cu metodele convenționale de tratament.

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 *(Tabelul nr. 25)*.

Rezultate studiu		Răspuns clinic		Remisiune	
		Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
Valid	Nu	24	40,00	45	75,00
	Da	36	60,00	15	25,00
	Total	60	100,00	60	100,00

Tabel nr. 25 - Răspunsul clinic și remisiunea în eșantionul de studiu.

Remisia completă a simptomatologiei depresive a fost definită prin obținerea unui scor pe scala HDRS între 0 și 7 în ziua 30. Remisia parțială a fost definită prin obținerea unui scor pe scala HDRS cuprins între 8 și 20.

Cercetarea a explorat modul în care se diferențiază tipul de remisie în funcție de grupul din care fac parte persoanele participante la studiu. Pentru aceasta am utilizat testul chi-pătrat, pentru calcularea căruia am pornit de la următoarele ipoteze (Tabel nr. 27):

- Ipoteza H0=Nu există o asociere semnificativă statistic între cele două variabile
- Ipoteza H1=Există o asociere semnificativă statistic între cele două variabile

Se constată prezența unei asocieri semnificative între cele două variabile. Mai precis, se observă o pondere foarte ridicată a remisiilor complete (80%) în cazul grupului care a beneficiat doar de rTMS comparativ cu celelalte grupuri unde ponderea remisiilor complete a fost semnificativ mai redusă: 40% în cazul grupului care a beneficiat doar de medicație și 20% în cazul grupului care a beneficiat concomitent de rTMS și medicație (Tabel nr. 26).

Grupuri * Îmbunătățire HDRS Crosstabulare						
			Îmbunătățire HDRS			Total
			Remisie completă	Remisie parțială	Fără remisie	
Grupuri	rTMS	Număr	16	4	0	20
		%	80,00%	20,00%	0,00%	100,00%
	rTMS + tratament farmacologic psihotrop	Număr	2	8	0	10
		%	20,00%	80,00%	0,00%	100,00%
	Tratament farmacologic psihotrop	Număr	12	16	2	30
		%	40,00%	53,30%	6,70%	100,00%
Total		Număr	30	28	2	60
		%	50,00%	46,70%	3,30%	100,00%

Tabel nr. 26 - Îmbunătățirea scorului HDRS în funcție de grupul de studiu.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	Grade de libertate	Semnificație asimptomatică (bilaterală)
Chi-Pătrat Pearson	13,714	4	,008
Cramer's V	,338		,008
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 27 - Testul Chi-Pătrat asocierea între tipul de răspuns la tratament și grupul de studiu.

Asocierea dintre variabilele demografice și răspunsul clinic

Nu se constată o asociere semnificativă între sexul subiecților și răspunsul clinic (χ^2=0,104; df=1; p=0,747). Putem afirma că, indiferent de sex, răspunsul clinic a fost asemănător *(Tabelul nr. 28; Tabelul nr. 29)*

Sexul * Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic		**Total**
			Nu	**Da**	
Sexul	Masculin	Număr	9	15	24
		%	37,50%	62,50%	100,00%
	Feminin	Count	15	21	36
		%	41,70%	58,30%	100,00%
Total		Count	24	36	60
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 28 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de sex.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,104	1	,747
Cramer's V	,042		,747
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 29 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre sex și răspunsul clinic.

Nici între mediul de viață și răspunsul clinic nu s-a putut stabili o relație semnificativă statistic (χ^2=0,087; df=1; p=0,768) *(Tabelul nr. 30; Tabelul nr. 31).*

Mediul * Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic		**Total**
			Nu	**Da**	
Mediul de viață	Rural	Număr	4	5	9
		%	44,40%	55,60%	100,00%
	Urban	Număr	20	31	51
		%	39,20%	60,80%	100,00%
Total		Număr	24	36	60
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 30 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție mediul de proveniență.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,087	1	,768
Cramer's V	,038		,768
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 31 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre mediul de viață și răspunsul clinic.

Între starea civilă și răspunsul clinic nu s-a putut stabili o asociere semnificativă statistic (χ^2=4,455; df=4; p=0,348) *(Tabelul nr. 32; Tabelul nr. 33).*

Starea civilă * Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic		**Total**
			Nu	**Da**	
Starea civilă	căsătorit	Număr	10	15	25
		%	40,00%	60,00%	100,00%
	singur	Număr	10	8	18
		%	55,60%	44,40%	100,00%
	divorțat	Număr	1	3	4
		%	25,00%	75,00%	100,00%
	văduv	Număr	1	1	2
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	relație consensuală	Număr	2	9	11
		%	18,20%	81,80%	100,00%
Total		Număr	24	36	60
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 32 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de starea civilă.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	4,455	4	,348
Cramer's V	,272		,348
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 33 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre starea civilă și răspunsul clinic.

Rezultatele analizei statistice au arătat că nu există o asociere semnificativă statistic nici între nivelul de educație și răspunsul clinic (χ^2=5,237; df=4; p=0,264) *(Tabelul nr. 34; Tabelul nr. 35)*.

Educația * Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic		Total
			Nu	Da	
Nivelul de educație	8 clase	Număr	0	1	1
		%	0,00%	100,00%	100,00%
	liceu	Număr	7	5	12
		%	58,30%	41,70%	100,00%
	școală profesională	Număr	2	1	3
		%	66,70%	33,30%	100,00%
	facultate	Număr	14	23	37
		%	37,80%	62,20%	100,00%
	master	Număr	1	6	7
		%	14,30%	85,70%	100,00%
Total		Număr	24	36	60
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 34 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de nivelul de educație.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	5,237	4	,264
Cramer's V	,295		,264
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 35 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre nivelul de educație și răspunsul clinic..

Ca și în cazul stării civile și educației, se constată lipsa unei asocieri semnificative și între statusul ocupațional și răspunsul clinic (χ^2=0,926; df=2; p=0,629) *(Tabelul nr. 36; Tabelul nr. 37)*.

Statusul ocupațional * Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic		**Total**
			Nu	**Da**	
Statusul ocupațional	salariat	Număr	17	28	45
		%	37,80%	62,20%	100,00%
	pensionar	Număr	3	2	5
		%	60,00%	40,00%	100,00%
	fără ocupație	Număr	4	6	10
		%	40,00%	60,00%	100,00%
Total		Număr	24	36	60
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 36 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de statusul ocupațional.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,926	2	,629
Cramer's V	,124		,629
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 37 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre statusul ocupațional și răspunsul clinic.

Între prezența factorilor de stres și răspunsul clinic nu există o asociere semnificativă statistic (χ^2=1,525; df=1; p=0,217) *(Tabelul nr. 38; Tabelul nr. 39)*.

Factor de stres * Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic		**Total**
			Nu	**Da**	
Factori de stres	Nu	Număr	1	0	1
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	Da	Număr	23	36	59
		%	39,00%	61,00%	100,00%
Total		Număr	24	36	60
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 38 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de factori de stres (stresori).

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	1,525	1	,217
Cramer's V	,159		,217
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 39 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre factorii de stres și răspunsul clinic.

Asocierea dintre variabilele demografice și remisiune

Se constată că relația dintre sex și remisiune nu este una semnificativă statistic (χ^2=1,481; df=1; p=0,224) *(Tabelul nr. 40; Tabelul nr. 41)*.

Sexul * Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Sexul	Masculin	Număr	16	8	24
		%	66,70%	33,30%	100,0%
	Feminin	Count	29	7	36
		%	80,60%	19,40%	100,0%
Total		Count	45	15	60
		%	75,00%	25,00%	100,0%

Tabel nr. 40 - Crostabulare a remisiuni în funcție de sex.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	1,481	1	,224
Cramer's V	,157		,224
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 41- Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre sex și remisiune.

În cazul relației dintre mediul de viață al respondenților și remisiune se constată lipsa unei asocieri semnificative statistic (χ^2=3,529; df=1, p=0,060), deși în cazul persoanelor din mediul urban se constată o pondere mai mare a remisiunilor decât în cazul persoanelor din mediul rural *(Tabelul nr. 42; Tabelul nr. 43)*.

Mediul * Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		**Total**
			Nu	**Da**	
Mediul	Rural	Număr	9	0	9
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	Urban	Număr	36	15	51
		%	70,60%	29,40%	100,00%
Total		Număr	45	15	60
		%	75,00%	25,00%	100,00%

Tabel nr. 42 - Crostabulare a remisiuni în funcție de mediul de viață.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	3,529	1	,060
Cramer's V	,243		,060
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 43- Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre mediul de viață și remisiune.

Rezultatul obținut în urma aplicării testului chi-pătrat ne arată, de asemenea, lipsa unei asocieri semnificative statistic (χ^2=2,952; df=4, p=0,566) între starea civilă și prezența remisiunii *(Tabelul nr. 44; Tabelul nr. 45)*.

Starea civilă * Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		**Total**
			Nu	**Da**	
Starea civilă	căsătorit	Număr	18	7	25
		%	72,00%	28,00%	100,00%
	singur	Număr	14	4	18
		%	77,80%	22,20%	100,00%
	divorțat	Număr	4	0	4
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	văduv	Număr	2	0	2
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	relație consensuală	Număr	7	4	11
		%	63,60%	36,40%	100,00%
Total		Număr	45	15	60
		%	75,00%	25,00%	100,00%

Tabel nr. 44 - Crostabulare a remisiuni în funcție de starea civilă.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	2,952	4	,566
Cramer's V	,222		,566
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 45- Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre starea civilă și remisiune

Testul Chi pătrat bivariat (χ^2) a indicat, de asemenea, absența unei asocieri semnificative între educație și prezența remisiunii (χ^2=2,711; df=6; p=0,607) *(Tabelul nr. 46; Tabelul nr. 47)*.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	2,711	4	,607
Cramer's V	,213		,607
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 46- Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre educație și remisiune.

Educația * Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Nivelul de educație	8 clase	Număr	1	0	1
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	liceu	Număr	11	1	12
		%	91,70%	8,30%	100,00%
	școală profesională	Număr	2	1	3
		%	66,70%	33,30%	100,00%
	facultate	Număr	26	11	37
		%	70,30%	29,70%	100,00%
	master	Număr	5	2	7
		%	71,40%	28,60%	100,00%
Total		Număr	45	15	60
		%	75,00%	25,00%	100,00%

Tabel nr. 47 - Crostabulare a remisiuni în funcție de educație.

Remisiunile nu se diferențiază semnificativ în funcție de statusul ocupațional al persoanelor participante la studiu (χ^2=2,163; df=2; p=0,339) *(Tabelul nr. 48; Tabelul nr. 49)*.

*Statusul ocupațional * Remisiune Crostabulare*					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Statusul ocupațional	salariat	Număr	32	13	45
		%	71,10%	28,90%	100,00%
	pensionar	Număr	5	0	5
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	fără ocupație	Număr	8	2	10
		%	80,00%	20,00%	100,00%
Total		Număr	45	15	60
		%	75,00%	25,00%	100,00%

Tabel nr. 48 - Crostabulare a remisiuni în funcție de statusul ocupațional.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	2,163	2	,339
Cramer's V	,190		,339
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 49 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre statusul ocupațional și remisiune.

În tabelul următor se pot observa ponderile remisiunilor în funcție de prezența factorilor de stres acuți sau cronici. Întrucât a existat o singură persoană care a declarat că nu a fost sub influența unui factor de stres acut, nu putem face o apreciere privind asocierea dintre prezența factorilor de stres și existența remisiunilor (χ^2=0,339; df=1; p=0,560) *(Tabelul nr. 50; Tabelul nr. 51).*

*Stresor * Remisiune Crostabulare*					
			Remisiune		**Total**
			Nu	**Da**	
Factor de stres	Nu	Număr	1	0	1
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	Da	Număr	44	15	59
		%	74,60%	25,40%	100,00%
Total		Număr	45	15	60
		%	75,00%	25,00%	100,00%

Tabel nr. 50 - Crostabulare a remisiuni în funcție de factorii de stres.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,339	1	,560
Cramer's V	,075		,560
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 51- Testul Chi-Pătrat asocierea statistică dintre factorii de stres și remisiune.

Factori predictivi în apariția răspunsului clinic pozitiv și a remisiuni.

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 beneficierii de tratament farmacologic și rTMS), a fost utilizată regresia logistică binominală.

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.**

În tabelul următor sunt prezentate rezultatele testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele. Rezultatele testului χ^2 ne permit respingerea ipotezei nule (H0:βi=0) și acceptarea ipotezei alternative *(Tabelul nr. 52)*.

Testul Omnibus al coeficienților modelului				
		Chi-pătrat	Grade de libertate (df)	Valoarea p (Sig.)
Pasul 1	Pas	8,804	2	,012
	Bloc	8,804	2	,012
	Model	8,804	2	,012

Tabel nr. 52- Rezultatul testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele.

Tabelul de mai jos evidențiază valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistica binara. Valorile p mai mici de 0,05 ne arată că doar o variabilă factorială a modelului de regresie este semnificativă din punct de vedere statistic, și influențează variabila dependentă – grupul creat pe baza beneficierii de tratament farmacologic și rTMS.

De asemenea, valorile testului Wald ne arată că parametrii de regresie βi sunt diferiți de zero. Ipoteza nulă este astfel respinsă. Nivelurile estimate ale coeficienților de regresie βi sunt

notate cu B, iar Exp (B) reprezintă „odds ratio” (OR) pentru fiecare variabila factorială. Odds ratio este estimarea „riscul” unui subiect de a o obține un răspuns clinic pozitiv, la o modificare cu o unitate a variabilelor factoriale. Astfel rezultă ecuația de regresie logistică: ln(odds**RC**)= 0 + 1,735*Grupuri(1) *(Tabelul nr. 53)*.

Variabilele din ecuație							
		B	**S.E.**	**Wald**	**df**	**Sig.**	**Exp(B)**
Pasul 1[a]	Grupuri			7,111	2	,029	
	Grupuri(1)	1,735	,725	5,726	1	,017	5,667
	Grupuri(2)	-,405	,742	,299	1	,585	,667
	Constant	,000	,365	,000	1	1,000	1,000
a. Variabila(le) introdusă(e) la pasul 1: Grupuri.							

Tabel nr. 53 - Valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistica binara.

Remisiunea

Și pentru prezicerea remisiunii au fost luate în calcul următoarele variabile predictori: vârsta, sexul, mediul de viață, starea civilă, educație, statusul ocupațional, prezența stresorilor, scorul HDRS inițial, scorul HAM-A și grupul de care aparține subiectul (creat pe baza beneficierii de medicație și rTMS).

Folosind modelul Wald al eliminării regresive, au fost analizate caracteristicile ce diferențiază persoanele care pot obține o remisiune a bolii de cele care nu o obțin. **Modelul final de regresie indică faptul că persoanele care beneficiază doar de medicație și cu un scor HAM-A redus manifestă o probabilitate mai mare de a obține remisiunea bolii** *(Tabelul nr. 54).*

Testul Omnibus al coeficienților modelului				
		Chi-pătrat	Grade de libertate (df)	Valoarea p (Sig.)
Pasul 1	Pas	14,763	1	,000
	Bloc	14,763	1	,000
	Model	14,763	1	,000

Tabel nr. 54- Rezultatul testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele.

Tabelul de mai jos prezinta valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistica binara. Valorile Sig. mai mici de 0,05 ne arată că doar o variabilă factorială a modelului de regresie este semnificativă din punct de vedere statistic, și influențează variabila dependentă – scorul inițial HAM-A.

De asemenea, valorile testului Wald ne arată că parametrii de regresie βi sunt diferiți de zero. Ipoteza nulă este astfel respinsă. Nivelurile estimate ale coeficienților de regresie βi sunt notate cu B, iar Exp (B) reprezintă „odds ratio” (OR) pentru fiecare variabila factorială. Odds ratio este estimarea „riscul” unui subiect de a o obține remisiunea bolii, la o modificare cu o unitate a variabilelor factoriale. Vom avea deci ecuația de regresie logistică: ln(odds***R***)= 4,343 - 0,249*Scor HAM-A ziua 1 *(Tabelul nr. 55)*.

Variabilele din ecuație							
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Pasul 1[a]	Scor HAM-A Ziua1	-,249	,075	10,919	1	,001	,779
	Constant	4,343	1,625	7,147	1	,008	76,947
a. Variabila(le) introdusă(e) la pasul: Scor HAM-A Ziua1.							

Tabel nr. 55 - Valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistică binară.

Relația dintre datele demografice și opțiunea de a apela la tratamentul prin rTMS

În tabelul următor se pot observa ponderile persoanelor care au beneficiat de stimulare magnetică transcraniană în funcție de sexul acestora. Diferența între sexe nu este una semnificativă statistic (p=0,598), ambele sexe optând în aceeași măsură pentru efectuarea stimulării *(Tabelul nr. 56; Tabelul nr. 57).*

Sexul * Stimulare Tabel Încrucișat					
			Stimulare TMS		**Total**
			Nu	**Da**	
Sexul	Masculin	Număr	13	11	24
		%	54,20%	45,80%	100,00%
	Feminin	Număr	17	19	36
		%	47,20%	52,80%	100,00%
Total		Număr	30	30	60
		%	50,00%	50,00%	100,00%

Tabel nr. 56 - Ponderile persoanelor care au beneficiat de rTMS în funcție de sexul acestora.

Testul Chi-Patrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,278	1	,598
Cramer's V	,068		,598
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 57 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între sex și preferința de a opta pentru rTMS.

Cercetarea a explorat modul în care se diferențiază opțiunea pentru stimulare rTMS și în funcție de mediul de viață 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%). Diferența dintre cele două medii de viață este una semnificativă statistic (p=0,011) *(Tabelul nr. 58; Tabelul nr. 59).*

Mediul de viată * Stimulare Tabel Încrucișat					
			Stimulare rTMS		**Total**
			Nu	**Da**	
Mediul	Rural	Număr	8	1	9
		%	88,90%	11,10%	100,00%
	Urban	Număr	22	29	51
		%	43,10%	56,90%	100,00%
Total		Număr	30	30	60
		%	50,00%	50,00%	100,00%

Tabel nr. 58 - Ponderile persoanelor care optează pentru rTMS în funcție de mediul de proveniență.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	6,405	1	,011
Cramer's V	,327		,011
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 59 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între mediu de proveniență și preferința de a opta pentru rTMS.

Opțiunea pacienților pentru stimulare magnetică nu se diferențiază semnificativ în funcție de starea civilă a acestora (χ^2=5,400; df=4; p = 0,249) *(Tabelul nr. 60; Tabelul nr. 61)*.

Starea civilă * Stimulare Tabel Încrucișat					
			Stimulare rTMS		**Total**
			Nu	**Da**	
Starea civilă	căsătorit	Număr	11	14	25
		%	44,00%	56,00%	100,00%
	singur	Număr	10	8	18
		%	55,60%	44,40%	100,00%
	divorțat	Număr	4	0	4
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	văduv	Număr	1	1	2
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	relație consensuală	Număr	4	7	11
		%	36,40%	63,60%	100,00%
Total		Număr	30	30	60
		%	50,00%	50,00%	100,00%

Tabel nr. 60 - Ponderile persoanelor care optează pentru rTMS în funcție de starea civilă.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	5,400	4	,249
Cramer's V	,300		,249
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 61 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între starea civilă și preferința de a opta pentru rTMS.

Se constată lipsa unei asocieri semnificative statistic între educație și opțiunea pentru efectuarea stimulării magnetice trancraniene repetitive (χ^2=7,295; df=4; p=0,121) *(Tabelul nr. 62; Tabelul nr. 63).*

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	7,295	4	,121
Cramer's V	,349		,121
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 62 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între nivelul de educație și preferința de a opta pentru rTMS.

*Nivelul de educație * Stimulare Tabel Încrucișat*					
			Stimulare rTMS		Total
			Nu	Da	
Nivelul de educație	8 clase	Număr	1	0	1
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	liceu	Număr	8	4	12
		%	66,70%	33,30%	100,00%
	școală profesională	Număr	3	0	3
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	facultate	Număr	16	21	37
		%	43,20%	56,80%	100,00%
	master	Număr	2	5	7
		%	28,60%	71,40%	100,00%
Total		Număr	30	30	60
		%	50,00%	50,00%	100,00%

Tabel nr. 63 - Ponderile persoanelor care optează pentru rTMS în funcție de nivelul de educație.

Pentru a testa asocierea dintre opțiunea pentru efectuarea stimulării magnetice și statusul ocupațional, am utilizat tot testul chi-pătrat. Rezultatul testului a indicat lipsa unei asocieri semnificative între opțiunea pentru efectuarea rTMS și statusul ocupațional ($\chi 2=0,800$; df=2, p=0,670). Indiferent de statusul ocupațional, opțiunea pentru efectuarea stimulării magnetice a fost similară *(Tabelul nr. 64; Tabelul nr. 65).*

*Statusul ocupațional * Stimulare Tabel Încrucișat*					
			Stimulare rTMS		**Total**
			Nu	**Da**	
Statusul ocupațional	salariat	Număr	21	24	45
		%	46,70%	53,30%	100,00%
	pensionar	Count	3	2	5
		%	60,00%	40,00%	100,00%
	fără ocupație	Count	6	4	10
		%	60,00%	40,00%	100,00%
Total		Count	30	30	60
		%	50,00%	50,00%	100,00%

Tabel nr. 64 - Ponderile persoanelor care optează pentru rTMS în funcție de statusul ocupațional.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,800	2	,670
Cramer's V	,115		,670
Număr de Cazuri Valide	60		

Tabel nr. 65 - Testul Chi-Pătrat asocierea statistică între statusul ocupațional și preferința de a opta pentru rTMS.

Reacții adverse întâlnite pe parcursul studiului la diferitele tipuri de intervenții

Pe parcursul studiul participanții nu au manifestat reacții adverse serioase la diferitele tipuri de tratamente utilizate în studiu. În urma aplicării tratamentului cu rTMS, patru pacienți au prezentat durere la nivelul locului de stimulare pe parcursul ședințelor și doi pacienți au prezentat amețeli tranzitorii imediat după terminarea tratamentului. În ceea ce privește

medicația antidepresivă trei pacienți au manifestat reacții adverse gastrointestinale, și șase pacienți au semnalat senzație de sedare, provenită în urma administrării de benzodiazepine.

Rezultatele generale principale ale cercetării noastre sunt centralizate mai jos (Tabelul nr. 66).

	Total (n=60)	**Tratament**			**Răspuns clinic – da (n=36)**	**Remisiune – da (n=30)**
		Tratament rTMS (n=20)	Tratament rTMS + Tratament farmacologic psihtrop (n=10)	Tratament farmacologic psihotrop (n=30)		
Vârsta						
-Medie (SD)	40,07(13,88)	38,30(10,87)	42,10(16,43)	40,57(15,07)	40,08(13,17)	39,97(11,50)
-Medie -(Q1; Q3)	35,50 (30,00;49,75)	35,00 (29,25;49,75)	32,50 (29,75;57,25)	37,00 (30,50;49,75)	36,50 (29,00;51,75)	38,00 (29,75;50,25)
Sex						
-bărbați, n(%)	24 (40,00%)	5 (25,00%)	6 (60,00%)	13 (43,30%)	15 (41,70%)	13 (43,30%)
-femei, n(%)	36 (60,00%)	15 (75,00%)	4 (40,00%)	17 (56,70%)	21 (58,30%)	17 (56,70%)
Mediul de proveniență						
-rural, n(%)	9 (15,05)	1 (5,00%)	0 (0,00%)	5 (26,70%)	5 (13,90%)	3 (10,00%)
-urban, n(%)	51 (85,00%)	19 (95,00%)	10(100,00%)	22 (73,30%)	31 (86,10%)	27 (90,00%)
Starea civilă						
-căsătorit, n(%)	25 (41,70%)	9 (45,00%)	5 (50,00%)	11 (36,70%)	15 (41,70%)	16 (53,30%)
-singur, n(%)	18 (30,00%)	4 (20,00%)	4 (40,00%)	10 (33,30%)	8 (22,20%)	7 (23,30%)
-divorțat, n(%)	4 (6,70%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (13,30%)	3 (8,30%)	1 (3,30%)
-văduv n(%)	2 (3,30%)	1 (5,00%)	0 (0,00%)	1 (3,30%)	1 (2,80%)	0 (0,00%)
-relație consen-suală, n(%)	11 (18,30%)	6 (30,00%)	1 (10,00%)	4 (13,30%)	9 (25,00%)	6 (20,00%)
Nivelul de educație						
-8 clase, n(%)	1 (1,70%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,30%)	1 (2,80%)	0 (0,0%)
-liceu, n(%)	12 (20,00%)	2 (10,00%)	2 (20,00%)	8 (26,70%)	5 (13,90%)	2 (6,7%)
-școală profe-sională, n(%)	3 (5,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (10,00%)	1 (2,80%)	1 (3,3%)
-facultate, n(%)	37 (61,70%)	15 (75,00%)	6 (60,00%)	16 (53,30%)	23 (63,90%)	24 (80,0%)
-master, n(%)	7 (11,70%)	3 (15,00%)	2 (20,00%)	2 (6,70%)	6 (16,70%)	3 (10,0%)
Status ocupațional						
-salariat, n(%)	45 (75,0%)	17 (85,0%)	7 (70,0%)	21 (70,0%)	28 (77,80%)	27 (90,00%)
-pensionar, n(%)	5 (8,3%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)	3 (10,0%)	2 (5,60%)	0 (0,00%)
-fără ocupație, n(%)	10 (16,7%)	3 (15,0%)	1 (10,0%)	6 (20,0%)	6 (16,75%)	3 (10,00%)
HDRS						
Ziua 1, -medie (SD)	18,67(6,37)	17,60 (6,14)	20,80(7,57)	18,678(6,06)	18,33(5,53)	15,40 (5,16)
-mediană -(Q1; Q3)	18,50 (14,00;23,00)	18,00 (11,25;22,00)	19,00 (15,00;27,50);	19,00 (14,00;23,00)	18,50 (15,00;22,75)	15,00 (10,00;20,00)
Ziua 30, -medie (SD)	9,35 (5,27)	6,75 (3,55)	11,70 (5,58)	10,30 (5,58)	6,50 (2,24)	5,50 (1,23)
-mediană -(Q1; Q3)	7,50 (6,00;11,00)	6,00 (5,25;6,00)	11,00 (7,75;18,25)	8,50 (6,00;13,25)	6,00 (6,00;8,00)	6,00 (5,00;6,00)

HAM-A						
Ziua 1, -medie (SD)	23,02 (5,02)	21,90 (5,42)	23,60 (6,72)	23,57 (4,10)	23,08 (5,12)	22,60 (5,79)
-mediană (Q1; Q3)	23,50 (19,25;27,75)	22,50 (18,00;27,00)	27,00 (20,00;28,25)	23,50 (20,00;28,00)	23,50 (19,2528,00)	23,50 (18,00;28,00)
Ziua 30, medie (SD)	11,28 (5,36)	10,50 (5,09)	11,20 (5,69)	11,83 (5,54)	9,42 (4,42)	9,63 (4,97)
-mediană (Q1; Q3)	10,00 (7,25; 15,00)	10,00 (5,25; 15,00)	10,00 (9,00; 15,50)	10,00 (8,00; 15,25)	9,50 (6,00; 13,75)	9,50 (6,00; 14,25)
Factori de stres						
-Cronici, n(%)	1 (1,70%)	0 (0,00%)	1 (10,05)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
-Acuți, n(%)	59 (98,30%)	20 (100,00%)	9 (90,00%)	30 (100,00%)	36 (100,00%)	30 (100,00%)
rTMS (stimulare)						
-Nu, n(%)	30 (50,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	30 (100,00%)	15 (41,70%)	12 (40,00%)
-Da, n(%)	30 (50,00%)	20(100,00%)	10 (100,00%)	0 (0,00%)	21 (58,30%)	18 (60,00%)
MT%						
-medie (SD)	19,93(21,38)	41,55(11,75)	36,50 (6,15)	0,00 (0,00)	23,92 (22,34)	24,47 (22,34)
-mediană (Q1; Q3)	11,00 (0,00; 37,00)	38,50 (33,50;53,75)	36,00 (30; 40,00)	0,00 (0,00; 0,00)	30,00 (0,00; 40,00)	30,00 (0,00; 40,00)
Medicație asociată afecțiunilor somatice						
-Nu, n(%)	43 (71,70%)	15 (75,00%)	9 (90,00%)	19 (63,30%)	27 (75,050)	24 (80,00%)
-Da, n(%)	17 (28,30%)	5 (25,00%)	1 (10,00%)	11 (36,70%)	9 (25,00%)	6 (20,00%)
Comorbidități asociate						
-Nu, n(%)	32 (53,30%)	13 (65,00%)	5 (50,00%)	14 (46,70%)	20 (55,60%)	19 (63,30%)
-Da, n(%)	28 (46,70%)	7 (35,00%)	5 (50,00%)	16 (53,30%)	16 (44,40%)	11 (36,70%)
Tratament farmacologic psihotrop						
-Nu, n(%)	20 (33,30%)	20 (100,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	17 (47,20%)	16 (53,30%)
-Da, n(%)	40 (66,70%)	0 (0,00%)	10 (100,00%)	30 (100,00%)	19 (52,80%)	14 (46,70%)
Antidepresive						
-Nu, n(%)	45 (75,00%)	20 (100,00%)	9 (90,00%)	16 (53,30%)	23 (63,90%)	22 (73,30%)
-Da, n(%)	15 (25,00%)	0 (0,00%)	1 (10,10%)	14 (46,70%)	13 (36,10%)	8 (26,70%)
Antipsihotice						
-Nu, n(%)	57 (95,00%)	20 (100,00%)	9 (90,00%)	28 (93,30%)	35 (97,20%)	29 (96,70%)
-Da, n(%)	3 (5,00%)	0 (0,00%)	1 (10,00%)	2 (6,70%)	1 (2,80%)	1 (3,30%)
Benzodiazepine						
-Nu, n(%)	36 (60,00%)	20 (100,00%)	5 (50,00%)	11 (36,70%)	26 (72,20%)	21 (70,00%)
-Da, n(%)	24 (40,00%)	0 (0,00%)	5 (50,00%)	19 (63,30%)	10 (27,80%)	9 (30,00%)
Stabilizatoare de dispoziție						
-Nu, n(%)	45 (75,00%)	20 (100,00%)	7 (70,00%)	18 (60,00%)	29 (80,60%)	25 (83,30%)
-Da, n(%)	15 (25,00%)	0 (0,00%)	3 (30,00%)	12 (40,00%)	7 (19,40%)	5 (16,70%)
Hipnotice						
-Nu, n(%)	44 (73,30%)	20 (100,00%)	6 (60,00%)	18 (60,00%)	30 (83,30%)	24 (80,00%)
-Da, n(%)	16 (26,70%)	0 (0,00%)	4 (40,00%)	12 (40,00%)	6 (16,70%)	6 (20,00%)

Tabel nr. 66 - Profile socio-demografice, scoruri la scalele HDRS, HAM-A, date tratament TMS, date tratament medicamentos, răspuns clinic și remisie în ziua 1 și ziua 30 în cele trei grupuri de studiu.

2.3.5 Discuții: interpretarea rezultatelor și implicații pentru practică

Studiul de cercetare a inclus 60 de participanți ce au fost împărțiți pe grupuri și tratați conform metodologiei. Rezultatele studiului arată ca 60% din numărul total de participanți a obținut un răspuns clinic pozitiv în urma intervențiilor diferite aplicate conform grupului de studiu, iar 25% dintre pacienți au obținut remisia afecțiunii. 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 remisiilor complete a fost semnificativ mai redusă, 40% în grupul care a beneficiat doar de tratament farmacologic psihotrop și 20% în grupul care a beneficiat de rTMS și medicație psihotropă. Ponderea eficacității rTMS din studiul nostru de cercetare este mai mare, decât cea prezentă în literatura de specialitate și ghidurile internaționale pentru tulburările legate de stres (Lefaucheur et al., 2014, 2020).

În ceea ce privește evoluția severității simptomatologiei pe scalele HDRS, HAM-A în cele trei grupuri de studiu, 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. Demonstrând astfel eficacitatea, atât a terapiei cu rTMS, cât și a medicației psihotrope în reducerea severității simptomatologiei anxioase și depresive (Lefaucheur et al., 2020; Osuch et al., 2009).

Siguranța și tolerabilitatea terapiei cu rTMS este susținută de incidența mică a efectelor adverse survenite în urma sesiunilor de stimulare magnetică pe parcursul studiului. Astfel rezultatele studiului nostru sunt în conformitate cu cele descrise în literatura de specialitate din domeniu (O'Reardon et al., 2007; Rossi et al., 2021; Slotema et al., 2011).

Având în vedere că vârsta medie a pacienților din eșantionul de studiu este de 40,07 ani, nu putem afirma că vârsta acestora ar putea reprezenta un factor de risc în apariția tulburării de adaptare așa cum este el descris în literatura de specialitate (Despland et al., 1995; Yaseen, 2017)

Se observă o predominanță a sexului feminin în rândul participanților la studiu (60%, n=36), la fel cum putem observa și studiile din literatură că sexul feminin este un factor de risc major în apariția afecțiuni psihiatrice (Seedat et al., 2009).

Majoritatea participanților provin din mediul urban (85%, n=51), astfel se confirma datele din literatura de specialitate în care se menționează faptul că pacienții din mediul urban prezintă un risc mai mare de a dezvolta tulburare de adaptare, comparativ cu cei din mediul *urban* (Yaseen, 2017). Mediul de viață urban fiind asociat cu un nivel mai mare de stres (Adli, 2011).

În ceea ce privește statutul marital aproape jumătate dintre subiecți sunt căsătoriți (41,66%, n=25), 18,30% sunt într-o relație consensuală, iar restul sunt singuri sau văduvi. Considerând că doar 9,96% din eșantionul studiat sunt singuri sau văduvi, se poate observa că o mică parte din pacienți au fost sub incidența acestui factor de risc, reprezentat de statul marital (Yaseen, 2017). Cei fără relație suferă din lipsa unui atașament emoțional serioși și sunt mult mai predispuși la evenimente stresante în viață (Kessler, 1979; Sadock et al., 2015).

Referitor la nivelul de educație al participanților la studiu observăm că majoritatea au studii de licență (61,70%), iar restul au studii liceale, 8 clase, au terminat școala postliceală sau au absolvit programul de studiu pentru master.

Majoritatea participanților la studiu au statutul de salariat (75%, n=45), iar restul sunt pensionari (8,30%, n=5) sau nu au o ocupație (16,70%, n=10). Stresul de la locul de munca reprezentând de asemenea un factor de risc major în apariția tulburării de adaptare (Yaseen, 2017). Datorită faptului că majoritatea participanților la studiu sunt salariați, invaliditatea provocată de boală este asociată cu costuri financiare foarte mari atât directe cât și indirecte. Costurile directe sunt strâns corelate cu faptul ca aproximativ 50% dintre pacienți ajung la camera de gardă și sunt

spitalizați pentru afecțiunea lor (American Psychiatric Association, 2013), unde din punct de vedere financiar este o povară pentru sistemul de sănătate (Iordache et al., 2023). Costurile indirecte cauzate de boală sunt foarte ridicate, deoarece 75% dintre participanți sunt salariați, astfel prin lipsa lor de la locul de muncă sunt generate costuri mari, reprezentate de plata concediilor medicale și de costurile asociate prin lipsa productivității (Iordache et al., 2023; K.-H. Nguyen & Gordon, 2015; Simpson et al., 2009; Voigt et al., 2017).

Factorii de stres implicați în etiologia tulburării de adaptare la participanții la studiu au predominant acuți, doar 1,7% dintre participanți s-au aflat sub incidența unui factor de stres cronic. Deși observăm că statutul marital nu a reprezentat un factor de risc pentru eșantionul nostru conform literaturii de specialitate (Kessler, 1979; Sadock et al., 2015; Yaseen, 2017), putem observa ca majoritatea pacienților din cercetare au prezentat ca si factori de risc acuți responsabili de apariția tulburării de adaptare tensiunile în relație și despărțirile din relațiile consensuale. Astfel putem afirma că și o relație deficitară în cuplu poate reprezenta un factor de risc în apariția afecțiunii prin tensiunile din relație și de posibilitatea de separare din relația consensuală. Un alt factor major implicat în etiologia tulburării de adaptare din eșantionul nostru a fost reprezentat de stresul de la locul de muncă. Stresul de la locul de muncă sau de la școală reprezentând un factor de risc principal în apariția afecțiunii (Bayram & Bilgel, 2008; Burns, 1991; Yaseen, 2017).

În ceea ce privește comorbiditățile asociate și tratamentul acestora, rezultatele cercetării sunt importante deoarece arată o diversitate mare atât a comorbidităților cât și a tratamentelor utilizate pentru managementul acestora. Acestea au un impact direct asupra evoluției și tratamentului tulburării de adaptare. Este esențial ca tratamentul farmacologic psihotrop să fie prescris cu prudență la pacienții cu comorbidități asociate, pentru a evita interacțiunile potențial dăunătoare. În contrast, terapia cu rTMS nu implică administrare de medicamente, astfel acest tip de interacțiuni medicamentoase pot fi evitate, spre exemplu cum ar fi în cazul pacienților cu afecțiuni oncologice. Prin prevenirea complicațiilor potențiale, se pot reduce cheltuielile financiare aferente afecțiunii, deoarece de cele mai multe ori complicațiile apărute trebuie investigate suplimentar, solicitând suplimentar bugetul de stat din România prin generarea atât de costuri directe, cât și de costuri indirecte (Iordache et al., 2023).

Referitor la tratamentul farmacologic utilizat în tratarea acestei afecțiuni, se observă o preferință clinicienilor de a utiliza clase de medicamente ce vizează un control rapid al simptomatologiei pacienților, cum ar fi benzodiazepinele (40%) și hipnoticele (25%). Clasele de medicamente corespund cu cele din literatură (D. Constantin, Dinu, et al., 2020). Cea mai utilizată clasă de medicamente atât în studiile clinice cât și în studiul nostru este reprezentată de benzodiazepine (Stahl, 2002). În cercetarea noastră, putem observa ca doar alprazolamul, lorazepamul și diazepamul sunt utilizate în managementul terapeutic al pacienților, comparativ cu studiile din literatură care evidențiază utilizarea si altor preparate cum ar fi lormetazepam, clorazepat și afobazole (De Wit et al., 1999; N. Nguyen et al., 2006; Stein, 2015; Syunyakov & Neznamov, 2016). De asemenea putem observa că în România nu este utilizată în practica clinică etifoxina, deși profilul de siguranță al acesteia este mai bun, iar riscul de dependență este mult mai mic comparativ cu benzodiazepinele (Stein, 2015). Concomitent, există anumite rezerve ale clinicienilor pentru inițierea unor tratamente farmacologice ce vizează o abordare pe termen lung a bolii, cum ar fi antidepresivele și antipsihoticele. În ceea ce privește medicația antidepresivă, singurul medicament care este prescris în practica clinică locală și este utilizat și în studiile clinice este reprezentat de trazodonă (D. Constantin, Dinu, et al., 2020). Datele pot fi corelate cu eventualele efecte adverse asociate cu medicația psihotropă și cu evoluția naturală a bolii care este autolimitată în cazul factorilor de stres acuți (American Psychiatric Association, 2013).

Din eșantionul studiat jumătate dintre pacienți au optat pentru tratamentul cu rTMS (n=30), dintre care zece pacienți au fost tratați concomitent cu rTMS și medicație psihotropă. Această terapie este foarte bine acceptată de către pacienți, ca și alternativă la tratamentul farmacologic psihotrop. Tratamentul prin rTMS, nu este decontat de către CNAS în ambulatoriul de specialitate din Romania, iar la nivelul spitalelor de stat este foarte greu accesibil pentru pacienți (Iordache et al., 2023). Astfel pacienții sunt nevoiți să plătească în regim privat pentru această terapie. Disponibilitatea pacienților de a plăti în regim privat acest tip de terapie sugerează de asemenea, acceptabilitatea pacienților pentru acest tip de terapie.

În ceea ce privește asocierea statistică dintre variabilele demografice și obținerea unui răspuns clinic pozitiv sau a remisiei bolii, studiul nu a identificat corelații semnificative statistic între variabilele demografice studiate, reprezentate de sex, mediul de proveniență, status ocupațional, statut marital, nivelul de educație și obținerea răspunsului clinic pozitiv sau al remisiei tulburării de adaptare. Deși asocierea dintre mediul de proveniență și rezultatele studiului, nu este semnificativ statistică, există o pondere mai mare a remisiilor la pacienții din mediul urban. Această pondere poate fi datorată accesibilității mai mari la tratament de specialitate, inclusiv la tratamentul cu rTMS. Având în vedere că aceste echipamente sunt disponibile doar în câteva clinici din Romania localizate în mediul urban, pacienții din mediul rural întâmpină greutăți în accesarea acestui tip de tratament, datorat distanțelor mari ce trebuie să le parcurgă zilnic pentru a beneficia de stimulare magnetică.

Factorii predictivi ce ar putea contribui la obținerea unui răspuns clinic pozitiv, sau al remisiei au fost analizați utilizând regresia logistică binominala. **Grupul ce a beneficiat doar de rTMS a reprezentat o probabilitate mai mare de a obține un răspuns clinic pozitiv**. Pacienții care beneficiază de tratament farmacologic psihotrop și un scor redus HAM-A, manifestă o probabilitate mai mare de a obține remisia.

Între relațiile dintre datele demografice și opțiunea pacienților de a opta pentru rTMS, există o corelație semnificativ statistică, între **pacienții ce provin din mediul urban și opțiunea de a efectua stimulare magnetică.** Studiul nu a identificat asocieri semnificative statistic între sexul, statutul ocupațional, nivelul de educație și status marital al pacienților și disponibilitatea de a opta pentru rTMS. Astfel putem afirma, că cel mai probabil pacienții din mediul urban optează pentru acest tip de terapie deoarece au accesibilitate crescută la acest tip de tratament din cauza disponibilității echipamentelor în mediul urban, precum și acces mai facil pentru a se informa despre acest tip de terapie. Majoritatea clinicilor de specialitatea atât la noi în țară cât și în străinătate realizează campanii de marketing, ce au ca și audientă locuitorii din proximitatea clinicilor (M. Ad., 2021).

2.3.6 Concluzii, mesaje cheie și limite

rTMS a fost o metodă terapeutică eficientă, inovatoare și non-invazivă în tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă în eșantionul studiat. Cercetarea evidențiază eficacitatea superioară a rTMS comparativ cu tratamentul farmacologic tradițional în ameliorarea simptomatologiei depresive. Un procent semnificativ de 80% din participanții care au primit doar rTMS au obținut remisia completă, 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 in 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).

Eșantionul analizat conține un număr mic de pacienți astfel rezultatele nu pot fi generalizate. Distribuția neuniformă a pacienților, prin predominanța sexului feminin și a concentrarea de participanți din mediul urban pot influența rezultatele și pot limita aplicabilitatea concluziilor la populația generală, inclusiv la bărbați sau la persoanele din mediul rural. Pentru a evalua mai precis eficacitatea rTMS, ar trebui inclus în studiile următoare un grup de control placebo. Studiul a fost realizat pe o perioadă scurtă de timp, astfel nu se poate evalua efectul și durabilitatea rTMS pe termen lung. Concentrarea pe pacienții care pot accesa și își permit rTMS, poate introduce o posibilă manipulare a procesului de selecție, limitând relevanța rezultatelor pentru toate segmentele populației. Tratamentul combinat nu a fost explorat în profunzime, deși a inclus un grup de participanți ce au primit rTMS și tratament farmacologic psihotrop, analiza detaliată a interacțiunilor și efectelor sinergice sau antagoniste între aceste tratamente a fost limitată.

2.4 rTMS ca tratament adjuvant în depresia majoră: studiu pilot

2.4.1 Context clinic și nevoia de opțiuni adjuvante

Tulburarea depresivă majoră reprezintă o afecțiune mentală severă și reprezintă una din principalele cauze de dizabilitate la nivel mondial (James et al., 2018). Dintre cele 3,8% de persoane din populația la nivel global ce suferă de depresie majoră foarte mulți prezintă rate ridicate de mortalitate și 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 și tratament somatic cum ar fi rTMS, sau *tDCS* (Sinyor et al., 2010; UK ECT Review Group, 2003). Deși la nivel internațional există multe variante terapeutice, acestea nu sunt disponibile în țările cu venit scăzut sau mediu (O'Reardon et al., 2007) precum Romania.

În ceea ce privește rTMS pentru prima dată acesta a fost aprobat de FDA în 2008 în urma unor studii ce au dovedit eficacitatea terapiei pentru pacienți cu depresie majoră rezistentă la tratament (George et al., 2010; O'Reardon et al., 2007). Apoi ghidurile ce stabilesc aplicațiile clinice și eficacitatea procedurilor de rTMS în depresia majoră din 2014 (Lefaucheur et al., 2014) *și 2020* (Lefaucheur et al., 2020) au atribuit un nivel de recomandare A (efect sigur).

În urma analizei literaturi de specialitate am observat că există numeroase studii de specialitate în ceea ce privește eficacitatea rTMS în tulburarea depresivă majoră, dar există lacune în literatură în ceea ce privește influențarea eficacități rTMS de medicația farmacologică prescrisă în mod uzual în practica clinica de rutină din ambulatoriile de specialitate. De asemenea în momentul de față nu am găsit studii referitoare la eficacitatea rTMS realizate în Romania în ambulatoriile de specialitate. Ținând cont de aceste lacune în literatură și de faptul că această tehnică a început să fie tot mai folosită în ambulatoriile de specialitate din România studiul actual aduce informații importante referitoare la utilizarea terapiei, a modului în care este afectată eficacitatea acesteia de către tratamentul farmacologic prescris în mod uzual. În baza acestor informații se pot crea politici de sănătate publică care să conducă la o mai bună îngrijire a pacienților cu depresie majoră, oferind posibilitatea unei îngrijiri personalizate utilizând metode noi de tratament non-invazive.

2.4.2 Scopul, obiective și întrebare clinică

2.4.3.1 Scopul Studiului

Studiul evaluează eficiența și siguranța utilizării rTMS ca adjuvant la tratamentul farmacologic standard pentru pacienții cu tulburarea depresivă majoră, în contextul ambulatoriilor de specialitate din România. De asemenea urmărește identificarea factorilor predictivi ai răspunsului clinic și al remisiei, precum și factorii demografici ce influențează opțiunea de a opta pentru stimulare magnetică.

2.4.3.2 Întrebarea de cercetare

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

2.4.3.3 Obiectivele studiului

- Evaluarea eficacității și siguranței stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) ca tratament adjuvant pentru pacienții cu tulburare depresivă majoră din ambulatoriul de specialitate din România.
- Identificarea caracteristicilor pacienților și a informațiilor referitoare la tratamentul farmacologic psihotrop utilizat în studiul de cercetare.
- Asocierea dintre variabilele demografice și răspunsul clinic sau remisia afecțiunii.
- Identificarea factorilor predictivi ce contribuie la apariția unui răspuns clinic pozitiv sau al remisiei pacienților.
- Identificarea variabilelor demografice ce contribuie la decizia de a opta pentru rTMS ca și tratament adjuvant la medicația psihotropă.

2.4.3 Metodologia studiului adjuvant

2.4.3.1 Design-ul studiului

Acest studiu de tip pilot, intervențional, ne-randomizat a inclus pacienți diagnosticați cu Tulburare Depresivă Majoră conform DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), ce au fost înregistrați în ambulatoriul privat de specialitate din cadrul Centrului Medical Englober SRL, Brașov. Perioada de derulare a studiului a fost aprilie 2018 - august 2023. Subiecți înrolați în studiu au fost împărțiți în două grupuri după tipul de tratament primit și preferat de pacienți: grupul ce a fost tratat cu rTMS și tratament farmacologic, grupul ce fost tratat doar cu tratament farmacologic. Severitatea simptomatologiei a fost realizată prin utilizarea scalelor Hamilton Depression Rating Scale - 17 itemi (HDRS) (Hamilton, 1960) și Hamilton Anxiety Rating Scale -14 itemi (HAM-A) (Hamilton, 1959) în ziua 1 (momentul inițial) și ziua 30 (finalul studiului).

2.4.3.2 Criterii de includere

Pacienții incluși în studiul de cercetare au îndeplinit următoarele criterii de includere:

1. Să fie diagnosticați cu tulburare depresivă majoră conform DSM-5.
2. Să semneze consimțământul informat și acordul pentru procedura medicală prin rTMS.
3. Să nu aibă contraindicații evidențiate în urma completări chestionarului de siguranță rTMS.
4. Să aibă vârsta peste 18 ani.

2.4.3.3 Criterii de excludere

Pacienții care au îndeplinit unul dintre criteriile de mai jos au fost excluși din studiu:

1. Prezintă alte afecțiuni psihiatrice majore inclusiv tulburările legate de consumul de substanțe.
2. Prezintă ideație suicidară.
3. Prezintă afecțiuni somatice comorbide nestabilizate.

2.4.3.4 Proceduri de studiu

Informații 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 și o aplicație a echipamentului realizată de producător cu protocoale preinstalate pentru diferite afecțiuni psihiatrice.

Protocolul specific selectat pentru acest studiu a făcut parte dintre protocoalele pre-instalate și are următori parametri de stimulare: frecvență - 10 Hz, intensitatea de stimulare - 100% din intensitatea pragului motor individual, 15 secvențe de stimulare, fiecare secvență de stimulare - 100 pulsuri/secvență, durata secvenței 10 secunde, intervalul dintre secvențe de 30 secunde, interval interstimuli 100 milisecunde, număr total de pulsuri per protocol 1.500 cu o durată totală a tratamentului de 9 minute și 30 secunde.

Fiecare pacient a efectuat 20 ședințe cu protocolul descris mai sus, pe o perioada de 4 săptămâni pentru a putea fi inclus în studiu. Locul de stimulare a fost determinat urmărind următorul protocol: în primul rând a fost depistat centrul motor utilizând o abordare manuală, iar intensitatea pragului motor de repaus a fost determinată prin evocarea unei mișcări în mâna contralaterală, apoi utilizând metoda ''5cm rule'' locul de stimulare a fost identificat 5cm parasagital centrului motor (Herwig et al., 2001; Pascual-Leone et al., 1996).

Tratamentul farmacologic psihotrop utilizat pentru tratarea pacienților cu TDM a inclus medicație cu antidepresive, stabilizatoare de dispoziție, antipsihotice, benzodiazepine, hipnotice și agenți 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 și Hamilton Anxiety Rating Scale-14 itemi (HAM-A) (Hamilton, 1959) pentru simptomatologia anxioasă ce au fost aplicate pacienților de către clinician în ziua 1 (momentul inițial) și 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 colectate au cuprins: informații demografice (vârstă, sex, mediu de proveniență, nivel educațional, statut ocupațional, status marital), informații complete referitoare la tratamentul psihiatric (tratament farmacologic și/sau rTMS), scorurile scalelor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30, comorbiditățile asociate și tratamentul acestora. Datele referitoare la posibilele reacții adverse au fost colectate începând din ziua 1 și pe tot parcursul tratamentului până în ziua 30. Datele pacienților au fost preluate din ambulatoriul privat de specialitate din România (Centrului Medical Englober SRL).

2.4.3.6 Analiză statistică

Remisia afecțiuni a fost considerată când scorul la scala HDRS a fost cuprins între 0-7 și simptomatologia anxioasă a avut un scor între 0-9 pe scala HAM-A în ziua 30 la finalul studiului. 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. Caracteristicile pacienților și informațiile referitoare la tratament au fost analizate utilizând analiza descriptivă. Statistica predictivă dintre caracteristicile pacienților în ziua 1 și rezultatele studiului au fost estimate utilizând regresia logistică binominală. Relațiile dintre datele demografice și decizia de a opta pentru tratamentul rTMS a fost evaluată utilizând analiza statistică 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

Datele necesare studiului au fost colectate în cadrul cercetarării care a stat la baza elaborării prezentei cărți. Registrele studiului și alte date au fost ținute în complianță cu HIPPA (1996), și toate cerințele etice privind cercetarea științifică au fost respectate. 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 Rezultate: răspuns clinic, remisie și profilul pacienților

În studiul al doilea prezentat în carte au fost înrolați 40 pacienți cu tulburare depresivă majoră ce au corespuns criteriilor de includere. Pacienți au fost repartizați conform metodologiei în doua 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 (Tabelul nr. 67).

Vârsta		
N	Valid	40
	Lipsă	0
Medie		40,73
Mediană		37,00
Deviație Standard		15,57
Minim		20
Maxim		75
Vârsta		
N	Valid	40
	Lipsă	0
Percentile	25	29,00
	50	37,00
	75	54,50

Tabel nr. 67 - Date statistice privind vârsta pacienților din loturile de studiu.

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% *(Tabelul nr. 68).*

Sexul			
		Frecvență	Procent
Valid	Masculin	14	35,00
	Feminin	26	65,00
	Total	40	100,00

Tabel nr. 68 - Date statistice privind repartiția pe sexe aferente loturilor de studiu.

Analizând mediul de proveniență observăm că majoritatea pacienților participanți la studiu (62,5%) trăiesc în mediul urban, în timp ce 37,5% trăiesc în mediul rural *(Tabelul nr. 69*).

Mediul de proveniență			
		Frecvență	Procent
Valid	Rural	15	37,50
	Urban	25	62,50
	Total	40	100,00

Tabel nr. 69 - Repartiția pacienților în funcție de mediul de proveniență.

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 *(Tabelul nr. 70)*.

Starea civilă			
		Frecvență	Procent
Valid	căsătorit	18	45,00
	singur	12	30,00
	divorțat	2	5,00
	relație consensuală	8	20,00
	Total	40	100,00

Tabel nr. 70 - Date statistice privind starea civilă a pacienților.

Eșantionul cuprinde persoane cu diferite niveluri de educație: 37,5% au studii liceale, 27,5% au studii de licență, 15% au doar 8 clase, 10% au terminat școala profesională, 7,5% au absolvit un master, în timp ce 2,5% au absolvit o școală postliceală *(Tabelul nr. 71).*

Nivelul de educație			
		Frecvență	Procent
Valid	8 clase	6	15,00
	liceu	15	37,50
	școală postliceală	1	2,50
	școală profesională	4	10,00
	facultate	11	27,50
	master	3	7,50
	Total	40	100,00

Tabel nr. 71 - Date statistice privind nivelul de educație al pacienților.

Analiza statusului ocupațional ne arată că mai mult de jumătate dintre subiecți (52,5%) sunt

salariați, 32,5% nu au o ocupație, iar 15% sunt pensionari *(Tabelul nr. 72).*

Statusul ocupațional			
		Frecvență	**Procent**
Valid	salariat	21	52,50
	pensionar	6	15,00
	fără ocupație	13	32,50
	Total	40	100,00

Tabel nr. 72 - Date statistice privind statusul ocupațional al pacienților.

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 *(Tabelul nr. 73)*.

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.

Scoruri Scale HDRS & HAM-A					
		HDRS Ziua 1	HDRS Ziua 30	HAM-A Ziua1	HAM-A Ziua30
N	Valid	40	40	40	40
	Lipsă	0	0	0	0
Medie		23,75	10,83	22,93	9,98
Mediană		24,00	10,00	24,00	9,50
Deviație Standard		4,93	5,95	5,10	4,79
Minim		14	2	10	2
Maxim		32	24	29	22
Percentile	25	19,00	6,00	19,25	6,25
	50	24,00	10,00	24,00	9,50
	75	28,00	15,75	27,75	13,50

Tabel nr. 73 - Date statistice privind scorurile scalelor HDRS, HAM-A în ziua 1 și ziua 30.

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) *(Tabelul nr. 74)*.

Stimulare magnetică rTMS			
		Frecvență	Procent
Valid	Nu	20	50,00
	Da	20	50,00
	Total	40	100,00

Tabel nr. 74 - Numărul de pacienți ce au primit tratament adjuvant cu rTMS din eșantionul total.

Intensitatea de stimulare individuala 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% *(Tabelul nr. 75)*.

Statistică		
MT%		
N	Valid	20
	Lipsă	0
Medie		47,55
Mediană		46,50
Deviație Standard		12,17
Minim		30
Maxim		70
Percentile	25	36,50
	50	46,50
	75	56,50

Tabel nr. 75 - Date statistice descriptive privind nivelul individual al pragului motor (MT%).

Tratament farmacologic psihotrop

În acest studiu toate persoanele participante la studiu (100%) au beneficiat și de medicație *(Tabelul nr. 76)*.

Medicație psihotropă			
		Frecvență	Procent
Valid	Da	40	100,00
	Total	40	100,00

Tabel nr. 76 - Numărul de pacienți ce au beneficiat de medicație psihotropă.

Principalele clase de medicamente psihotrope regăsite în studiu sunt reprezentate de: antidepresive 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) *(Tabelul nr. 77)*.

Clase de medicamente psihotrope	Frecvență		Procent	
	Nu	Da	Nu	Da
Antidepresive	3	37	7,50	92,50
Antipsihotice	27	13	67.50	32,50
Benzodiazepine	17	23	42,50	57,50
Hipnotice	25	15	62,50	37,50
Stabilizatoare de dispoziție	36	4	90,00	10,00
Agenți antimuscarinici	39	1	97,50	2,50

Tabel nr. 77 - Date statistice descriptive privind clasele de medicamente psihotrope utilizate în studiu.

Cele mai folosite medicamente psihotrope au fost: sertalina (37,50% dintre pacienți), alprazolamul (32,50%), venlafaxina (27,50%), Quetiapina (25%), Imovane (15%), Lorazepam (12,50%), Paroxetina (12,50%), Clonazepam (12,50%), Zolpidem (12,50%) *(Tabelul nr. 78).*

Medicament	Frecvență		Procent	
	Nu	Da	Nu	Da
Coaxil	39	1	97,50	2,50
Olanzapină	37	3	92,50	7,50
Romparkin	39	1	97,50	2,50
Mirtazapină	36	4	90,00	10,00
Aripiprazol	39	1	97,50	2,50
Vortioxetină	39	1	97,50	2,50
Spitomin	39	1	97,50	2,50
Alprazolam	27	13	67,50	32,50
Depakine chrono	37	3	92,50	7,50
Lorazepamum	35	5	87,50	12,50
Venlafaxină	29	11	72,50	27,50
Sertalină	25	15	62,50	37,50
Paroxetină	35	5	87,50	12,50
Escitalopram	36	4	90,00	10,00
Duloxetină	38	2	95,00	5,00
Clonazepam	35	5	87,50	12,50
Bromzepam	39	1	97,50	2,50
Gabapentină	39	1	97,50	2,50
Quetiapină	30	10	75,00	25,00
Zolpidem	35	5	87,50	12,50
Cinolazepam	36	4	90,00	10,00
Zopiclonă	34	6	85,00	15,00
Trazodonă	39	1	97,50	2,50
Doxepin	39	1	97,50	2,50

Tabel nr. 78 - Date statistice descriptive privind medicamentele psihotrope administrate.

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 *(Tabel nr. 79)*.

Medicație asociată			
		Frecvență	Procent
Valid	Nu	30	75,00
	Da	10	25,00
	Total	40	100,00

Tabel nr. 79 - Date statistice descriptive privind medicația asociată comorbidităților.

Cei 25% (n=10) pacienți ce au prezentat afecțiuni comorbide stabile, au avut și tratament medical concomitent cu tratamentul farmacologic psihotrop. Mai jos poate fi observată medicația asociată și ponderea acesteia în cadrul eșantionului studiat *(Tabel nr. 80).*

Medicația asociată	Frecvență		Procent	
	Nu	Da	Nu	Da
Arimidex	39	1	97,5	2,50
Sortis	39	1	97,5	2,50
Tarka	39	1	97,5	2,50
Tertensif	39	1	97,5	2,50
Prostamol	39	1	97,5	2,50
Nebilet	39	1	97,5	2,50
Atenolol	39	1	97,5	2,50
Triplixam	38	2	95,0	5,00
Aspenter	38	2	95,0	5,00
Preductal	38	2	95,0	5,00
Eutirox	37	3	92,5	7,50
Inadapamid	38	2	95,0	5,00
Metoprolol	39	1	97,5	2,50
Simvacard	39	1	97,5	2,50
Concor	39	1	97,5	2,50
Noliprel	39	1	97,5	2,50
Siofor	38	2	95,0	5,00

Tabel nr. 80 - Date statistice descriptive privind tratamentul medicamentos al comorbidităților asociate.

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 (Tabel nr. 81).

Comorbidități asociate			
		Frecvență	**Procent**
Valid	Nu	24	60,00
	Da	16	40,00
	Total	40	100,00

Tabel nr. 81 - Repartiția pe subiecți a comorbidităților asociate.

Printre cele mai frecvente comorbidități asociate amintim: hipertensiunea arterială (22,5%), gastrita (5%) și hipotiroidia (5%) (Tabel nr. 82).

Comorbidități asociate	Frecvență		Procent	
	Nu	Da	Nu	Da
Sindrom mieloproliferativ cronic	39	1	97,50	2,50
Splenectomie	39	1	97,50	2,50
Nevralgie trigemen	39	1	97,50	2,50
Cancer mamar	39	1	97,50	2,50
Scleroza multipla	39	1	97,50	2,50
Tiroidectomie	39	1	97,50	2,50
Dislipidemie	39	1	97,50	2,50
Obezitate	39	1	97,50	2,50
Gastrita	38	2	95,00	5,00
Diabet	39	1	97,50	2,50
Hipertensiune arterială	31	9	77,50	22,50
Hipertiroidism	39	1	97,50	2,50
Hipotiroidie	38	2	95,00	5,00
Adenom prostata	39	1	97,50	2,50

Tabel nr. 82 - Date statistice privind tipul de afecțiune asociată și incidența acesteia în lotul de studiu.

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 *(Tabel nr. 83)*.

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 *(Tabel nr. 84)*.

Perechi de Eșantioane Statistice				
		Medie	N	Deviație Standard
Perechea 1	Scor HDRS Ziua 1	23,75	40	4,93
	Scor HDRS Ziua 30	10,83	40	5,95
Perechea 2	Scor HAM-A Ziua1	22,93	40	5,10
	Scor HAM-A Ziua30	9,98	40	4,79

Tabel nr. 83 - Analiză comparativă a scorurilor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30.

Statistică test[a]		
	Scor HDRS Ziua 30 - Scor HDRS Ziua 1	Scor HAM-A Ziua30 - Scor HAM-A Ziua1
Z	-5,515[b]	-5,521[b]
Semnificație asimptomatică (bilaterală)	,000	,000
a. Testul rangurilor semnate Wilcoxon		
b. Bazat pe ranguri pozitive		

Tabel nr. 84 - Testul Wilcoxon pentru scorurile HDRS și HAM-A.

Eșantionul de studiu a fost împărțit în 2 grupuri: un grup de participanți care au beneficiat doar de tratament farmacologic psihotrop și un grup care a beneficiat atât de stimulare magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) cât și de tratament farmacologic psihotrop.

Analiza evoluției scorurilor HDRS și HAM-A pentru fiecare din cele două grupuri de studiu, a arătat că, scăderea scorurilor a fost semnificativă statistic pentru ambele grupuri de studiu *(Tabel nr. 85; Tabelul nr. 86)*.

Perechi de Eșantioane Statistice					
Grupuri			**Medie**	**N**	**Deviație standard**
Tratament farmacologic psihotrop	Perechea 1	Scor HDRS Ziua 1	23,60	20	4,80
		Scor HDRS Ziua 30	8,95	20	5,24
	Perechea 2	Scor HAM-A Ziua1	23,05	20	5,60
		Scor HAM-A Ziua30	8,55	20	4,55
rTMS + Tratament farmacologic psihotrop	Perechea 1	Scor HDRS Ziua 1	23,90	20	5,18
		Scor HDRS Ziua 30	12,70	20	6,14
	Perechea 2	Scor HAM-A Ziua1	22,80	20	4,68
		Scor HAM-A Ziua30	11,40	20	4,69

Tabel nr. 85 - Analiză comparativă în funcție de grupul de studiu a scorurilor HDRS și HAM-A în ziua 1 și ziua 30.

Statistică test[a]			
Grupuri		**Scor HDRS Ziua 30 - Scor HDRS Ziua 1**	**Scor HAM-A Ziua30 - Scor HAM-A Ziua1**
Tratament farmacologic psihotrop	Z	-3,925[b]	-3,925[b]
	Semnificație asimptomatică (bilaterală)	,000	,000
rTMS + Tratament farmacologic psihotrop	Z	-3,924[b]	-3,930[b]
	Semnificație asimptomatică (bilaterală)	,000	,000
a. Testul rangurilor semnate Wilcoxon			
b. Bazat pe ranguri pozitive			

Tabel nr. 86 - Testul Wilcoxon pentru scorurile HDRS și HAM-A în grupurile de studiu.

Remisia completă a depresiei a fost definită prin obținerea unui scor în ziua 30 de la evaluarea inițială pe scala HDRS între 0 și 7, iar remisia parțială printr-un scor cuprins între 8 și 20. Pentru a explora modul în care se diferențiază tipul de remisie în funcție de grupul din care fac parte persoanele participante la studiu, a fost utilizat testul chi-pătrat. Pentru calculare lui analiza a pornit de la următoarele ipoteze:

Ipoteza H0=Nu există o asociere semnificativă statistic între cele două variabile

Ipoteza H1=Există o asociere semnificativă statistic între cele două variabile

Se constată lipsa unei asocieri semnificative între cele două variabile. Mai precis, ponderile tipurilor de remisii nu se diferențiază semnificativ statistic între cele două grupuri (Tabelul nr. 87; Tabelul nr. 88).

*Grupuri * Scor HDRS ziua 30 Crostabulare*						
			Scor HDRS ziua 30			**Total**
			Remisie completă	**Remisie parțială**	**Fără remisie**	
Grupuri	Tratament farmacologic psihotrop	Număr	11	8	1	20
		%	55,00%	40,00%	5,00%	100,00%
	rTMS + Tratament farmacologic psihotrop	Număr	6	12	2	20
		%	30,00%	60,00%	10,00%	100,00%
Total		Număr	17	20	3	40
		%	42,50%	50,00%	7,50%	100,00%

Tabel nr. 87 - Îmbunătățirea scorului HDRS în funcție de grupul de studiu.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	Grade de libertate (df)	Semnificație asimptomatică (bilaterală)
Chi-Pătrat Pearson	2,604	2	,272
Număr de cazuri valide	38		

Tabel nr. 88 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între tipul de răspuns la tratament și grupul de studiu.

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 și 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 (Tabel nr. 89, Tabel nr. 90).

Răspuns clinic (-50% față de scorul inițial al HDRS)			
		Frecvență	**Procent**
Valid	Nu	16	40,00
	Da	24	60,00
	Total	40	100,00

Tabel nr. 89 - Răspunsul clinic în eșantionul de studiu.

Remisie			
		Frecvență	**Procent**
Valid	Nu	28	70,00
	Da	12	30,00
	Total	40	100,00

Tabel nr. 90 - Remisia în eșantionul de studiu.

Asocierea dintre variabilele demografice și răspunsul clinic

Nu se constată o asociere semnificativă între sexul subiecților și răspunsul clinic (χ^2=0,897; df=1; p=0,343). Deși se observă ponderi diferite între bărbați și femei, acestea nu sunt semnificative statistic. Putem afirma că, indiferent de sex, răspunsul clinic a fost asemănător *(Tabel nr. 91; Tabel nr. 92)*.

Sexul* Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic (-50% față de scorul inițial al HDRS)		Total
			Nu	Da	
Sexul	Masculin	Număr	7	7	14
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	Feminin	Număr	9	17	26
		%	34,60%	65,40%	100,00%
Total		Număr	16	24	40
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 91 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de sex.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,897	1	,343
Cramer's V	,150		,343
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 92 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea dintre sex și răspunsul clinic.

Între mediul de viață și răspunsul clinic s-a putut stabili o relație semnificativă statistic (χ^2=7,111; df=1; p=0,008). Astfel, observăm ponderi semnificativ mai mari ale răspunsului clinic la persoanele din mediul rural (86,7%) față de o pondere a răspunsului clinic de doar 44% la persoanele din mediul urban *(Tabel nr. 93; Tabel nr. 94).*

Mediul* Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic (-50% față de scorul inițial al HDRS)		Total
			Nu	Da	
Mediul	Rural	Număr	2	13	15
		%	13,30%	86,70%	100,00%
	Urban	Număr	14	11	25
		%	56,00%	44,00%	100,00%
Total		Număr	16	24	40
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 93 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de mediul de proveniență.

Test Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	7,111	1	,008
Cramer's V	,422		,008
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 94 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea dintre mediul de proveniență și răspunsul clinic.

Între starea civilă și răspunsul clinic nu s-a putut stabili o asociere semnificativă statistic (χ^2=3,773; df=3; p=0,287) *(Tabel nr. 95; Tabel nr. 96).*

Starea civilă* Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic (-50% față de scorul inițial al HDRS)		Total
			Nu	Da	
Starea civilă	căsătorit	Număr	7	11	18
		%	38,90%	61,10%	100,00%
	singur	Număr	7	5	12
		%	58,30%	41,70%	100,00%
	divorțat	Număr	0	2	2
		%	0,00%	100,00%	100,00%
	relație consensuală	Număr	2	6	8
		%	25,00%	75,00%	100,00%
Total		Număr	16	24	40
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 95 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de starea civilă.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	3,773	3	,287
Cramer's V	,307		,287
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 96 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea dintre starea civilă și răspunsul clinic.

Rezultatele analizei statistice au arătat că nu există o asociere semnificativă statistic nici între nivelul de educație și răspunsul clinic (χ^2=10,511; df=5; p=0,062) *(Tabel nr. 97; Tabel nr. 98).*

Educația* Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic (-50% față de scorul inițial al HDRS)		Total
			Nu	Da	
Nivelul de educație	8 clase	Număr	0	6	6
		%	0,00%	100,00%	100,00%
	liceu	Număr	9	6	15
		%	60,00%	40,00%	100,00%
	școală postliceală	Număr	0	1	1
		%	0,00%	100,00%	100,00%
	școală profesională	Număr	1	3	4
		%	25,00%	75,00%	100,00%
	facultate	Număr	6	5	11
		%	54,50%	45,50%	100,00%
	master	Număr	0	3	3
		%	0,00%	100,00%	100,00%
Total		Număr	16	24	40
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 97 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de nivelul de educație.

Test Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	10,511	5	,062
Cramer's V	,513		,062
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 98 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între nivelul de educație și răspunsul clinic.

Ca și în cazul stării civile și educației, se constată lipsa unei asocieri semnificative și între statusul ocupațional și răspunsul clinic (χ^2=0,295; df=2; p=0,863) *(Tabel nr. 99; Tabel nr. 100).*

Statusul Ocupațional* Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic (-50% față de scorul inițial al HDRS)		Total
			Nu	Da	
Statusul ocupațional	salariat	Număr	8	13	21
		%	38,10%	61,90%	100,00%
	pensionar	Număr	3	3	6
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	fără ocupație	Număr	5	8	13
		%	38,50%	61,50%	100,00%
Total		Număr	16	24	40
		%	40,00%	60,00%	100,00%

Tabel nr. 99 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de statusul ocupațional.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,295	2	,863
Cramer's V	,086		,863
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 100 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între statusul ocupațional și răspunsul clinic.

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 și de tratament farmacologic psihotrop (40%) Prin urmare, putem afirma că răspunsul clinic este asociat cu apartenența la grupurile prezentate, fapt demonstrat și de rezultatul testului chi-pătrat (χ^2=6,667; df=1, p=0,010). **Răspunsul clinic a fost semnificativ mai mare în cadrul grupului care a beneficiat doar de medicație** *(Tabel nr. 101; Tabel nr. 102).*

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	6,667	1	,010
Cramer's V	,408		,010
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 101 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între grupul de studiu și răspunsul clinic.

Grupuri* Răspuns clinic Crostabulare					
			Răspuns clinic (-50% față de scorul inițial al HDRS)		Total
			Nu	Da	
Grupuri	Tratament farmacologic psihotrop	Număr	4	16	20
		%	20,0%	80,0%	100,0%
	rTMS + Tratament farmacologic psihotrop	Număr	12	8	20
		%	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Număr	16	24	40
		%	40,0%	60,0%	100,0%

Tabel nr. 102 - Crostabulare a răspunsului clinic în funcție de grupul de studiu.

Asocierea dintre variabilele demografice și remisia afecțiunii

Se constată că relația dintre sex și remisiune nu este una semnificativă statistic (χ^2=0,021; df=1; p=0,885) *(Tabel nr. 103; Tabel nr. 104)*.

Sex* Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Sexul	Masculin	Număr	10	4	14
		%	71,40%	28,60%	100,00%
	Feminin	Număr	18	8	26
		%	69,20%	30,80%	100,00%
Total		Număr	28	12	40
		%	70,00%	30,00%	100,00%

Tabel nr. 103 - Crostabulare a remisiunii în funcție de sex.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,021	1	,885
Cramer's V	,023		,885
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 104 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între sex și remisiune.

În cazul relației dintre mediul de viață al respondenților și remisiune se constată lipsa unei asocieri semnificative statistic (χ^2=3,175; df=1, p=0,075), deși în cazul persoanelor din mediul rural se constată o pondere mai mare a remisiunilor decât în cazul persoanelor din mediul urban *(Tabel nr. 105; Tabel nr. 106)*.

Mediul de proveniență* Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Mediul	Rural	Număr	8	7	15
		%	53,30%	46,70%	100,00%
	Urban	Număr	20	5	25
		%	80,00%	20,00%	100,00%
Total		Număr	28	12	40
		%	70,00%	30,00%	100,00%

Tabel nr. 105 - Crostabulare a remisiunii în funcție de mediul de proveniență.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	3,175	1	,075
Cramer's V	,282		,075
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 106 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între mediul de proveniență și remisiune.

Rezultatul obținut în urma aplicării testului chi-pătrat ne arată, de asemenea, lipsa unei asocieri semnificative statistic (χ^2=5,873; df=3, p=0,118) între starea civilă și prezența remisiunii *(Tabel nr. 107; Tabel nr. 108).*

Starea civilă* Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Starea civilă	căsătorit	Număr	12	6	18
		%	66,70%	33,30%	100,00%
	singur	Număr	10	2	12
		%	83,30%	16,70%	100,00%
	divorțat	Număr	0	2	2
		%	0,00%	100,00%	100,00%
	relație consensuală	Număr	6	2	8
		%	75,00%	25,00%	100,00%
Total		Număr	28	12	40
		%	70,00%	30,00%	100,00%

Tabel nr. 107 - Crostabulare a remisiunii în funcție de starea civilă.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	5,873	3	,118
Cramer's V	,383		,118
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 108 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între starea civilă și remisiune.

Testul Chi pătrat bivariat (χ^2) a indicat prezența unei asocieri semnificative între educație și prezența remisiunii (χ^2=16,703; df=5; p = 0,005). Astfel, din tabelul de contingență (încrucișat) de mai jos, se observă o pondere mai mare a remisiunilor la persoanele cu studii reduse (8 clase – 50%, școală profesională – 75%) *(Tabel nr. 109; Tabel nr. 110).*

Nivelul de educație* Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Nivelul de educație	8 clase	Număr	3	3	6
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	liceu	Număr	13	2	15
		%	86,70%	13,30%	100,00%
	școală postliceală	Număr	1	0	1
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	școală profesională	Număr	1	3	4
		%	25,00%	75,00%	100,00%
	facultate	Număr	10	1	11
		%	90,90%	9,10%	100,00%
	master	Număr	0	3	3
		%	0,00%	100,00%	100,00%
Total		Număr	28	12	40
		%	70,00%	30,00%	100,00%

Tabel nr. 109 - Crostabulare a remisiunii în funcție de starea civilă.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	16,703	5	,005
Cramer's V	,646		,005
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 110 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între nivelul de educație și remisiune.

Remisiunile nu se diferențiază semnificativ în funcție de statusul ocupațional al persoanelor participante la studiu (χ^2=1,460; df=2; p = 0,482) *(Tabel nr. 111; Tabel nr. 112).*

Statusul ocupațional* Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Statusul ocupațional	salariat	Număr	15	6	21
		%	71,40%	28,60%	100,00%
	pensionar	Număr	3	3	6
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	fără ocupație	Număr	10	3	13
		%	76,90%	23,10%	100,00%
Total		Număr	28	12	40
		%	70,00%	30,00%	100,00%

Tabel nr. 111 - Crostabulare a remisiunii în funcție de statusul ocupațional.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	1,460	2	,482
Cramer's V	,191		,482
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 112 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între statusul ocupațional și remisiune.

În tabelul următor se pot observa ponderile remisiunilor în funcție de apartenența la grupurile create pe baza beneficierii de tratament farmacologic psihotrop și rTMS. Observăm un procent mai ridicat al remisiunilor la persoanele care au beneficiat doar de medicație (45%) comparativ cu persoanele care au beneficiat concomitent de TMS și medicație (15,0%). Diferența dintre cele două grupuri este una semnificativă statistic (p=0,038) *(Tabel nr. 113; Tabel nr. 114).*

Grupuri* Remisiune Crostabulare					
			Remisiune		Total
			Nu	Da	
Grupuri	Tratament farmacologic psihotrop	Număr	11	9	20
		%	55,00%	45,00%	100,00%
	rTMS + Tratament farmacologic psihotrop	Număr	17	3	20
		%	85,00%	15,00%	100,00%
Total		Număr	28	12	40
		%	70,00%	30,00%	100,00%

Tabel nr. 113 - Crostabulare a remisiunii în funcție de grupul de studiu.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	4,286	1	,038
Cramer's V	,327		,038
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 114 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între grupurile de studiu și remisiune.

Factori predictivi în apariția răspunsului clinic pozitiv

Pentru a prezice răspunsul clinic pozitiv (așa cum a fost definit anterior) în funcție de variabilele predictori: vârsta, sexul, mediul de viață, starea civilă, educație, statusul ocupațional, scorul HDRS inițial și grupul de care aparține subiectul (creat pe baza beneficierii de medicație și TMS), s-a apelat la 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 mediul rural și cu un scor HDRS redus manifestă o probabilitate mai mare de a obține un răspuns clinic pozitiv.

În tabelul următor sunt prezentate rezultatele testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele. Rezultatele testului χ^2 ne permit respingerea ipotezei nule (H0:βi=0) și acceptarea ipotezei alternative (Tabel nr. 115).

Testul Omnibus al modelului coeficienților				
		Chi-pătrat	**Grade de libertate (df)**	**Valoarea p**
Pasul 1	Pas	7,764	1	,005
	Bloc	7,764	1	,005
	Model	7,764	1	,005
Pasul 2	Pas	4,593	1	,032
	Bloc	12,357	2	,002
	Model	12,357	2	,002

Tabel nr. 115 Rezultatul testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele privind răspunsul clinic.

Tabelul de mai jos prezintă valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistică binară. **Valorile p mai mici de 0,05 ne arată că doar două variabile factoriale ale modelului de regresie sunt semnificative din punct de vedere statistic, și influențează variabila dependentă – mediul de viață și scorul inițial HDRS.**

De asemenea, valorile testului Wald ne arată că parametrii de regresie βi sunt diferiți de zero. Ipoteza nulă este astfel respinsă. Nivelurile estimate ale coeficienților de regresie βi sunt notate cu B, iar Exp (B) reprezintă „odds ratio" (OR) pentru fiecare variabila factorială. Odds ratio este estimarea „riscul" unui subiect de a o obține un răspuns clinic pozitiv, la o modificare cu o unitate a variabilelor factoriale. Astfel studiul a evidențiat următoarea ecuație de regresie logistică: ln(oddsRC)= 6,106 - 2,281*Mediul - 0,171*Scor HDRS ziua 1 (Tabelul nr. 116).

Variabilele din ecuație							
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Pasul 1[a]	Mediul	-2,113	,860	6,039	1	,014	,121
	Constant	1,872	,760	6,073	1	,014	6,500
Pasul 2[b]	Mediul	-2,281	,921	6,127	1	,013	,102
	Scor HDRS Ziua 1	-,171	,086	3,947	1	,047	,843
	Constant	6,106	2,371	6,631	1	,010	448,688
a. Variabila(le) introduse la pasul 1: Mediul.							
b. Variabila(le) introduse la pasul 2: Scor HDRS Ziua 1.							

Tabel nr. 116 - Valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistică binominală pentru răspunsul clinic.

Factori predictivi în apariția remisiei afecțiunii

Pentru prezicerea remisiunii studiul a luat în calcul următoarele variabile predictori: vârsta, sexul, mediul de viață, starea civilă, educație, statusul ocupațional, scorul HDRS inițial, scorul HAM-A și grupul de care aparține subiectul (creat pe baza beneficierii de tratament farmacologic psihotrop și rTMS). Folosind modelul Wald al eliminării regresive, cercetarea a analizat caracteristicile ce diferențiază persoanele care pot obține o remisiune a bolii de cele care nu o obțin. **Modelul final de regresie indică faptul că persoanele care beneficiază doar de tratament farmacologic psihotrop și cu un scor HDRS redus manifestă o probabilitate mai mare de a obține remisiunea bolii (Tabel nr. 117).**

Testul Omnibus al modelului coeficienților				
		Chi-pătrat	Grade de libertate (df)	Valoarea p
Pasul 1	Pas	13,107	1	,000
	Bloc	13,107	1	,000
	Model	13,107	1	,000
Pasul 2	Pas	7,239	1	,007
	Bloc	20,346	2	,000
	Model	20,346	2	,000

Tabel nr. 117 Rezultatul testului Omnibus pentru coeficienții celor două modele privind remisia.

Tabelul de mai jos prezintă valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistică binară. **Valorile p mai mici de 0,05 arată că doar două variabile factoriale ale modelului de regresie sunt semnificative din punct de vedere statistic și influențează variabila dependentă – scorul inițial HDRS și apartenența la grupul care beneficiază doar de medicație**.

De asemenea, valorile testului Wald arată că parametrii de regresie βi sunt diferiți de zero. Ipoteza nulă este astfel respinsă. Nivelurile estimate ale coeficienților de regresie βi sunt notate cu B, iar Exp (B) reprezintă „odds ratio" (OR) pentru fiecare variabilă factorială. Odds ratio este estimarea „riscul" unui subiect de a o obține remisiunea bolii, la o modificare cu o unitate a variabilelor factoriale. Vom avea deci ecuația de regresie logistică: ln(odds*R*)= 7,500 - 0,450*Scor HDRS ziua 1 - 2,687*Grupuri (Tabel nr. 118).

Variabilele din ecuație							
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1[a]	Scor HDRS Ziua 1	-,320	,110	8,410	1	,004	,726
	Constant	6,332	2,405	6,933	1	,008	562,459
Step 2[b]	Scor HDRS Ziua 1	-,450	,163	7,623	1	,006	,638
	Grupuri	-2,687	1,186	5,135	1	,023	,068
	Constant	13,033	4,741	7,555	1	,006	457174,217
a. Variabila(le) introduse la pasul 1: Scor HDRS Ziua 1.							
b. Variabila(le) introduse la pasul 2: Grupuri.							

Tabel nr. 118 - Valorile estimate ale coeficienților de regresie ale modelului de regresie logistică binominală pentru remisia afecțiunii.

Relația dintre datele demografice și opțiunea de urma tratament adjuvant cu rTMS

În tabelul următor se pot observa ponderile persoanelor care au beneficiat de stimulare magnetică transcraniană în funcție de sexul acestora. Diferența între sexe nu este una semnificativă statistic (p=0,185), ambele sexe optând în aceeași măsură pentru efectuarea stimulării *(Tabel nr. 119; Tabel nr. 120)*.

Sexul* Stimulare Crostabulare					
			rTMS		Total
			Nu	Da	
Sexul	Masculin	Număr	9	5	14
		%	64,30%	35,70%	100,00%
	Feminin	Număr	11	15	26
		%	42,30%	57,70%	100,00%
Total		Număr	20	20	40
		%	50,00%	50,00%	100,00%

Tabel nr. 119 - Crostabulare a opțiunii pentru rTMS în funcție de sex.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	1,758	1	,185
Cramer's V	,210		,185
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 120 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de rTMS și sex.

Cercetarea a explorat modul în care se diferențiază opțiunea pentru stimulare și în funcție de mediul de viață al persoanelor participante la studiu. Studiul evidențiază 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%). Diferența dintre cele două medii de viață este una semnificativă statistic (p=0,003) *(Tabel nr. 121; Tabel nr. 122)*.

Mediul de proveniență* Stimulare Crostabulare					
			rTMS		Total
			Nu	Da	
Mediul	Rural	Număr	12	3	15
		%	80,00%	20,00%	100,00%
	Urban	Număr	8	17	25
		%	32,00%	68,00%	100,00%
Total		Număr	20	20	40
		%	50,00%	50,00%	100,00%

Tabel nr. 121 - Crostabulare a opțiunii pentru rTMS în funcție de mediul de proveniență.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	8,640	1	,003
Cramer's V	,465		,003
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 122 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de stimulare și mediul de proveniență.

Opțiunea pacienților pentru stimulare magnetică nu se diferențiază semnificativ în funcție de starea civilă a acestora (χ^2=7,000; df=3; p = 0,072) *(Tabel nr. 123; Tabel nr. 124).*

Starea civilă* Stimulare Crostabulare					
			Stimulare		Total
			Nu	Da	
Starea civilă	căsătorit	Număr	9	9	18
		%	50,00%	50,00%	100,0%
	singur	Număr	3	9	12
		%	25,00%	75,00%	100,0%
	divorțat	Număr	2	0	2
		%	100,00%	0,00%	100,0%
	relație consensuală	Număr	6	2	8
		%	75,00%	25,00%	100,0%
Total		Număr	20	20	40
		%	50,00%	50,00%	100,0%

Tabel nr. 123 - Crostabulare a opțiunii pentru stimulare în funcție de starea civilă.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	7,000	3	,072
Cramer's V	,418		,072
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 124 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de stimulare și starea civilă.

Se constată o asociere semnificativă statistic între nivelul de educație și opțiunea pentru efectuarea stimulării magnetice (χ^2=13,388; df=5; p=0,020). Se remarcă ponderi mai mari a celor cu studii liceale și de licență 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 *(Tabel nr. 125; Tabel nr. 126).*

Nivelul de educație* Stimulare Crostabulare					
			Stimulare		Total
			Nu	Da	
Nivelul de educație	8 clase	Număr	6	0	6
		%	100,00%	0,00%	100,0%
	liceu	Număr	6	9	15
		%	40,00%	60,00%	100,0%
	școală postliceală	Număr	1	0	1
		%	100,00%	0,00%	100,0%
	școală profesională	Număr	3	1	4
		%	75,00%	25,00%	100,0%
	facultate	Număr	2	9	11
		%	18,20%	81,80%	100,0%
	master	Număr	2	1	3
		%	66,70%	33,30%	100,0%
Total		Număr	20	20	40
		%	50,00%	50,00%	100,0%

Tabel nr. 125 - Crostabulare a opțiunii pentru stimulare în funcție de nivelul de educație.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	13,388	5	,020
Cramer's V	,579		,020
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 126 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de stimulare și nivelul de educație.

Pentru a testa asocierea dintre opțiunea pentru efectuarea stimulării magnetice și statusul ocupațional, am utilizat tot testul chi-pătrat. Rezultatul testului a indicat lipsa unei asocieri semnificative între opțiunea pentru efectuarea stimulării magnetice și statusul ocupațional ($\chi2=0,125$; df=2, p=0,940). Indiferent de statusul ocupațional, opțiunea pentru efectuarea stimulării magnetice a fost similară *(Tabel nr. 127; Tabel nr. 128).*

Statusul Ocupațional* Stimulare Crostabulare					
			Stimulare		Total
			Nu	Da	
Statusul ocupațional	salariat	Număr	10	11	21
		%	47,60%	52,40%	100,00%
	pensionar	Număr	3	3	6
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	fără ocupație	Număr	7	6	13
		%	53,80%	46,20%	100,00%
Total		Număr	20	20	40
		%	50,00%	50,00%	100,00%

Tabel nr. 127 - Crostabulare a opțiunii pentru stimulare în funcție de statusul ocupațional.

Testul Chi-Pătrat			
	Valoare	**Grade de libertate**	**Semnificație asimptomatică (bilaterală)**
Chi-Pătrat Pearson	,125	2	,940
Cramer's V	,056		,940
Număr de cazuri valide	40		

Tabel nr. 128 - Testul Chi-Pătrat pentru asocierea între opțiunea de stimulare și statusul ocupațional.

Principalele rezultate statistice ale studiului sunt disponibile mai jos (Tabelul nr. 129).

	Total (n=40)	**Grup Studiu**		**Răspuns clinic – da (n=24)**	**Remisiune – da (n=12)**
		Tratament farmacologic psihotrop (n=20)	**rTMS + Tratament farmacologic psihotrop (n=20)**		
Vârsta					
mean (SD)	40,73 (15,57)	39,40 (16,01)	42,05 (15,40)	38,67 (14,99)	44,08 (17,65)
median (Q1; Q3)	37,00 (29,00;54,50)	32,50 (26,75; 52,75)	39,50 (30,25; 56,75)	35,50 (26,50;51,00)	40,00 (26,75;61,00)
Sex					
bărbați, n(%)	14 (35%)	9 (45%)	5 (25%)	7 (29,2%)	4 (33,3%)
femei, n(%)	26 (65%)	11 (55%)	15 (75%)	17 (70,8%)	8 (66,7%)
Mediul					
rural, n(%)	15 (37,5%)	12 (60%)	3 (15%)	13 (54,2%)	7 (58,3%)
urban, n(%)	25 (62,5%)	8 (40%)	17 (85%)	11 (45,8%)	5 (41,7%)
Starea civilă					

	Total (n=40)	Grup Studiu		Răspuns clinic – da (n=24)	Remisiune – da (n=12)
		Tratament farmacologic psihotrop (n=20)	rTMS + Tratament farmacologic psihotrop (n=20)		
căsătorit, n(%)	18 (45%)	9 (45%)	9 (45%)	11 (45,8%)	6 (50%)
singur, n(%)	12 (30%)	3 (15%)	9 (45%)	5 (20,8%)	2 (16,7%)
divorțat, n(%)	2 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	2 (8,4%)	2 (16,7%)
relație consensuală, n(%)	8 (20%)	6 (30%)	2 (10%)	6 (25%)	2 (16,7%)
Educație					
8 clase, n(%)	6 (15%)	6 (30%)	0 (0%)	6 (25%)	3 (25%)
liceu, n(%)	15 (37,5%)	6 (30%)	9 (45%)	6 (25%)	2 (16,7%)
școală postliceală, n(%)	1 (2,5%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (4,2%)	0 (0%)
școală profesională, n(%)	4 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	3 (12,5%)	3 (25%)
facultate, n(%)	11 (27,5%)	2 (10%)	9 (45%)	5 (20,8%)	1 (8,3%)
master, n(%)	3 (7,5%)	2 (10%)	1 (5%)	3 (12,5%)	3 (25%)
Status ocupațional					
salariat, n(%)	21 (52,5%)	10 (50%)	11 (55%)	13 (54,2%)	6 (50%)
pensionar, n(%)	6 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	3 (12,5%)	3 (25%)
fără ocupație, n(%)	13 (32,5%)	7 (35%)	6 (30%)	8 (33,3%)	3 (25%)
HDRS					
Ziua 1					
mean (SD)	23,75 (4,93)	23,60 (4,80)	23,90 (5,18)	22,46 (4,87)	19,75 (3,67)
median (Q1; Q3)	24,00 (19,00;28,00)	32,50 (19,25; 27,50)	23,00 (19,00; 29,50)	22,50 (19,00; 26,00)	19,00 (16,50; 22,75)
Ziua 30					
mean (SD)	10,83 (5,95)	8,95 (5,24)	12,70 (6,15)	6,58 (2,34)	5,17 (1,64)
median (Q1; Q3)	10,00 (6,00; 15,75)	7,00 (6,00; 10,00)	14,00 (6,25; 17,50)	6,00 (5,00; 8,75)	5,50 (4,00; 6,75)
HAM-A					
Ziua 1,					
mean (SD)	22,93 (5,10)	2305 (5,60)	22,80 (4,68)	23,08 (5,04)	21,00 (5,44)
median (Q1; Q3)	24,00 (19,25;27,75)	24,00 (18,50; 28,00)	24,00 (19,25; 26,00)	25,00 (18,50;27,00)	20,50 (18,00;26,00)
Ziua 30					
mean (SD)	9,98 (4,79)	8,55 (4,56)	11,40 (4,69)	8,50 (3,89)	5,67 (2,31)
median (Q1; Q3)	9,50 (6,25; 13,50)	8,00 (5,25; 10,75)	10,00 (8,00; 14,75)	8,00 (5,25; 10,75)	5,50 (4,00; 8,00)
TMS (stimulare)					
Nu, n(%)	20 (50%)	20 (100%)	0 (0%)	16 (66,7%)	9 (75%)
Da, n(%)	20 (50%)	0 (0%)	20 (100%)	8 (33,3%)	3 (25%)
MT%					
mean (SD)	23,78 (25,53)	-	47,55 (12,17)	14,54 (21,53)	12,08 (22,16)
median (Q1; Q3)	15,00 (0,00; 47,25)	-	46,50 (36,50; 56,50)	0,00 (0,00; 37,50)	0,00 (0,00; 30,00)

	Total (n=40)	Grup Studiu		Răspuns clinic – da (n=24)	Remisiune – da (n=12)
		Tratament farmacologic psihotrop (n=20)	rTMS + Tratament farmacologic psihotrop (n=20)		
Medicație					
Nu, n(%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Da, n(%)	40 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	24 (100%)	12 (100%)
Medicație asociată					
Nu, n(%)	30 (75%)	16 (80%)	14 (70%)	19 (79,2%)	9 (75%)
Da, n(%)	10 (25%)	4 (20%)	6 (30%)	5 (20,8%)	3 (25%)
Comorbidități asociate					
Nu, n(%)	24 (60%)	13 (65%)	11 (55%)	17 (70,8%)	8 (66,7%)
Da, n(%)	16 (40%)	7 (35%)	9 (45%)	7 (29,2%)	4 (33,3%)
Răspuns clinic					
Nu, n(%)	16 (40%)	4 (20%)	12 (60%)	-	0 (0%)
Da, n(%)	24 (60%)	16 (80%)	8 (40%)	-	12 (100%)
Remisiune					
Nu, n(%)	28 (70%)	11 (55%)	17 (85%)	12 (50%)	-
Da, n(%)	12 (30%)	9 (45%)	3 (15%)	12 (50%)	-

Tabel nr. 129 - Profil socio-demografic, scoruri la scalele HDRS, HAM-A, date referitoare la tipurile de tratament, răspuns clinic și remisie în ziua 1 și ziua 30 în cele două grupuri de studiu.

2.4.5 Discuții: interpretare, limite și relevanță clinică

Studiul al doilea de cercetare din carte a evidențiat, un răspuns clinic la 60% (n=24) dintre pacienți, iar la 30% (n=12) dintre participanți boala a intrat în remisie. Deși rezultatele studiului au fost promițătoare 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 și tratament farmacologic 15% (n=3). De asemenea diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativ statistică (p=0,038). Aceste rezultate obținute nu reflectă nivelul de eficacitate cuprins în ghidurile internaționale 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, și pentru tratamentul farmacologic, șansele ca un pacient să obțină remisia bolii prin medicație scade cu fiecare cură de tratament eșuată (Brakemeier et al., 2007; Rush et al., 2006; Sackeim et al., 1996; Sinyor et al., 2010).

Evoluția severității simptomatologiei depresive și anxioase a fost evaluată în ziua 1 și la finalului studiului (ziua 30) utilizând scalele HDRS și HAM-A. Analiza statistică indică faptul că atât evoluția scorului HDRS ($z=-5,515$, $p<0,001$), cât și cea a scorului HAM-A ($z=-5,515$, $p<0,001$) au fost semnificative statistic. Rezultatele privind această evoluție sunt în concordanță cu studiile clinice din literatura de specialitate (Lefaucheur et al., 2014, 2020; O'Reardon et al., 2007).

Profilul de siguranța și efectele adverse limitate și tranzitorii, au făcut ca rTMS să fie bine tolerat si acceptat de către pacienții cu depresie. Efectele adverse au fost minimale manifestate prin durere la locul de stimulare și senzație de amețeală apărută imediat după terminarea sesiunilor de tratament. La nici un participant la studiu nu a fost indusă hipomania. Aceste rezultate sunt similare cu cele obținute de J. O. Readon et el. în studiul ce a stat la baza validării terapiei cu rTMS pentru depresia rezistentă la tratament (O'Reardon et al., 2007). De asemenea profilul de siguranță și efectele adverse se încadrează în cele prevăzute de ghidurile internaționale pentru

stimulare magnetică (Rossi et al., 2011, 2021).

Analiza caracteristicilor pacienților incluși în studiu a generat următoarele constatări.

Media de vârstă a participanților la studiu a fost de 40,73 ani, astfel comparând cu datele existente din literatură observăm că media din eșantionul analizat este peste media de vârsta raportată în literatură. Vârsta medie de debut a depresiei majore este de aproximativ 30 ani în populația generală și de 29 ani pentru debutul primului episod depresiv de-a lungul vieții (Falk et al., 2008; Kessler et al., 2005).

Ca și în studiul precedent observăm o predominanță a sexului feminin 65% (n=25) ce este în concordanță cu predominanța raportată în funcție de sex din literatură, consolidând faptul că femeile prezintă un risc de două ori mai mare de a depresie (Pedersen et al., 2014; Weinberger et al., 2018).

Majoritatea participanților la studiu au provenit din mediul urban 62,5%. Populația din mediul urban este supusă la mai multe evenimente stresante, în viața de zi cu zi, astfel mediul are un rol important ca și factor de risc în apariția tulburării depresive majore (American Psychiatric Association, 2013).

În ceea ce privește starea civilă 65% dintre participanți sunt fie căsătoriți (45%), fie aflați într-o relație consensuală (20%), astfel iese în evidența faptul ca aceștia beneficiază de suportul familiei sau al partenerilor în procesul de recuperare al bolii. Șansele de a dezvolta depresie de-a lungul vieții în funcție de statusul marital variază între 19% pentru cei căsătoriți sau aflați în relație consensuală, 26% pentru cei divorțați, separați sau văduvi și 21% pentru cei care nu au fost căsătoriți niciodată (Hasin et al., 2018).

Referitor la ocupația participanților la studiu se observa ca majoritatea pacienților au statul de salariat 52,50% (n=21), 32,5% nu au ocupație iar 15% sunt pensionari. Veniturile scăzute reprezintă un factor de risc pentru apariția depresiei comparativ cu cei care au venituri mari (Hasin et al., 2018). Datele privind statusul ocupațional sunt importante, deoarece se observă clar impactul negativ al acestei afecțiuni asupra populației prin incidența mare a pacienților fără ocupație, datorată dizabilității produse de boală, precum si prin impactul financiar asupra sistemelor de sănătate si a bugetului public, rezultat în urma costurilor directe și indirecte prevăzute în literatura de specialitate (Iordache et al., 2023).

Din eșantionul studiat 40% dintre participanți au prezentat comorbidități asociate, astfel este important pentru clinicieni să recunoască influența acestor afecțiuni asupra managementului tulburării depresive majore. Această prevalență subliniază importanța screening-ului pentru afecțiuni somatice la pacienții cu depresie majoră, precum și necesitatea adresării acestora în tratamentul multidisciplinar. Un procent de 25% dintre pacienți (n=10) au primit medicație asociată pentru tratamentul comorbidităților. Această constatare subliniază necesitatea unei abordări holistice în tratamentul tulburării depresive majore, luând în considerare nu doar simptomatologia psihiatrică, ci și afecțiunile concomitente. Reflectând asupra implicațiilor pentru sănătatea publică, integrarea unor strategii de management al comorbidităților în planurile de tratament pentru depresia majoră ar putea îmbunătății aderența la tratament și rezultatele pe termen lung (Scutchfield & Ingram, 2013).

Cele mai frecvente clase de medicamente utilizate în studiu au fost antidepresivele (92,50%), benzodiazepinele (57,50%) și hipnoticele (37,50%). Această prevalență subliniază rolul central al antidepresivelor în tratamentul tulburării depresive majore. Sertralina și Venlafaxina sunt printre cele mai utilizate antidepresive, sugerând o preferință pentru SSRI și SNRI, posibil datorită profilului lor de eficacitate și tolerabilitate. Rezultatele studiului demonstrează că

practicile clinice locale sunt conforme cu cele din ghidurile *internaționale* (Kini & Ho, 2018; VA/DoD Clinical Practice Guideline., 2022). Asocierea antipsihoticelor din generația a doua este conformă cu ghidurile de tratament (Kennedy et al., 2016; NICE, 2020; VA/DoD Clinical Practice Guideline., 2022).

Utilizarea larg răspândită a benzodiazepinelor și hipnoticelor poate indica gestionarea simptomelor anxioase și a tulburărilor de somn asociate depresiei. Prezența antipsihoticelor (quetiapina) și a stabilizatorilor de dispoziție în schema de tratament a unor pacienți poate reflecta complexitatea simptomatologiei tulburării depresive majore. Observațiile sugerează necesitatea unui echilibru atent între eficacitatea tratamentului și gestionarea efectelor secundare, precum și riscul de dependență în cazul benzodiazepinelor. Reflectând asupra sănătății publice, descoperirile studiului subliniază importanța monitorizării și evaluării continue a practicilor de prescriere pentru a asigura cele mai bune rezultate.

Jumătate dintre pacienți au beneficiat de tratament adjuvant cu rTMS pentru tulburarea depresivă majoră din cauza lipsei de răspuns la tratamentul medicamentos inițial. Asocierea acestor proceduri de stimulare magnetică a fost realizată conform recomandărilor din literatură și a ghidurilor de specialitate. Ele menționează faptul că rTMS poate fi asociat pacienților cu depresie majoră care nu răspund la tratamentul medicamentos (Davies et al., 2019; Kennedy et al., 2016; Malhi & Mann, 2018).

Asocierea dintre variabilele demografice și răspunsul clinic sau remisia depresiei a fost analizată statistic, și a scos în evidență faptul că persoanele ce provin din mediul rural prezintă o probabilitate mai mare să obțină un răspuns clinic pozitiv, iar cei cu studii reduse (8 clase, studii liceale) prezintă o pondere mai mare a remisiilor. Pentru restul de variabile demografice studiul nu a evidențiat asocieri semnificative statistic. Probabil persoanele din mediul rural, au avut o rată mai bună de răspuns deoarece aceștia sunt expuși la mai puțini factori de stres, iar viața lor cotidiană impune activitate fizică, în aer liber. Activitatea fizică contribuind la receparea pacientului, putând de asemenea reprezenta o intervenție suplimentară în managementul tulburărilor depresive (Danielsson et al., 2014).

Factorii predictivi în apariția răspunsului clinic și al remisiei au fost analizați tot prin regresie logistică binominală. Astfel modelul final de regresie indică faptul că persoanele din mediul rural și cele care prezintă un scor redus al HDRS la începutul studiului manifestă o probabilitate mai mare de a obține un răspuns clinic pozitiv. În ceea ce privește remisia tulburării depresive majore, doar două variabile factoriale ale modelului de regresie sunt semnificative din punct de vedere statistic și influențează variabila dependentă, și anume **scorul inițial HDRS și apartenența la grupul care beneficiază doar de tratament farmacologic psihotrop.**

În ceea ce privește decizia pacienților de a urma tratamentul rTMS ca și adjuvant la medicația psihotropă, rezultatele arată faptul că participanții din mediul urban și cei cu nivel educațional mai ridicat (studii liceale, licență) optează pentru efectuarea acestui tip de tratament. Pentru restul de variabile demografice analizate, studiul nu a identificat asocieri semnificative statistic.

2.4.6 Concluzii și implicații pentru tratamentul depresiei majore

Lipsa de eficacitate rTMS ca și adjuvant la tratamentul farmacologic pentru pacienții cu tulburare depresivă majoră în eșantionul studiat, este în contrast cu majoritatea studiilor din literatura de specialitate. Beneficiile rTMS pot varia în funcție factori individuali specifici sau parametrii de stimulare. Este posibil ca subgrupurile de pacienți care ar putea beneficia de rTMS să necesite ajustări fine pentru a maximiza eficacitatea procedurii.

Terapia rTMS a fost sigură și bine tolerată de către pacienți, de efectele adverse raportate fiind limitate și tranzitorii. Absența inducerii hipomaniei și a altor efecte secundare severe este consistentă cu literatura existentă și demonstrează că rTMS este o opțiune de tratament ce prezintă un profil de siguranță bun.

Asocierea dintre variabilele demografice și răspunsul clinic sau remisia, au scos în evidență faptul că participanții din mediul rural au o probabilitate mai mare să prezinte un răspuns clinic pozitiv, demonstrând că factorii de mediu și stilul de viața pot influența eficacitatea tratamentului. Participanții cu nivelul de educație mai scăzut (8 clase – 50%, școală profesională – 75%) au manifestat o probabilitate mai mare de a obține remisia depresiei. Pacienții ce au fost tratați doar cu medicație prezintă o probabilitate semnificativă statistic să obțină atât un răspuns clinic pozitiv cât și remisiunea bolii.

Prevalența comorbidităților în eșantionul studiat subliniază importanța și tratamentul holistic în gestionarea tulburării depresive majore, luând în considerare și alte afecțiuni somatice care pot complica tratamentul și recuperarea acestora.

Observațiile privind decizia pacienților de a alege rTMS reflectă o acceptare crescută a acestei terapii în rândul persoanelor din mediul urban și cu un nivel educațional mai ridicat, posibil datorită unei mai bune informări și accesibilității la tratamente inovatoare.

Aceste descoperiri subliniază importanța revizuirii continue a practicilor de prescriere și nevoia de a adapta tratamentele în funcție de profilul simptomatic complex și de comorbiditățile pacienților cu tulburare depresiva majoră. Pentru adoptarea utilizării rTMS în intervențiile de sănătate publică este nevoie de mai multe dovezi în ceea ce privește eficacitatea terapiei, precum și o analiza a cost-eficienței aceste metode comparativ cu tratamentele farmacologice standard sau a intervențiilor 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 adresabilității scăzute a pacienților din Romania pentru rTMS, astfel rezultatele nu pot fi generalizate. Durata studiului a fost scurtă, astfel nu se pot evidenția efectele pe termen lung ale terapiei cu rTMS. Cu o predominanță a sexului feminin în studiu, rezultatele pot fi mai puțin aplicabile bărbaților, și este nevoie de mai multe studii suplimentare pentru a explora diferențele de gen în răspunsul la rTMS.

2.5 Vocea pacientului: percepții, experiențe și decizii privind rTMS

2.5.1 De ce contează perspectiva pacientului

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

Studiul J. O. Reardon et al. a evaluat eficacitatea și siguranța rTMS în faza acută a tulburării depresive majore pe un lot de 301 pacienți. Rezultatele acestui studiu au indicat ca rTMS este eficient în tratamentul acestei afecțiuni, participanții la studiu prezentând doar efecte adverse minimale. Aceste rezultate sugerează ca există o percepție pozitivă a rTMS în ceea ce privește eficacitatea și tolerabilitatea (O'Reardon et al., 2007). Alt studiu realizat de L. Grunhaus et el. a arătat ca rTMS poate fi la fel de eficient ca și ECT, în special la pacienții cu depresie majoră fără simptome psihotice. Acest studiu poate contribui la acceptabilitatea rTMS printre pacienții care preferă opțiuni terapeutice non-invazive (Grunhaus et al., 2000). În studiul realizat de C. Slotema et al., cercetătorii au încercat să întărească idea că rTMS este sigur și că această metodă are puține efecte secundare și este eficientă in tratamentul afecțiunilor psihiatrice cum ar fi depresia, sugerând ca rTMS este o opțiune de tratament viabilă (Slotema et al., 2011).

Eficacitatea și siguranța utilizării rTMS ca tratament pentru tulburarea depresivă majoră și tulburarea de adaptare, împreună cu problemele emergente de sănătate publică în adaptarea și acceptarea acesteia, sunt de o importanță critică (Somani & Kar, 2019). Sănătatea publică este o parte esențială în înțelegerea modului în care pacientul a decis să urmeze un anumit proces sau un tratament pentru o boală sau tulburare specifică. În ceea ce privește utilizarea rTMS pentru tratamentul tulburărilor mintale în România, unul dintre factorii principali care i-au determinat pe pacienți să opteze pentru rTMS a fost nivelul de conștientizare și educație despre condițiile de sănătate mintală în populația generală. Cercetările au indicat că românii ajung de obicei la diagnosticarea depresiei într-un stadiu foarte avansat sau mai târziu din cauza lipsei de cunoștințe sau informații despre diferite tulburări mintale. Aceștia au o concepție greșită despre sănătatea mintală și dorința de a avea control asupra propriei persoane, astfel încât dacă cineva este diagnosticat cu o tulburare mintală, va fi judecat de alte persoane. În ceea ce privește România, sunt necesare campanii eficiente de sănătate publică, cercetare și inițiative pentru a aborda golurile de cunoștințe și pentru a destigmatiza problemele de sănătate mintală. Oferirea serviciilor de sănătate mintală are, de asemenea, un impact semnificativ și joacă un rol important în procesul de luare a deciziilor al pacienților în ceea ce privește alegerea unui tratament specific pentru sănătatea mintală (Brătucu et al., 2022).

Cercetările au arătat că sistemul de sănătate românesc este oarecum stagnant în prezent, ceea ce oferă lacune și multe deficiențe. Cu toate acestea, există multe aspecte pozitive ale sistemului de sănătate din România. Pentru a crește accesibilitatea generală și calitatea îngrijirilor de sănătate mintală, inclusiv disponibilitatea opțiunilor de tratament rTMS în practicile private, există un decalaj mare între intervențiile eficiente de sănătate publică și investițiile pentru îmbunătățirea scenariului general. O abordare mai bună a sănătății 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 creștere a angajamentului românilor pentru serviciile de sănătate mintală (Petre et al., 2023). Eficacitatea rTMS ca opțiune de tratament pentru depresie și tulburări de adaptare

este percepută de pacient și aceasta poate influența, de asemenea, procesul de luare a deciziilor de către pacient. Aspecte precum angajamentele de sănătate publică, conștientizarea, educația, accesul la servicii, reducerea percepțiilor negative și comunicarea eficientă despre tratament joacă un rol mare în modelarea proceselor de luare a deciziilor pacienților când vine vorba de utilizarea rTMS pentru tratamentul sănătății mintale în practicile private (Deng et al., 2023). Studiul de față explorează percepțiile și experiențele pacienților ce au efectuat proceduri de rTMS pentru tulburare de adaptare și tulburare depresivă majoră în clinicile private din România.

2.5.2 Scop și obiective ale cercetării calitative

2.5.2.1 Scopul Studiului

Scopul studiului a fost să investigheze percepțiile și experiențele pacienților tratați cu rTMS pentru tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă și tulburare depresivă majoră în ambulatoriul privat de specialitate din România. Cercetarea calitativă utilizată în studiu a inclus analiza tematică a conținutului, provenit din datele interviurilor semi-structurate aplicate pacienților ce au realizat o cură completă de tratament rTMS.

2.5.2.2 Întrebările de cercetare

- Cum percep pacienții cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă și tulburare depresivă majoră, eficacitatea și acceptabilitatea stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) în contextul asistenței medicale private din România?
- Ce factori influențează procesele decizionale ale pacienților cu privire la utilizarea stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) pentru tratarea tulburării de adaptare și a tulburării depresive majore în ambulatoriul de specialitate privat din România?

2.5.2.3 Obiectivele studiului

- Investigarea perspectivelor pacienților asupra stimulării magnetice transcraniene repetitive (rTMS) ca opțiune de tratament pentru depresia majoră și tulburarea de adaptare cu dispoziție anxios-depresivă în ambulatoriul privat de specialitate din România concentrându-se pe experiențele, percepțiile și procesele decizionale ale acestora.

2.5.3 Metodologia cercetării calitative

2.5.3.1 Design-ul studiului

Studiul de cercetare calitativă, utilizând interviul semi-structurat a inclus pacienții diagnosticați cu tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă și tulburare Depresivă majoră conform DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), ce au fost tratați cu rTMS și au fost înregistrați în ambulatoriu privat de specialitate din cadrul Centrului Medical Englober SRL, Brașov. Interviurile semi-structurare au fost aplicate pacienților după finalizarea sesiunilor de tratament rTMS, cercetarea fiind derulată în perioada aprilie 2018 - august 2023.

2.5.3.2 Criterii de includere

Pacienții incluși în studiul de cercetare calitativă au îndeplinit următoarele criterii:

1. Să fie diagnosticați cu tulburare depresivă majoră sau tulburare de adaptare cu

dispoziție mixtă anxios-depresivă conform DSM-5.

2. Să fi fost tratati cu cură completă de rTMS pentru afecțiunea lor.
3. Să semneze consimțământul informat pentru realizarea interviului semi-structurat.

2.5.3.3 Criterii de excludere

Pacienții care au îndeplinit unul dintre criteriile de mai jos au fost excluși din studiu:

1. Nu au finalizat toate sesiunile de rTMS pentru afecțiunea lor.
2. Au fost tratați 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 pacienților, să ne ofere informații referitoare percepțiile, experiențele și factorii ce au stat la decizia optării pentru rTMS *(Tabel nr. 130).*

Număr	Întrebare Interviu
1	Ce vârsta aveți?
2	Îmi puteți povesti cum ați ajuns să încercați terapia cu TMS pentru afecțiunea dumneavoastră?
3	Care este opinia dumneavoastră despre TMS în comparație cu alte tipuri de tratamente?
4	Cum a fost experiența dumneavoastră cu terapia TMS, ați experimentat provocări sau beneficii cu acest tip de terapie?
5	Ce va determinat să alegeți terapia cu TMS? (părinții, rudele, prietenii, colegii, internetul, Facebook, Google, etc.)
6	Care este experiența dumneavoastră cu TMS în comparație cu alte tipuri de tratamente ce le-ați avut pentru afecțiunea dumneavoastră? (cum ar fi efecte secundare, diaree, greață, ușurința de administrare a medicamentelor, mersul la spital sau în ambulator?)
7	Ați întâmpinat anumite obstacole în accesarea sau realizarea tratamentului cu TMS?
8	În contrast au fost anumiți factori ce v-au determinat să alegeți acest tip de tratament?
9	În ce moduri a influențat tratamentul cu TMS viața dumneavoastră de zi cu zi și starea generală de sănătate?
10	Ce ați putea propune sau ați schimba pentru a face mai acceptabilă integrarea terapiei cu TMS ca și metodă standard de tratament pentru afecțiunile psihiatrice?
11	Ați dori să ne mai împărtășiți și altceva din experiența dumneavoastră cu terapia TMS ce nu a fost a fost abordat în acest interviu?

Tabel nr. 130 - Interviu semi-structurat pentru explorarea percepțiilor, experiențelor și a factorilor decizionali în optarea pentru tratamentul prin rTMS.

2.5.3.5 Date colectate

Înregistrarea datelor și pregătirea pentru procesul de analiză

Datele calitative au fost colectate de la participanții studiului prin intermediul interviurilor semi-structurate, ce au fost înregistrate audio în limba română, apoi transcrise în limba română și traduse în limba engleză, în vederea analizării tematice a conținutului acestora. După transcriere și traducere datele au fost aranjate, organizate, curățate și codate pentru analiza

tematică a conținutului. Analiza tematică a conținutului reprezintă una dintre cele mai importante și de încredere tehnici de analiză calitativă. Interviurile au fost luate pacienților 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 de către cercetători 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 *(Figura nr. 2).*

Codes

Name	Files	References
Theme 01 Effectiveness and Acceptability of TMS	20	79
Sub-Theme 01 Accepting TMS	20	39
Sub-Theme 02 Effectiveness	20	40
Theme 02 Influential Factors in Deciding for TMS	20	39
Theme 03 TMS Compared to Other Types of Treatments	20	41

Figura nr. 2 - Temele si sub-temele identificate la analiza tematică a conținutului interviurilor.

Studiul actual a avut ca obiectiv investigarea experiențelor personale, percepțiilor și proceselor de luare a deciziilor ale indivizilor care au întreprins sau au luat în considerare utilizarea TMS ca alternativă sau ca prima opțiune pentru tratamentul tulburării de adaptare și a tulburării depresive majore. Această abordare a fost utilizată deoarece a oferit perspective valoroase asupra atitudinilor pacienților în alegerea rTMS, inclusiv motivația, așteptările, convingerile și beneficiile percepute din tratamentul rTMS. Înțelegerea acestor perspective este crucială pentru mai mulți actori interesați, cum ar fi clinicienii, experții în sănătate publică și cercetătorii, pentru a oferi un tratament mai bun pacienților lor utilizând metoda rTMS. Această abordare este importantă deoarece generează un interes crescând pentru intervenții alternative sau non-farmacologice pentru tulburările de sănătate mintală, reprezentând rTMS ca o inovație semnificativă în domeniul tratamentului.

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

Ținând cont de considerațiile etice, informațiile demografice ale participanților nu sunt dezvăluite în niciun moment și li s-au oferit coduri de identificare, această anonimitate de a nu furniza informații demografice, cum ar fi background-ul educațional, statutul profesional și severitatea stării lor de sănătate, a crescut încrederea pacienților în furnizarea de informații și

perspectivelor lor despre rTMS astfel încât rezultatele studiului să rămână neinfluențate.

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 tematice: acceptabilitate, decizie și comparația cu alte tratamente

În studiul de cercetare au fost incluși 20 participanți și astfel au fost realizate 10 interviuri semi-structurate pentru pacienții ce au suferit de tulburare de adaptare și 10 interviuri pentru cei diagnosticați cu tulburare depresivă majoră. Informațiile demografice ale participanților studiului cu codurile lor sunt prezentate mai jos *(Tabel nr. 105).*

Nume Cod	Sex	Vârsta în ani
P01	F	21
P02	F	51
P03	F	39
P04	F	30
P05	F	28
P06	F	28
P07	F	35
P08	F	41
P09	F	40
P10	F	28
P11	F	29
P12	F	44
P13	F	61
P14	F	64
P15	F	26
P16	F	31
P17	M	36
P18	M	35
P19	F	25
P20	F	42

Tabel nr. 131 - Codificarea și informațiile demografice ale participanților la studiu.

Analizând repartiția pe sex, se observă că din cele 20 persoane participante la interviu, 18 au fost femei, iar 2 bărbați *(Tabel nr. 131).*

Vârsta medie a persoanelor intervievate ce au fost diagnosticate cu tulburare depresivă majoră a fost de 42,90 ani, cu un minim de 21 ani și un maxim de 64 ani. Persoanele ce au suferit de tulburare de adaptare cu dispoziție mixtă anxios depresivă au avut o vârstă medie de 33 de ani, cu un minim de 25 de ani și un maxim de 44 de ani *(Tabel nr. 132).*

Statistici descriptive Vârstă		Tulburare depresivă majoră	Tulburare de adaptare
N	Date validate	10	10
	Date lipsă	0	0
Media		42,90	33,00
Minim		21	25
Maxim		64	44

Tabel nr. 132 - Date statistice privind vârsta pacienților din eșantionul studiat.

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 *(Tabel nr. 133).* 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 *(Figura nr. 3; Figura nr.4).*

Cuvânt	Lungime	Număr	Procent ponderat (%)	Cuvinte similare
obține	3	58	1,75	a deveni, a începe, a cauza, a provocat, vine, a veni, a conduce, a găsi, a repara, a obține, a merge, a lăsa, a face, făcând, mamă, a obține, a începe, a început, a stimula, stimulare, a suferi, a lua, a luat, luând
terapie	7	27	1,74	terapii, terapie
știi	4	33	1,58	pat, experiența, știu, cunoștințe, învățat, trăiesc
tratament	9	23	1,48	tratament
sesiuni	8	21	1,36	sesiune, sesiuni, șezând, așezat
gândi	5	29	1,35	a crede, a considera, scop, a însemna, mijloace, motiv, a gândi, a gândi, gânduri
încerca	3	24	1,32	efort, auzi, stresant, încercat, încercați, a încerca
muncă	4	34	1,24	funcție, funcțional, funcționat, merge, influența, influențat, influenceri, face, a face, făcut, alerga, studiat, întoarce, lucrează, a funcționa, funcționează
efecte	7	24	1,16	efect, eficient, efecte, bun, rezultat, rezultate, putere
prim	5	29	1,16	început, primul, inițial, a iniția scăzut, start, început
mai bun	6	22	1,11	mai bine, pauză, îmbunătățit
beneficii	8	17	1,10	beneficiu, beneficii
stări	5	21	1,10	național, pozitiv, stare, stări
Tms	3	17	1,10	Tms
experiență	10	32	1,05	experiență, experimentat, a experimenta, sentiment, a simți, sentimente, obține, a obține, văd, a vedea
mult	4	19	1,04	mult, des, practic, practică
lua	4	35	0,94	a accepta, acceptabil, a alege, a conduce, a lua în considerare, motivație, exact, ghidează, a învățat, fac, face, a face, a avea nevoie, are nevoie, a citi, a studiat, ia, ia în, a lua
punct	5	19	0,93	grade, detaliat, detalii, ghiduri, cap, nivel, perioada, perioade, punct, etape, stop
depresie	10	15	0,93	depresie, scăzut
anxietate	7	14	0,90	anxietăți, anxietate

Tabel nr. 133 - Rezultatele testului de interogare a cuvintelor in programul NVivo 14.

rTMS este o procedură non-invazivă care folosește câmpuri magnetice pentru a stimula celulele nervoase din creier pentru a îmbunătăți simptomatologia anxioasă și depresivă. Este utilizată de obicei atunci când alte tratamente pentru depresie nu au fost eficace. rTMS este eficientă pentru tratamentul depresiei majore, în special pentru persoanele care nu au răspuns bine la tratamentul farmacologic. Poate duce la o reducere semnificativă a simptomelor

depresive și anxioase, după cum a fost evidențiat in primele două studii cuprinse în carte. Eficacitatea sa poate varia. Unii indivizi ar putea experimenta o îmbunătățire semnificativă, în timp ce alții ar putea vedea doar schimbări minime. Eficacitatea rTMS poate depinde de mai mulți factori, inclusiv protocolul specific utilizat, de exemplu, locația și frecvența stimulării, severitatea și durata afecțiunii și caracteristicile individuale ale pacientului.

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 antidepresive. Efectele secundare comune sunt de obicei ușoare și pot include dureri de cap, disconfort la nivelul scalpului la locul stimulării, furnicături 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. Perspectivele indivizilor asupra rTMS pot varia în funcție de experiențele personale, informațiile pe care le-au primit și atitudinea lor față de tratamentele netradiționale.

Figura nr. 3 - Word cloud pentru tema 01 - Eficacitatea și acceptabilitatea rTMS

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 legate de stres 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 stabilită. De asemenea, există un interes crescând în aplicarea rTMS pentru tratarea anumitor tulburări legate de stres, cu studii preliminare care arată promisiuni. Participanții la studiul de cercetare au menționat că erau sătui de a lua medicamente antidepresive și doreau să încerce ceva mai util și eficace care să le gestioneze condițiile. Adnotările furnizate de participanți în această relație sunt prezentate mai jos.

„Pentru că mă simțeam rău din cauza depresiei, am decis să încep terapia rTMS. Eram obsedată de sentimente de tristețe, pierderea interesului pentru orice, oboseală, dificultate în concentrare." (P01)

„Depresia afectează sănătatea, fericirea, nivelul de energie, stabilitatea emoțională, stima de sine. Aș sugera ca toți tinerii care experimentează această tulburare să apeleze la stimularea magnetică transcraniană, pentru că vor avea doar beneficii." (P01)

„Căutam diferite tipuri de tratament pentru că mă simțeam fără vlagă, aveam probleme cu somnul, nu mai eram motivată și aveam o lipsă de energie... și am început să caut pe internet și voiam să evit medicamentele cât mai mult posibil pentru că auzisem că dau efecte adverse sau pot crea dependență. Mi s-a părut interesant când am căutat în București, pe Google și am citit puțin despre această procedură și am spus că mi se pare interesantă, că este o tehnică modernă și vreau să încerc." (P06)

„Sugerez pacienților care sunt la început, dar și celor care sunt sub tratament medicamentos, să încerce această terapie, pentru că pentru mine rezultatele au fost vizibile, și cred că dacă simptomele sunt mai acute, sunt șanse mari ca terapia să fie eficientă și pentru ei." (P11)

„Ca o recomandare, cred că acest tip de terapii ar trebui studiate și aprofundate încă din facultate de către viitorii medici și de către cei care practică această terapie. Poate o promovare mai bună și o descriere mai detaliată a tuturor beneficiilor acestei proceduri în contrast cu tratamentul medicamentos, care, în opinia mea, ar putea fi recomandat în cazuri foarte grave sau ca un adjuvant al terapiei, dacă este necesar. Pot spune că am recomandat terapia văzând efectele sale benefice în comparație cu medicamentele care pot crea dependență și reacții adverse. Aceste reacții adverse există sau cel puțin eu le-am simțit. Aș recomanda mai degrabă ca această terapie să fie studiată încă din facultate și să se utilizeze această terapie înaintea tratamentului medicamentos." (P12)

„Aș face câteva sesiuni de întreținere în plus, dar ar trebui promovată mult mai mult. Să fie utilizată de persoanele care suferă de depresie, pentru că este o boală foarte urâtă și dacă ne putem ajuta singuri și au apărut lucruri noi, ar fi păcat să le lăsăm deoparte." (P13)

„Eram foarte rău, nu puteam să ies din casă, nu mă puteam ridica din pat, nu puteam face absolut nimic, somatizam, aveam dureri peste tot... Eram absolut toată bolnavă. Nu știam ce să fac și am continuat să caut soluții și am găsit pe internet despre acest dispozitiv. V-am găsit, v-am contactat și mi-ați salvat viața." (P15)

„Mi-a fost recomandată de o colegă de la serviciu, mai ales că ea avea experiență cu această procedură și avea rezultate bune din ce mi-a spus. Având în vedere că treceam printr-un episod destul de complicat la acel moment, nu știu cum să spun... aveam o perioadă mai complicată în viața mea... era un episod mai stresant și cumva aveam un fel de sentiment de impostor la muncă și am simțit și o oarecare presiune din partea ei și am spus că aș putea încerca." (P03)

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.

„Cred că sunt câteva aspecte. În primul rând, cred că ar fi anumite lucruri mecanice, adică aș lua de exemplu acei electrozi și i-aș pune într-o cască și, în funcție de cum pui casca, este mult mai ușor să o așezi pe lobi, acolo unde trebuie să stimulezi." (P18)

„Cred, dar bănuiesc că în același timp există și un motiv pentru care, în funcție de câte grade miști, probabil obții efecte diferite." (P18)

„Nu sunt specialist în acest domeniu, dar cred că ai putea proiecta o cască cu anumite mișcări, anumite scheme care sunt schema clasică de tratament, A, B, C să spunem, are trei mișcări. Asta pentru că pregătești sistemul mult mai repede și începi tratamentul mult mai rapid." (P18)

„În al doilea rând, există în esență o lipsă zdrobitoare de informații în piață și ar fi foarte benefică promovarea acestei tehnologii prin influenceri cunoscuți,... adică să influențeze, podcast, să aibă câteva mărturii foarte scurte, nu mai mult de 5 secunde." (P18)

„Nu știu, 5-10 secunde, cred că este suficient. Podcasturile în general și influencerii să rupă această percepție foarte bine marcată ca un stigmat în pragul colectiv românesc, în special, mai ales că nu este o metodă invazivă... mai ales pentru că este o metodă care este pur și simplu inovatoare, este utilizată în state și am citit înainte despre un astfel de tratament." (P18)

„Este foarte nefericit că ne este de multe ori frică să încercăm să reparăm una dintre cele mai importante părți ale corpului și starea de sănătate mintală pentru că de fapt acesta este lucru care îți ghidează întreaga viață și percepția propriei existențe." (P18)

„Cred că accesibilitatea există practic aproape de pacienți. Dar acest lucru depinde în mod clar de alte lucruri, de partea de investiții și de partea de costuri care personal nu mă afectează foarte mult. Știu că sunt costuri destul de mari comparativ cu veniturile care există în România, dar cred că factorul cel mai important și cel mai important este cunoașterea beneficiilor." (P20)

„Dacă oamenii care sunt în anxietate sau depresie ar ști că de fapt capacitatea lor de a funcționa corect este afectată, mai ales în depresia rezistentă la tratament." (P20)

„Dacă ar cunoaște dizabilitatea pe care o au și faptul că nu pot lucra pentru perioade lungi de timp... și aceste lucruri pot fi rezolvate în 2-3 săptămâni... sau cel puțin pot diminua simptomele... Cred că vor putea accepta mai ușor această parte a costurilor cu terapia." (P20)

„Cred că este extraordinar și din perspectiva mamei mele, am luptat timp de 4 ani cu depresia rezistentă la tratament. Am avut dificultăți pentru că nu am găsit centre de internare unde mama mea ar fi putut fi tratată cum trebuie, și din punct de vedere psihologic, nu doar medical. În aceste episoade acute, când am venit și am făcut tratamentul rTMS, simptomele s-au îmbunătățit cu 80% sau 90%. De la a nu mai vrea să trăiască și de a nu putea face absolut

nimic, a devenit funcțională și și-a recăpătat speranța. Acest lucru, pentru noi, a fost cu adevărat un miracol." (P20)

„Mi-ar plăcea ca toată lumea să o folosească, aș vrea să fie accesibilă. Este accesibilă, dar mi-ar plăcea mai multă publicitate, nu știu, mi-ar plăcea ca toți cei care au probleme mentale să folosească acest dispozitiv pentru că nu există nimic mai bun." (P15)

„Ar trebui să fie mai cunoscut, adică oamenii nu știu despre acest tratament și nu știu pentru că este relativ nou și nu cunosc efectele benefice și cât de bun poate fi". (P17)

„Dacă alți pacienți ar ști și ar comunica mai mult despre acesta, ar fi o chestiune similară cu modul în care acum mergem la un psiholog pentru a vorbi; la acest nivel ar putea ajunge rTMS. Dacă nu mă voi simți foarte bine, voi urma din nou terapia, 5 sau 7 ședințe, pentru a mă ridica și a-mi reveni." (P17)

„Opinia mea este că toate clinicile de psihoterapie sau clinicile psihiatrice ar trebui să dispună de astfel de echipamente rTMS care să vină în special în sprijinul tinerilor, chiar și al adolescenților, dacă nu există contraindicații din acest punct de vedere. Pentru că, așa cum știm, depresia este, din păcate, boala secolului și încercăm să ne orientăm mai mult către prevenție decât către tratament. Pot spune că, din punctul meu de vedere, această terapie TMS ar trebui să fie mai accesibilă și mai prezentă în multe clinici de acest tip." (P19)

rTMS a primit aprobare de la organele de reglementare, cum ar fi FDA în Statele Unite, pentru tratarea tulburărilor majore depresive și a tulburărilor obsesiv-compulsive, indicând acceptarea sa în comunitatea medicală. Aprobarea sa pentru alte condiții ar putea urma pe măsură ce apar mai multe dovezi care susțin eficacitatea și siguranța sa. rTMS reprezintă un progres semnificativ în tratamentul depresiei, cu potențiale aplicații extinse și pentru alte afecțiuni cum ar fi tulburarea de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă.

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.

Figura nr. 4 - Word cloud pentru tema 01 - Eficacitatea și acceptabilitatea rTMS

„Stările pe care le aveam în acea perioadă erau stări în care eram mereu obosită și voiam doar să dorm sau să stau în pat. Nu aveam energie pentru nimic. Abia reușeam să ajung la birou, ceea ce pentru mine însemna un efort foarte mare, inclusiv să mă îmbrac și să ies din casă. ” (P09)

„Deja după a treia sesiune, când am plecat de la clinică, m-am întors acasă pe jos. Nu știu câți kilometri să spun că sunt, 3-4 kilometri, ceea ce pentru mine în acea perioadă, să merg atât de mult, era wow. Eram bucuroasă că de fapt acest efort, pentru mine, nu mai era un efort atât de mare. Acesta a fost efectul, încetul cu încetul, de la zi la zi. Creșterea energiei.” (P09)

„Da, nu pot spune provocări deși aveam emoții așa cum am spus. Dar beneficiile au fost foarte rapide, adică nu mai aveam nevoie de cafea; nu mai aveam probleme cu somnul. Mi-am recăpătat foarte repede energia pe care o pierdusem de mult timp, parcă băusem cafea, dar nu eram după ce am băut cafea.” (P05)

„Calitatea vieții mele s-a îmbunătățit și nu m-am mai trezit fără dorința de viață, pur și simplu mi-am recăpătat energia și plăcerea.” (P05)

„Da, a fost o adevărată provocare pentru că mi-era frică de necunoscut, și deși eram informată despre ce urma să se întâmple, eram speriată... Dar beneficiile au fost vizibile încă de la prima sesiune. M-am simțit mult mai calmă și starea de spirit s-a îmbunătățit.” (P11)

„Sănătatea generală s-a îmbunătățit considerabil. Pot spune că după un curs de 20 de sesiuni, aproape că simptomele mele erau în remisie totală.” (P12)

„Pe termen lung, a fost bine. Acum nu știu cum voi face întreținerea, dar pe termen lung a fost în regulă.” (P12)

„Într-un mod foarte pozitiv. Chiar m-am simțit de la prima sesiune cu mai multă energie, eram mult mai lucidă în mintea mea, mult mai activă. În același timp, în paralel cu tratamentul medicamentos, am simțit de fapt rezultate.” (P13)

„Tot mai bine cu fiecare ședință. Prima dată, înainte de a începe, a fost greu, am venit însoțită. Imediat după prima sesiune, m-am ridicat și am reușit să vin singură. Ideea este că, după câteva sesiuni, am reușit să iau și metroul. În ceea ce privește costul, este extraordinar, este accesibil pentru toată lumea.” (P15)

„De la a nu avea nimic și a nu fi nimic, acum am o viață normală. Ies din casă, mă trezesc, fac lucruri normale, trăiesc, de fapt mă simt viu ca un om normal, ceea ce este minunat, minunat.” (P15)

„Recomandarea doctorului și experiența pe care am avut-o cu primul tratament și probabil o voi face din nou în alte momente când nu mă voi simți atât de motivat.” (P17)

„Nu am obținut efecte foarte puternice, dar am simțit un început de ameliorare a simptomelor care m-a făcut să-mi recâștig echilibrul emoțional, echilibrul interior, adică a fost ca un fel de declanșator, 'terapia declanșator' se poate spune.” (P03)

„În primul rând, micile atacuri de panică pe care le aveam s-au redus. Pot spune că, ca rezultat al acestei terapii, am reușit cumva să reduc anxietatea și să socializez mult mai bine cu oamenii din jurul meu și să am o stare mentală mai bună, să am mai multă vitalitate din acest punct de vedere.” (P19)

„Una a fost relaxarea aproape instantanee, dar a fost și oarecum o depersonalizare. Nu ai acea putere de concentrare, să zicem, este ca un fel de 'mini experiență în afara corpului'. Este ca și cum te trezești într-o dimineață și nu ești complet treaz.” (P18)

„Îți recapeți sinele, este ca și cum ai întineri după un somn. Este o experiență interesantă, adică mai degrabă decât ceva farmacologic, eu nu am experiență, dar aș alege întotdeauna astfel de lucruri care nu sunt farmacologice sau altfel invazive.” (P18)

„Nu am întâmpinat provocări, niciun efect secundar, o ușoară stare de plutire după ședință care a fost oricum o stare plăcută. În rest, nu am întâlnit nicio problemă legată de această terapie.” (P06)

Introducerea rTMS ca opțiune de tratament poate influența sănătatea publică prin reducerea potențială a necesității îngrijirilor spitalicești și a utilizării medicamentelor cu efecte secundare mai semnificative. Acest lucru poate duce la scăderea costurilor de sănătate și la realocarea resurselor către alte domenii de necesitate. Participanții la studiu și-au exprimat părerile în acest mod:

„Aș promova-o mai mult și aș propune ca aceasta să fie rambursată de casa națională de asigurări, pentru că mulți oameni cred că ar beneficia de acest tip de tratament, este de asemenea o tehnică de tratament mai modernă și cu rezultate atât de rapide.” (P05)

Accesibilitatea tratamentului rTMS este în prezent limitată de factori precum costul, disponibilitatea și acoperirea asigurării. Creșterea accesului la rTMS ar putea, prin urmare, să fie un obiectiv de sănătate publică menit să facă tratamentul eficient mai larg disponibil pentru cei în nevoie. rTMS contribuie, de asemenea, la reducerea stigmatului asociat cu tratamentul sănătății mintale. Ca tratament non-invaziv, non-farmacologic cu efecte secundare minime, rTMS este mai acceptabil pentru unii indivizi care sunt reticenți în a căuta forme tradiționale de tratament. Prin extinderea gamei de tratamente disponibile și demonstrarea eficacității abordărilor inovative precum rTMS, poate exista o schimbare culturală mai largă către acceptarea și sprijinul pentru căutarea ajutorului pentru problemele de sănătate mintală. Participanții și-au exprimat gândurile în acest fel.

„Poate mi-ar fi luat luni sau ani să mă recuperez. Cu TMS, de fapt, la 2 săptămâni deja lucram. Așadar, opinia mea este că valoarea sa este aproape neprețuită. Te scoate dintr-o stare și într-un mod în care singur nu ai putea ieși și te face funcțional 100%, fără a avea alte probleme sau simptome secundare sau efecte secundare.” (P17)

„Provocări nu, am fost puțin sceptică când am făcut prima ședință și am văzut că nu simt nimic fizic, că nu mă deranjează absolut nimic, am crezut că poate nu va avea un efect benefic foarte bun, dar după câteva zile știam că eram mai veselă și mai relaxată." (P20)

„Scăderea și dispariția anxietății într-un procent foarte mare, probabil 90%, pentru că de fapt tot ce se întâmplă în fiecare zi, dacă le privim prin filtrul anxietății se întâmplă rău." (P20)

„Tot ce se întâmplă într-o zi prin filtrul unde această anxietate lipsește, se întâmplă complet diferit, sunt mult mai bune și, până la urmă, sfârșitul zilei este satisfăcător." (P20)

„La început am fost precaută pentru că nu auzisem niciodată de această terapie și mi-a fost puțin frică de efectele posibile, cum ar putea corpul meu să reacționeze la terapie... Dar în afară de câteva furnicături în scalp sau o migrenă ușoară, foarte ușoară, care oricum a trecut imediat după tratament, pot spune că a avut un impact pozitiv asupra stării mele mentale." (P19)

„A influențat, da, desigur. M-a relaxat mai mult. Aveam anxietate și m-a ajutat să gândesc mai clar și să opresc acele lucruri. Adică am putut să îmi controlez stările de anxietate. Am reușit să îmi dau seama de starea mea și ce mi se întâmpla." (P08)

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 calității și consistenței în livrarea tratamentului, formarea furnizorilor și continuarea cercetării și rafinării protocoalelor de tratament pentru cele mai bune rezultate. Este necesară o evaluare continuă a cost-eficacității rTMS în comparație cu alte tratamente, ceea ce este o considerație critică pentru planificarea și politica sănătății publice. Eficacitatea rTMS în tratamentul depresiei și potențial în alte condiții de sănătate mintală poate avea implicații semnificative pentru sănătatea publică. Prin îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pentru problemele de sănătate mintală, rTMS poate contribui la reducerea poverii generale a acestor condiții asupra indivizilor și societății. Cercetări suplimentare, îmbunătățirea accesului și integrarea în sistemele de sănătate sunt pași necesari pentru a realiza pe deplin potențialul rTMS pentru sănătatea publică.

Tema 02: Factori de influență în decizia pentru rTMS

În ceea ce privește identificarea similarităților și 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 și sinonimele asociate acestora pentru tema curentă, în vederea obținerii unei perspective mai clare în NVivo 14 *(Tabel nr. 134).* Norul de cuvinte generat cu Nvivo ce evidențiază termenii importanți pentru tema 02 este reprezentat în Figura nr. 5.

Cuvânt	Lungime	Număr	Procent ponderat (%)	Cuvinte similare
tratament	9	12	3,06	tratament, tratamente
terapie	7	10	2,55	terapii, terapie
efecte	7	10	2,30	efect, eficient, efecte, bine, rezultate
fapt	4	9	2,30	fapt

Cuvânt	Lungime	Număr	Procent ponderat (%)	Cuvinte similare
obține	3	15	2,17	început, cauză, vino, primește, face, începe, a început, ia, a lua
obstacole	9	8	2,04	obstacol, obstacole
lua	4	14	1,85	a alege, a conduce, a ingera, a face, a avea nevoie, a citi, a cere, a lua, a lua
alternativ	11	6	1,53	alternativă, alternative, opțiune, opțiuni
Internet	8	6	1,53	Internet
medicament	10	6	1,53	medicale, medicamente
Tms	3	6	1,53	Tms
ceva	9	5	1,28	ceva
stare	5	5	1,28	stare, stări
clar	7	7	1,11	clar, face, rezolvă, înțelege
întâlni	9	5	1,08	întâlnire, întâlnit, întâmplare,
de asemenea	4	4	1,02	de asemenea, pe lângă
venit	4	4	1,02	venit
medic	6	4	1,02	doctor, medic
bun	4	6	1,02	bun, sigur, bine
plăcea	4	4	1,02	plăcea

Tabel nr. 134 - Rezultatele testului de interogare a cuvintelor pentru tema 02 in programul NVivo 14.

Figura nr. 5 - Word cloud pentru tema 02 - Factori de influență în decizia pentru rTMS

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 convenționale fără rezultate satisfăcătoare adesea se îndreaptă către rTMS cu multă speranță. Natura non-invazivă a rTMS, combinată cu un profil de efecte secundare relativ benign comparativ cu intervențiile farmacologice, o poziționează ca o opțiune atrăgătoare pentru cei precauți cu efectele adverse asociate cu medicamentele tradiționale. Anecdotele personale și poveștile de succes joacă un rol crucial în modelarea percepțiilor și deciziilor legate de rTMS. În era digitală, accesul la forumuri online, platforme de socializare și grupuri de suport permite indivizilor să împărtășească experiențele lor cu rTMS, oferind perspective din lumea reală care îi pot influența pe alții care iau în considerare tratamentul. Valoarea acestor experiențe comune nu poate fi supraestimată, deoarece oferă o formă de validare și speranță care adesea lipsește în descrierile clinice și statistici. Participanții la studiu și-au exprimat părerile în aceste cuvinte:

„Tratamentul anterior cu medicamente nu a funcționat și am găsit clinica de terapie TMS pe Facebook. ” (P01)

„Am vrut să încerc ceva care poate avea rezultate rapide și sigure, care, din nou, nu creează dependență și nu îmi provoacă alte probleme și cum am citit pe internet... am spus să încerc.” (P05)

„Am văzut multă publicitate pe Google și Facebook și am decis că va fi cu siguranță o metodă bună.” (P11)

„În principal prietenul meu, și după aceea ce am găsit disponibil ca informație pe Google.” (P12)

„Informație, am căutat informații pe Google și pe internet despre ce altceva pot face pentru a mă recupera.” (P15)

„Colegii plus internetul pentru că am căutat și eu pe internet despre asta.” (P03)

Problemele de accesibilitate, inclusiv costul tratamentului și acoperirea asigurărilor, constituie bariere semnificative în alegerea rTMS. Implicațiile financiare ale rTMS, care pot fi substanțiale, sunt o considerație critică pentru mulți, 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 influența procesul de luare a deciziilor, deoarece provocările logistice ale participării la ședințe regulate de tratament pot descuraja persoanele care locuiesc departe de centrele specializate. Influența furnizorilor de servicii medicale în ghidarea alegerilor de tratament este un alt factor important. Recomandările psihiatrilor, psihologilor și medicilor de familie, bazate pe evaluarea lor profesională a stării și istoricului de tratament al pacientului, pot influența semnificativ decizia pentru sau împotriva rTMS. Gradul de conștientizare și familiarizare cu rTMS în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății variază, iar perspectivele lor pot avea un impact semnificativ asupra alegerilor pacienților. Participanții la studiu și-au exprimat părerile în aceste cuvinte:

„Da, obstacolele sunt legate de distanță și de faptul că sunt 200 km la mijloc și nu poți face naveta de fiecare dată când faci rTMS. Programul meu, care este destul de încărcat, nu îmi permite să îmi iau câteva săptămâni libere pentru a face acest tratament, dar dacă lucrurile ar evolua și dacă aș ajunge în punctul în care aș simți nevoia în mod necesar, aș face acest lucru și nu aș lua aceeași decizie de a începe tratamentul cu antidepresive pentru anxietate. Deci, clar aș opta pentru variantele rTMS.” (P20)

„Ca obstacol, unul mare, dar nu neapărat major, a fost faptul că zona în care trebuia să merg pentru aceste terapii era mai departe de mine și traficul din București ar fi făcut oarecum dificil pentru mine să ajung la terapie. Acesta a fost singurul obstacol. Clar au existat factori determinanți pe lângă recomandări și frica de a nu fi dependent pe viață de o terapie convențională m-a condus într-un fel către TMS.” (P19)

Atitudinile individuale față de tratamentul sănătății mintale și problemele asociate cu anumite tratamente pot influența procesul decizional. Unii indivizi pot vedea rTMS ca pe o ultimă soluție, de luat în considerare doar după ce toate celelalte opțiuni au fost epuizate, în timp ce alții pot considera rTMS ca o alternativă preferabilă la medicație din cauza preocupărilor legate de dependența de medicamente sau efectele secundare. Decizia de a urma TMS este multifactorială, influențată de considerații legate de eficacitate, mărturii personale, accesibilitate, recomandările furnizorului de servicii medicale și convingerile individuale despre tratamentul

sănătății mintale. Pe măsură ce cercetările despre rTMS continuă să crească și atitudinile societății față de sănătatea mintală evoluează, este probabil ca tot mai mulți indivizi să considere rTMS ca o opțiune viabilă de tratament pentru gestionarea condițiilor lor. Participanții la studiu și-au exprimat părerile în aceste cuvinte.

„Pentru că atunci când am venit la cabinetul dumneavoastră, eram într-o stare destul de avansată de depresie, așa că nu se întâmplă miracole peste noapte. Știam că recuperarea durează timp, probabil variază de la pacient la pacient, cel puțin două săptămâni și apoi acest lucru a fost ca un plus pentru a accelera cumva vindecarea și m-am simțit foarte bine pentru că, spre deosebire de medicație, și-a făcut efectul mult mai rapid." (P09)

„Nu. Absolut nimic. Alternativa ar fi fost probabil psihoterapia, dar și aceasta durează foarte mult și atunci clar am preferat ceva mult mai sigur și mai rapid." (P09)

„Nu, nu am întâmpinat niciun obstacol, totul a decurs lin. Am început să fiu din nou activă, să am o dispoziție generală bună, să fiu eficientă atât în desfășurarea activităților cât și în viața de zi cu zi." (P01)

„Nu. Nu știu dacă există vreun alt tratament echivalent cu acest dispozitiv. Cred că există doar medicația și medicația nu mi-ar plăcea. Pot să spun asta de la început." (P17)

„Faptul că este o terapie alternativă nouă, faptul că sunt și eu profesionistă în domeniul medical și sunt foarte susținătoare pentru tratamente noi și inovatoare, alternative la terapiile clasice." (P03)

„Nu eram dispusă să aleg opțiunea farmacologică. Nu aș fi ales niciodată terapia farmacologică pentru a trata simptomele. Faptul că nu există efecte secundare, că nu există riscul de dependență." (P04)

„Fiind la o vârstă destul de tânără nu am vrut să încep un tratament convențional, un medicament care ar fi necesitat să fie continuat mulți ani. Am vrut ceva ce poate fi aplicat pe termen scurt și care nu necesită ani de terapie." (P19)

„Având anxietate și dorind să scap de ea, desigur, și cum am spus nu sunt fan al medicamentelor. Nu am vrut să iau Anxiar sau ce alte alternative există pentru o astfel de problemă, am preferat să merg pe această variantă." (P06)

Tema 03: Compararea rTMS cu alte tipuri de tratamente

În ceea ce privește identificarea similarităților și 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 obține o perspectivă mai clară în NVivo 14 *(Tabel nr. 109).* Norul de cuvinte generat este reprezentat de Figura nr. 5.

Cuvânt	Lungime	Număra	Procent ponderat (%)	Cuvinte similare
Efecte	7	41	6,73	efect, eficace, efecte, eficacitate, eficient, bun, problemă, rezultate
tratament	9	30	5,54	discutat, tratament, tratamente
terapie	7	19	3,51	terapii, terapie
tms	3	13	2,40	tms
plăcea	4	15	2,12	compară, a compară, comparativ, cum ar fi, similar

Cuvânt	Lungime	Număra	Procent ponderat (%)	Cuvinte similare
sesiune	7	11	2,03	sesiune, sesiuni
parte	4	12	2,03	pozitiv, lateral
bun	4	19	1,94	benefic, bun, drept, practic, corect, bine
mult	4	12	1,91	frecvent, mult, des, practic
încercat	5	9	1,66	încercat, încercați
lua	4	15	1,52	a considera, luat în considerare, având în vedere, direct, obțineți, emiteți, aveți nevoie, solicitați, a lua, luați,
experiență	10	10	1,32	experimentează, simte, a simți, obține, știe, vezi
tipuri	5	8	1,29	caz, tip, tipuri
gândi	5	10	1,23	a considera, luat în considerare, având în vedere, însemna, gândiți-vă
prim	5	8	1,23	primul, în primul rând, începeți
de fapt	8	6	1,11	de fapt, există, într-adevăr
a simți	4	6	1,11	a simți
feluri	5	6	1,11	amabil, feluri, tolera, tolerat
medicament	10	6	1,11	medicație, medicamente
farmacologice	15	6	1,11	farmacologice

Tabel nr. 135 - Rezultatele testului de interogare a cuvintelor pentru tema 03 in programul NVivo 14.

Figura nr. 6 - Word cloud pentru tema 03 - Compararea rTMS cu alte tipuri de tratamente

rTMS reprezintă un progres semnificativ în opțiunile de tratament non-invaziv, oferind o alternativă distinctă față de farmacoterapie și psihoterapie. Emergența sa este deosebit de relevantă în discuțiile despre sănătatea publică, datorită nevoii crescute de opțiuni de tratament diverse și accesibile. Unul dintre principalele avantaje ale rTMS din perspectiva sănătății publice este capacitatea sa de a oferi o opțiune de tratament pentru pacienții cu depresie rezistentă la tratament. Aceasta reprezintă o porțiune considerabilă a populației care nu răspunde la antidepresivele tradiționale sau la psihoterapie. Eficacitatea rTMS în acest grup subliniază potențialul său de a umple un gol critic în îngrijirea sănătății mintale, reducând potențial povara pe termen lung a sănătății publice a depresiei netratate sau tratate inadecvat. Comparativ, farmacoterapia, deși este larg utilizată și eficientă pentru mulți, poartă riscul efectelor secundare care pot varia de la ușoare la severe, influențând conformitatea pacienților și rezultatele generale

ale tratamentului. Farmacoterapia necesită acces la profesioniști calificați și poate fi intensivă în timp și costisitoare; iar acești factori limitează disponibilitatea și fezabilitatea acesteia pentru unii indivizi. rTMS, în contrast, oferă un curs de tratament relativ scurt, tipic de patru până la șase săptămâni, non-sistemic, minimizând astfel efectele secundare și nu necesită sedare sau anestezie, permițând pacienților să își mențină activitățile zilnice regulate.

"Am mers în paralel, am luat medicamente și diferența ar fi timpul. Pentru rTMS am putut simți efectul după a treia ședință." (P09)

"Pentru mine a fost super ok, adică am simțit diferența cred de la a treia ședință, de fapt am simțit-o fizic în primul rând. Da, cam așa după a treia ședință. A funcționat extrem de bine pe mine." (P09)

"Părerea mea despre TMS este foarte bună, pentru că este o terapie care nu are efecte secundare și nu dă dependență comparativ cu tratamentul medicamentos." (P01)

"Din cauza medicației, aveam o stare de somnolență care îmi afecta activitatea de zi cu zi. Cu ajutorul rTMS, sănătatea mea s-a îmbunătățit fără efecte adverse." (P01)

"Nu am încercat alte tipuri de tratamente noi pentru că nu am vrut și sunt foarte mulțumit de experiența cu acest tip de tratament. După cum am spus, efectele sunt foarte rapide, rezultatele sunt foarte rapide." (P05)

"Cred că este o metodă eficientă, mai ales la debutul bolii, pentru că aparțin acelei părți a populației care nu îi plac tratamentele medicamentoase." (P11)

"Este o terapie care cel puțin în cazul meu s-a dovedit a fi foarte eficientă și cu efecte benefice pe termen lung chiar și după întreruperea terapiei, spre deosebire de medicamente." (P12)

"Este ceva nou pentru mine. Alte tratamente noi, sincer nu am făcut, dar am discutat în stânga și în dreapta și din ce am înțeles, prietenii care au făcut și ei TMS, consideră că TMS a fost cel mai eficient." (P13)

"Nu există nimic mai bun. Nu există. Pentru mine nimic altceva nu m-a ajutat sau salvat. Mi-am recăpătat normalitatea și am o viață normală." (P05)

"Având în vedere că este o tehnică nouă despre care am auzit relativ recent, chiar înainte să o încerc, cred că este o opțiune bună, non-invazivă, o alternativă la terapia clasică cu un psiholog sau un psihiatru." (P03)

"Am avut tratament psihiatric înainte, dar în acea situație simptomele erau mult mai severe și diagnosticul era diferit, iar acum că erau mult mai ușoare, spun că a funcționat. Nu am avut efecte secundare." (P03)

"Cred că este un remediu foarte important pentru că efectele secundare cred că sunt minime sau nu există... nu știu sigur. În ceea ce mă privește nu au existat efecte adverse și efectul pozitiv apare imediat." (P20)

Integrarea rTMS în strategiile de sănătate publică nu este lipsită de provocări. Costul inițial și investiția în resurse pentru echipamentele rTMS și personalul instruit sunt semnificative, ceea ce poate influența disponibilitatea sa, în special în zonele cu venituri mai mici sau în sistemele de sănătate deja tensionate de resurse limitate. Deși rTMS este o opțiune de tratament eficientă pentru unii, nu este universal eficientă, iar determinarea pacienților care ar putea beneficia cel mai mult rămâne un domeniu de cercetare în desfășurare. Compararea rTMS cu alte tehnici emergente de stimulare cerebrală non-invazivă, cum ar fi stimularea directă transcraniană, TDCS,

dezvăluie un peisaj al tratamentului sănătății mintale care evoluează rapid. Fiecare dintre aceste modalități oferă beneficii și limitări unice, iar eficacitatea și aplicabilitatea lor comparativă la diferite populații de pacienți sunt centrale în discuțiile despre sănătatea publică privind optimizarea îngrijirii sănătății mintale.

"Din punctul meu de vedere, cel mai mare beneficiu a fost că nu a trebuit să administrez mai multe medicamente, și mediul a fost unul plăcut comparativ cu spitalul, unde mediul nu este la fel de frumos și plăcut." (P11)

"Nu am făcut alte tipuri de tratamente, dar TMS este nivelul 99, ar trebui să facă parte dintr-un program, la nivel național, oarecum compensat și obligatoriu în anumite situații, din cauza eficacității sale. Este foarte relevant pentru mine personal." (P17)

"Am încercat un tratament pentru anxietate în trecut care a fost cymbalta și unele benzodiazepine. Acel tratament a fost foarte greu de tolerat la început, și în momentul în care am oprit tratamentul, a apărut o stare generalizată de astenie." (P20)

"Atât începerea tratamentului cât și încetarea acestuia au fost foarte perturbatoare în viața mea. Pe de altă parte, la TMS nu a fost absolut nimic care să mă deranjeze, au fost doar efectele pozitive și mi-ar plăcea să fac mult mai des decât am făcut. De fapt, am făcut tratament complet doar o dată, doar că problema distanței mă împiedică să fac acest lucru." (P20)

"În primul rând, faptul că aș putea spune că este non-invaziv. Este o terapie care nu dă efecte adverse sau cel puțin nu produce efecte la fel de semnificative ca alte terapii farmacologice de exemplu. Efectele simțite de această terapie apar la scurt timp după începerea tratamentului și se poate spune că sunt efecte de lungă durată." (P19)

"Nu este nevoie de o terapie constantă sau pe termen lung, cum este cazul cu antidepresivele normale." (P19)

"Aș putea compara doar cu un antidepresiv foarte cunoscut, alte terapii ca aceasta nu am făcut niciodată înainte, dar ca o experiență cum am spus, efectele secundare au fost mai puțin de 10% sau într-o incidență foarte mică." (P19)

"Efectele benefice le-am simțit chiar după 2-3 ședințe de terapie. Este o terapie foarte ușor de gestionat și bine tolerată de pacient. Nu necesită mult timp, nici nu necesită vreo devotare. Pentru mine, efectele au fost clar superioare față de antidepresivul pe care l-am încercat." (P19)

"Nu am încercat nimic altceva decât ceai de lavandă până în acel punct. Până acum am încercat doar TMS dar pot să-l compar cu meditația. Este un lucru foarte interesant, poți obține un efect similar din zona meditației care este destul de apropiat cu efecte imediate." (P18)

"Nu am încercat alte tipuri de tratamente pentru că nu sunt de acord cu pastilele, motiv pentru care am vrut să încerc această variantă pentru anxietate și în final mi-a rezolvat problema fără nevoia de a lua medicamente." (P10)

"Am o părere foarte bună din simplul fapt că această terapie nu are efecte secundare comparativ cu tratamentele farmacologice și perioada totală de terapie este mai scurtă decât pentru medicație." (P06)

"În trecut, am luat tratament farmacologic și știam că au efecte secundare. Atunci mi s-a părut mult mai avantajos să folosesc această procedură non-invazivă." (P07)

"Am mers direct la clinica doctorului și am făcut ședințele de TMS. Da, deja luam cu ușurință tratamentul farmacologic de asemenea. TMS practic a ajutat la procesul meu de vindecare, care a fost mult mai rapid." (P08)

rTMS adăugă valoroare la opțiunile de tratament pentru sănătatea mintală, oferind o combinație de eficacitate și siguranță care este deosebit de atractivă pentru inițiativele de sănătate publică menite să abordeze condițiile rezistente la tratament. Compararea și integrarea continuă a rTMS cu tratamentele tradiționale și emergente este vitală pentru dezvoltarea unor strategii de sănătate publică cuprinzătoare, accesibile și eficiente pentru îngrijirea sănătății mintale. Pe măsură ce cercetarea continuă să evolueze, la fel va evolua și rolul rTMS în sănătatea publică, extinzând potențial aplicația și accesibilitatea sa pentru a beneficia un spectru mai larg de indivizi.

2.5.5 Concluzii calitative și recomandări pentru comunicarea cu pacientul

În cadrul acestui studiu au rezultat mai multe concluzii cheie privind eficacitatea rTMS, acceptabilitatea și factorii influenți 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 pronunțată în rândul populațiilor cu depresie rezistentă la tratament, oferind o alternativă viabilă acolo unde intervențiile farmacologice tradiționale și psihoterapeutice au eșuat. Acceptabilitatea rTMS în rândul pacienților și furnizorilor de servicii de sănătate este, în general, mare, atribuită naturii sale non-invazive, efectelor secundare minime și absenței necesității de anestezie. Această acceptabilitate este crucială pentru integrarea sa în îngrijirea psihiatrică standard, promovând o înțelegere și disponibilitate mai largă de a adopta această modalitate ca parte a planurilor de tratament comprehensive. Mărturiile personale ale celor care au experimentat îmbunătățiri substanțiale ale simptomelor lor contribuie la acceptarea și cererea în creștere pentru acest tratament.

Decizia de a urma rTMS este influențată de un complex de factori. Costul tratamentului și 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 funcție de locație geografică, limitând potențial accesul pentru cei din zonele rurale sau sub-servite. Recomandarea profesioniștilor din sănătate pe baza cunoștințelor și înțelegerii lor despre rTMS este un alt factor important, subliniind nevoia de educație continuă și formare în acest domeniu. Atitudinile personale față de tratamentul sănătății mintale, influențate de factori sociali și credințe individuale, pot facilita sau împiedica decizia de a urma rTMS. Corpul emergent de cercetare și studii clinice continuă să modeleze percepțiile, atenuând treptat preocupările și scepticismul prin evidențierea bazei științifice și a potențialului terapeutic al rTMS.

rTMS se prezintă ca o opțiune de tratament convingătoare în domeniul psihiatriei, evidențiată de eficacitatea sa în tratarea anumitor tulburări și de acceptabilitatea ridicată atât în rândul pacienților, cât și al clinicienilor. Implementarea și utilizarea mai largă a rTMS depind de abordarea factorilor influenți care guvernează accesul și alegerea. Pe măsură ce corpul de dovezi care susține rTMS continuă să se extindă, alături de eforturile de îmbunătățire a accesibilității și a accesibilității la prețuri accesibile, se poate anticipa că rTMS va ocupa o poziție mai proeminentă în strategia de sănătate publică pentru gestionarea tulburărilor de sănătate mintală. Această evoluție necesită o abordare care să cuprindă inovația clinică, politica de sănătate publică și atitudinile societale față de tratamentul sănătății mintale pentru a realiza pe

deplin potențialul rTMS în contribuția la îngrijirea sănătății mintale.

Concentrarea pe rTMS în contextul României oferă o perspectivă unică, având în vedere infrastructura de sănătate a țării, politica de sănătate publică și atitudinile societale față de tratamentul sănătății mintale. Eficacitatea rTMS ca opțiune de tratament pentru depresie și alte tulburări de sănătate mintală este bine documentată la nivel global, iar acest lucru se extinde și la potențiala sa aplicare în România. Accesibilitatea și acceptabilitatea TMS în România sunt influențate de factori naționali specifici, inclusiv finanțarea sănătății, disponibilitatea profesioniștilor medicali specializați instruiți în rTMS și conștientizarea publică despre tratamentele de sănătate mintală. Sistemul de sănătate din România s-a confruntat cu provocări legate de finanțare, alocarea resurselor și asigurarea accesului echitabil la îngrijire. Acești factori pot influența disponibilitatea tratamentelor inovatoare precum rTMS. Pentru ca rTMS să fie acceptat și utilizat pe scară largă, ar trebui să se facă eforturi concertate pentru a investi în echipamentul necesar și pentru a instrui profesioniștii din sănătate în acest tratament specializat. De asemenea, inițiativele de sănătate publică ar putea juca un rol vital în creșterea conștientizării despre rTMS în rândul populației generale și al profesioniștilor medicali, subliniind beneficiile și potențialul său ca alternativă la tratamentele tradiționale.

Acceptarea rTMS în rândul pacienților din România poate fi influențată de atitudinile societale față de sănătatea mintală. Există o necesitate continuă de a aborda problemele și de a promova înțelegerea și deschiderea față de problemele de sănătate mintală și opțiunile de tratament. O conștientizare și acceptare mai mare poate duce la o cerere crescută pentru rTMS, ceea ce, la rândul său, ar putea îmbunătăți disponibilitatea și accesul. Factorii economici, cum ar fi costul rTMS și acoperirea de asigurări, sunt critici în determinarea fezabilității optării pentru acest tratament. În România, ca și în multe alte țări, 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 și integrarea acestuia în îngrijirea sănătății mintale. Deși potențialul rTMS de a îmbunătăți rezultatele sănătății mintale este evident, contextul României prezintă provocări și oportunități specifice. Abordarea eficientă a acestora necesită un demers pe mai multe planuri care implică îmbunătățirea infrastructurii de sănătate, creșterea conștientizării și acceptării rTMS în rândul publicului și al profesioniștilor din sănătate, și 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 sănătății mintale, îmbunătățind în cele din urmă bunăstarea indivizilor și a comunității în general.

CAPITOLUL 3. INTEGRAREA RTMS ÎN PRACTICA PROFESIONALĂ ȘI ÎN POLITICILE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

3.1 MODEL DE INTEGRARE A RTMS ÎN SERVICIILE DE SĂNĂTATE MINTALĂ

Prevalența în creștere a tulburărilor de adaptare, tulburărilor depresive majore atât la nivel global cât și național (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2019) reprezintă o problemă emergentă de sănătate publică. Impactul acestor afecțiuni asupra populației și sistemelor de sănătate publică este major. Impactul asupra sănătății publice este reprezentat de costurile asociate tratamentului acestor afecțiuni (spre exemplu numărul mare de spitalizări din cauza tulburărilor de adaptare), precum și de costurile indirecte asociate cu concediile medicale și lipsa productivității (Iordache et al., 2023). La nivelul populației impactul acestor tulburări mintale creează rate mari de suicid finalizat, comportamente la risc pentru sănătate, rezultate educaționale slabe, lipsa capacității de muncă și stigmatizare (American Psychiatric Association, 2013; Campion, 2018). Pentru a reduce impactul acestor afecțiuni mintale este nevoie de o serie de intervenții de sănătate publică, care să vizeze prevenția, tratamentul eficient al bolilor și promovarea bunăstării mentale în rândul populației (Campion et al., 2012).

Cercetarea oportunității introducerii rTMS ca și metodă de tratament inovatoare, non-farmacologică pentru tulburarea de adaptare și tulburarea depresivă majoră aduce un plus de valoare posibilității diversificării metodelor de tratament pentru. Deși există o serie de tratamente farmacologice psihotrope pentru abordarea acestor două afecțiuni, un număr foarte mare de pacienți, nu prezintă efectele terapeutice așteptate, au contraindicații sau prezintă efecte adverse în urma administrării medicației psihotrope. Prin identificarea de noi metode terapeutice eficiente, se pot crește ratele de răspuns clinic și remisie a afecțiunilor generând astfel economii substanțiale la bugetul de stat, în urma scăderii costurilor directe și indirecte asociate acestor boli, precum și creșterea productivității indivizilor și eliminarea dizabilității produse de boală. Economiile obținute se pot utiliza în crearea de politici de sănătate publică care pot contribui la prevenția tulburărilor mentale și promovarea bunăstării mentale în cadrul populației. În ceea ce privește eficacitatea și siguranța rTMS ca și metoda de tratament standard sau adjuvantă în tulburarea de adaptare și tulburarea depresivă majoră, rezultatele studiilor prezentate în carte aduc informații importante atât pentru clinicieni cât și pentru specialiștii din sănătate publică.

Astfel, 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, Reti, Carpenter, McDonald, et al., 2018; O'Reardon et al., 2007).

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 pe care îl identificăm în această carte 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.

În ceea ce privește utilitatea acestei intervenții în sănătatea publică, regăsim mai multe studii ce au demonstrat cost-eficiența acestei metode de tratament comparativ cu tratamentul farmacologic cu antidepresive. Aceste studii au fost realizate în Japonia, Australia și America și au evaluat cost-eficiența terapiei cu rTMS atât pe termen scurt cât și pe termen lung utilizând modele de micro-simulare Markov (K.-H. Nguyen & Gordon, 2015; Noda et al., 2023; Simpson et al., 2009; Voigt et al., 2017).

Având în vedere faptul că la noi în țară există costuri mari care ajung la 5.553 euro/an/pacient (Iordache et al., 2023) și rezultatele obținute de noi în studiul de cercetare, considerăm că specialiștii din sănătate publică trebuie să manifeste prudență înainte de utilizarea acestei terapii pe scară larga. Astfel decontarea terapiei cu rTMS din bugetul de stat trebuie să aibă la bază o analiză a eficacității diferitelor protocoale de rTMS, precum și identificarea subgrupurilor de pacienți ce ar putea beneficia de un efect pozitiv în urma terapiei.

În ceea ce privește tulburarea de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă, având în vedere caracterul autolimitat al afecțiunii în funcție de durata factorilor de stres acuți (American Psychiatric Association, 2013) și eficacitatea foarte mare raportată în grupul de studiu ce a fost tratat doar prin rTMS, se poate afirma faptul că rTMS ar putea fi o metodă de tratament cost-eficientă pentru această boală. În primul rând ar putea scădea foarte mult costurile directe legate de afecțiune, reprezentate de costul cu spitalizarea pacienților (Iordache et al., 2023) prin rezolvarea majorității cazurilor în ambulatoriul privat de specialitate. Ținând cont că 75% dintre participanții la studiu au avut statutul de salariat, prin vindecarea mai rapidă a bolii pacienții se pot reîntoarce mai repede la locul de muncă, crescând productivitatea. Faptul că această terapie nu necesită internare, pacienții putând să se reîntoarcă imediat după sesiunile de tratament la activitățile zilnice s-ar putea face economii substanțiale la bugetul de stat prin scăderea numărului de zile de concediu medical sau chiar prin eliminarea acestora.

Accesul la rTMS este mult limitat în Romania, deoarece există puține clinici la nivel național care oferă acest tip de terapie, acestea fiind localizate în mediul urban. Majoritatea participanților la studiile cuprinse 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 specialiștii din sănătate publică. Pentru a sporii accesul la terapie specialiștii din sănătate publică ar trebui să aibă în vedere asigurarea disponibilității echipamentelor și a personalului medical instruit corespunzător atât în mediul urban, cât și 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 țări precum America, sistemele de asigurări de sănătate cum ar fi Medicare, decontează procedurile de rTMS pentru tulburarea depresivă majoră (Voigt et al., 2017).

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.

Promovarea corectă a metodelor noi terapeutice este o altă problemă de sănătate publică, deoarece percepția pacienților poate fi influențată direct prin publicitatea realizată în media sau pe platformele social media (Scheper et al., 2022). În baza rezultatelor prezentate și a recomandărilor din literatura de specialitate considerăm că promovarea adecvată a acestei metode terapeutice trebuie realizată într-un mod neutru. O prezentare prea pozitivă a efectelor terapeutice nu ar fi conformă cu rezultatele identificate de noi, astfel poate crea false speranțe pacienților atunci când aceștia observă că obțin rezultate modeste în urma sesiunilor de tratament. De asemenea o prezentare prea negativă scoțând în evidență lipsa de eficacitate la nivel general ar putea avea un impact negativ asupra persoanelor care ar putea beneficia în urma acestei terapii pentru afecțiunea lor.

3.2 CONCLUZII PENTRU CLINICIENI, MANAGERI ȘI PERSOANE DE DECIZIE

Studiul pilot privind rTMS în tulburarea de adaptare cu dispoziție 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 evidențiat o eficacitate superioară comparativ cu tratamentul farmacologic psihotrop în abordarea tulburărilor de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă. Stimularea magnetică ar putea fi folosită ca o alternativă mai eficientă pentru pacienții ce nu răspund adecvat la medicație sau care caută opțiuni de tratament non-farmacologice.
2. Profilul de siguranță și efectele adverse secundare limitate și tranzitorii fac ca rTMS să fie o metodă de tratament sigură și acceptabilă.
3. Grupul care a beneficiat doar de rTMS a manifestat o probabilitate mai mare în obținerea unui răspuns clinic pozitiv, iar grupul care a beneficiat doar de medicație farmacologică și un scor redus pe scala HAM-A, a manifestat o probabilitate mai mare în apariția remisiunii bolii
4. Decizia pacienților de a opta pentru rTMS a fost strâns corelată statistic cu mediul de proveniență urban.

Studiul pilot privind rTMS ca tratament adjuvant în depresia majoră, a fost primul de acest fel din România. Rezultatele obținute în urma cercetării au permis formularea următoarelor concluzii:

1. Lipsa eficacității rTMS ca și adjuvant al tratamentului farmacologic psihotrop pentru

pacienții cu tulburare depresivă majoră în eșantionul studiat.

2. Procedura rTMS a fost sigură și bine tolerată de pacienți, efectele secundare fiind limitate și tranzitorii. La nici un participant din studiu nu a fost indusă hipomania.
3. Factorii predictivi în apariția răspunsului clinic au fost reprezentați de mediul de proveniență rural și un scor inițial mai scăzut pe scala HDRS. Astfel iese în evidentă faptul că stilul de viața și mediul în care locuiesc pacienții pot influența tratamentul și recuperarea depresiei. Grupul de pacienți ce a beneficiat doar de medicație și 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 participanților la studiu este influențată de mediul de proveniență urban și de un nivel de educație mai crescut.

Studiul de cercetare calitativ privind vocea pacientului: percepții, experiențe și decizii privind rTMS. Analiza calitativă a fost prima pe această temă din România și a permis formularea următoarelor concluzii:

1. Experiențele pacienților ce au fost tratați cu rTMS au fost pozitive, scoțând în evidență eficacitatea și siguranța acestei metode, precum și acceptabilitatea crescută în rândul pacienților. La majoritatea participanților la interviu calitatea vieții a fost îmbunătățită considerabil în urma procedurilor de stimulare magnetică.
2. Decizia de a urma tratamentul prin stimulare magnetică are la bază refuzul pacienților de a apela la metode de tratament convenționale, lipsa de eficacitate a tratamentului medicamentos în unele cazuri și de dorința de recuperare mai rapidă în cazul pacienților tratați concomitent cu rTMS și medicație psihotropă.
3. Accesibilitatea pacienților la rTMS este restrânsă datorită faptului că metoda nu este promovată, iar populația nu știe de ea, precum și de faptul că terapia implică costuri financiare mari, ce nu pot fi decontate prin CNAS. Distribuția deficitară de echipamente în zonele rurale sau sub-servite, limitează și mai mult accesul pacienților la astfel de proceduri.

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

Pe baza analizei literaturii de specialitate și a rezultatelor obținute în studiile prezentate în această carte, se pot dezvolta în perioada următoare strategii de sănătate publică, bazate pe următoarele repere:

1. rTMS pare să fie o metodă sigură, eficace și cost-eficientă pentru tratamentul tulburării de adaptare cu dispoziție mixtă anxios-depresivă, rolul ei în tratamentul tulburării depresive majore rămâne neclar, necesitând mai multă cercetare privind tipurile de protocoale eficiente și precauție în considerarea utilizării ei pe scară largă de către politicile de sănătate publică. Prin integrarea de noi metode inovatoare se poate reduce impactul acestor afecțiuni asupra indivizilor și a sistemelor de sănătate publică.
2. Pentru a introduce rTMS ca și tratament standard sau adjuvant în tulburarea de adaptare studiată, este necesar ca specialiștii să realizeze politici de sănătate publică care să elaboreze și să implementeze ghiduri clinice bazate pe dovezi care

să includă și această terapie.

3. Implementarea și utilizarea corectă a acestei metode terapeutice la scară largă, necesită existența unor programe de instruire și certificare pentru cercetători, medici și tehnicienii TMS.
4. Prin alocarea de fonduri pentru decontarea procedurilor de către CNAS și pentru echiparea ambulatoriilor, spitalelor cu dispozitive de stimulare se poate crește accesibilitatea la acest tip de tratament atât în mediul rural cât și în mediul urban.
5. Campaniile de informare și educație sunt necesare pentru a creste conștientizarea publică și acceptarea rTMS ca opțiune de tratament sigură și eficientă. Aceste campanii ar trebui să vizeze atât populația cât și profesioniștii din domeniul sănătății. Promovarea trebuie abordeze atât beneficiile cât și riscurile asociate cu rTMS și să aibă un ton neutru.

BIBLIOGRAFIE

Adli, M. (2011). Urban stress and mental health. *LSECities.*

Aetna. (2016). *Transcranial Magnetic Stimulation and Cranial Electrical Stimulation policy: 0469.Effective: 7/ 29/16.* https://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0469.html#dummyLink2

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.

Anand, A., Mathew, S. J., Sanacora, G., Murrough, J. W., Goes, F. S., Altinay, M., Aloysi, A. S., Asghar-Ali, A. A., Barnett, B. S., Chang, L. C., Collins, K. A., Costi, S., Iqbal, S., Jha, M. K., Krishnan, K., Malone, D. A., Nikayin, S., Nissen, S. E., Ostroff, R. B., … Hu, B. (2023). Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *New England Journal of Medicine*, *388*(25), 2315–2325. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302399

Andrade, C. (2017a). Ketamine for Depression, 2: Diagnostic and Contextual Indications. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *78*(5), e555–e558. https://doi.org/10.4088/JCP.17f11629

Andrade, C. (2017b). Ketamine for Depression, 3: Does Chirality Matter? *The Journal of Clinical Psychiatry*, *78*(06), e674–e677. https://doi.org/10.4088/JCP.17f11681

Anthem Wellpoint. (2016). *Transcranial magnetic stimulation coverage policy: BEH.00002. Effective: 2/11/16.* https://www.anthem.com/wps/portal/ahpculdesac?content_path=medicalpolicies/noapplication/f1/s0/t0/pw_034471.htm&na=onlinepolicies&label=Overview

Arai, N., Okabe, S., Furubayashi, T., Terao, Y., Yuasa, K., & Ugawa, Y. (2005). Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *116*(3), 605–613. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.09.020

Arends, I., Bruinvels, D. J., Rebergen, D. S., Nieuwenhuijsen, K., Madan, I., Neumeyer-Gromen, A., Bültmann, U., & Verbeek, J. H. (2012). Interventions to facilitate return to work in adults with adjustment disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006389.pub2

Ashton J. (2019). *Practising Public Health, An eyewitness account.* Oxford University Press.

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

Bachem, R., & Casey, P. (2018). Adjustment disorder: A diagnosis whose time has come. *Journal of Affective Disorders*, *227*, 243–253. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.034

Bachem, R., & Maercker, A. (2016). Self-help interventions for adjustment disorder problems: a randomized waiting-list controlled study in a sample of burglary victims. *Cognitive Behaviour Therapy*, *45*(5), 397–413. https://doi.org/10.1080/16506073.2016.1191083

Baeken, C., & De Raedt, R. (2011). Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neuro circuitry in unipolar depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *13*(1), 139–145. https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/cbaeken

Baghai, T. C., Blier, P., Baldwin, D. S., Bauer, M., Goodwin, G. M., Fountoulakis, K. N., Kasper, S., Leonard, B. E., Malt, U. F., Stein, D., Versiani, M., & Möller, H.-J. (2011). General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *261*(S3), 207–245. https://doi.org/10.1007/s00406-011-0259-6

Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, *325*(8437), 1106–1107. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4

Barker AT. (1999). The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. Electroencephalogr. *Clin Neurophysiol Suppl*, *51*, 3–21.

Bayram, N., & Bilgel, N. (2008). The prevalence and socio-demographic correlations of depression, anxiety and stress among a group of university students. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *43*(8), 667–672. https://doi.org/10.1007/s00127-008-0345-x

Berlim, M. T., & Van den Eynde, F. (2014). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Dorsolateral Prefrontal Cortex for Treating Posttraumatic Stress Disorder: An Exploratory Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *59*(9), 487–496. https://doi.org/10.1177/070674371405900905

Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Accelerates and Enhances the Clinical Response to Antidepressants in Major Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(02), e122–e129. https://doi.org/10.4088/JCP.12r07996

Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Jeff Daskalakis, Z. (2013). Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*, *38*(4), 543–551. https://doi.org/10.1038/npp.2012.237

Bhugra, D., Campion, J., Ventriglio, A., & Bailey, S. (2015). The right to mental health and parity. *Indian Journal of Psychiatry*, *57*(2), 117. https://doi.org/10.4103/0019-5545.158130

Bliss, T. V. P., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, *232*(2), 331–356. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273

Borich, M., Arora, S., & Kimberley, T. J. (2009). Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *27*(1), 55–65. https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0461

Bourin, M., Bougerol, T., Guitton, B., & Broutin, E. (1997). A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, *11*(2), 127–132. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1997.tb00179.x

BrainsWay. (2020, June 24). *BrainsWay Receives FDA Clearance for Smoking Addiction in Adults. BrainsWay News,*. Retrieved from Https:// Www. Brain Sway. Com/ News_ Events/ Brain Sway- Recei Ves- Fda- Clear Ance- for- Smoki Ng- Addic Tion- in- Adults/. https://www.brainsway.com/news_events/brainsway-receives-fda-clearance-for-smoking-addiction-in-adults/

Brainsway Ltd. (2016). *510K1222288*. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/ cfpmn/pmn.cfm

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., Litră, 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

Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes. *JAMA Psychiatry*, *74*(2), 143. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644

Burns, R. B. (1991). Study and Stress among First Year Overseas Students in an Australian University. *Higher Education Research & Development*, *10*(1), 61–77. https://doi.org/10.1080/0729436910100106

Byers, A. L., Yaffe, K., Covinsky, K. E., Friedman, M. B., & Bruce, M. L. (2010). High Occurrence of Mood and Anxiety Disorders Among Older Adults. *Archives of General Psychiatry*, *67*(5), 489. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.35

Cameron, I. M., Reid, I. C., & MacGillivray, S. A. (2014). Efficacy and tolerability of antidepressants for sub-threshold depression and for mild major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *166*, 48–58. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.078

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., Bhugra, D., Bailey, S., & Marmot, M. (2013). Inequality and mental disorders: opportunities for action. *The Lancet*, *382*(9888), 183–184. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61411-7

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

Campion, J., Coombes, C., & Bhaduri, N. (2017). Mental health coverage in needs assessments and associated opportunities. *Journal of Public Health*, *39*(4), 813–820. https://doi.org/10.1093/pubmed/fdw125

Canuso, C. M., Singh, J. B., Fedgchin, M., Alphs, L., Lane, R., Lim, P., Pinter, C., Hough, D., Sanacora, G., Manji, H., & Drevets, W. C. (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*, *175*(7), 620–630. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720

Casey, P. (2009). Adjustment Disorder. *CNS Drugs*, *23*(11), 927–938. https://doi.org/10.2165/11311000-000000000-00000

Casey, P. (2014). Adjustment Disorder: New Developments. *Current Psychiatry Reports*, *16*(6), 451. https://doi.org/10.1007/s11920-014-0451-2

Catalina-Romero, C., Pastrana-Jimenez, J. I., Tenas-Lopez, M. J., Martinez-Munoz, P., Ruiz-Moraga, M., Fernandez-Labandera, C., & Calvo-Bonacho, E. (2012). Long-term sickness absence due to adjustment disorder. *Occupational Medicine*, *62*(5), 375–378. https://doi.org/10.1093/occmed/kqs043

Cavanagh, K., Strauss, C., Forder, L., & Jones, F. (2014). Can mindfulness and acceptance be learnt by self-help?: A systematic review and meta-analysis of mindfulness and acceptance-based self-help interventions. *Clinical Psychology Review*, *34*(2), 118–129. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.01.001

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

Chen, J., Zhou, C., Wu, B., Wang, Y., Li, Q., Wei, Y., Yang, D., Mu, J., Zhu, D., Zou, D., & Xie, P. (2013). Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Research*, *210*(3), 1260–1264. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.007

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

Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., Watanabe, N., Nakagawa, A., Omori, I. M., McGuire, H., Tansella, M., & Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, *373*(9665), 746–758. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5

Ciudad, A., Álvarez, E., Roca, M., Baca, E., Caballero, L., de Polavieja, P. G., Casillas, M., Valladares, A., & Gilaberte, I. (2012). Early Response and Remission as Predictors of a Good Outcome of a Major Depressive Episode at 12-Month Follow-Up. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *73*(02), 185–191. https://doi.org/10.4088/JCP.10m06314

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/10.1177/0269881115581093

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

Connolly, K. R., Helmer, A., Cristancho, M. A., Cristancho, P., & O'Reardon, J. P. (2012). Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice Post-FDA Approval in the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *73*(04), e567–e573. https://doi.org/10.4088/JCP.11m07413

Constantin, D. A., Monescu, V., Cioriceanu, I. H., Leaşu, 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

Crismon, M. L., Trivedi, M., Pigott, T. A., Rush, A. J., Hirschfeld, R. M. A., Kahn, D. A., DeBattista, C., Nelson, J. C., Nierenberg, A. A., Sackeim, H. A., & Thase, M. E. (1999). The Texas Medication Algorithm Project. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *60*(3), 142–156. https://doi.org/10.4088/JCP.v60n0302

Cui, H., Ren, R., Lin, G., Zou, Y., Jiang, L., Wei, Z., Li, C., & Wang, G. (2019). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induced Hypoconnectivity Within the Default Mode Network Yields Cognitive Improvements in Amnestic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *69*(4), 1137–1151. https://doi.org/10.3233/JAD-181296

Daly, E. J., Singh, J. B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R. C., Thase, M. E., Winokur, A., Van Nueten, L., Manji, H., & Drevets, W. C. (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*, *75*(2), 139. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739

Danielsson, L., Papoulias, I., Petersson, E.-L., Carlsson, J., & Waern, M. (2014). Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: A controlled study. *Journal of Affective Disorders*, *168*, 98–106. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.049

Daskalakis, Z. J., Möller, B., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C., & Chen, R. (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Experimental Brain Research*, *174*(3), 403–412. https://doi.org/10.1007/s00221-006-0472-0

Davies, P., Ijaz, S., Williams, C. J., Kessler, D., Lewis, G., & Wiles, N. (2019). Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2

De Leo, D. (1989). Treatment of Adjustment Disorders: A Comparative Evaluation. *Psychological Reports*, *64*(1), 51–54. https://doi.org/10.2466/pr0.1989.64.1.51

De Wit, S., Cremers, L., Hirsch, D., Zulian, C., Clumeck, N., & Kormoss, N. (1999). Efficacy and Safety of Trazodone versus Clorazepate in the Treatment of HIV-Positive Subjects with Adjustment Disorders: A Pilot Study. *Journal of International Medical Research*, *27*(5), 223–232. https://doi.org/10.1177/030006059902700502

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

Despland, J. N., Monod, L., & Ferrero, F. (1995). *Clinical relevance of adjustment disorder in DSM-III-4 and DSM-IV: Vol. 36(6)*. Compr Psychiatry.

Devlin, J. T., & Watkins, K. E. (2007). Stimulating language: insights from TMS. *Brain*, *130*(3), 610–622. https://doi.org/10.1093/brain/awl331

Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F., Ricci, V., Bria, P., Di Iorio, R., de Waure, C., Pasqualetti, P., & Profice, P. (2011). Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *105*(5), 2150–2156. https://doi.org/10.1152/jn.00781.2010

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Mazzone, P., Insola, A., Ranieri, F., & Tonali, P. A. (2003). Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurological Research*, *25*(2), 143–150. https://doi.org/10.1179/016164103101201292

Dolberg, O. T., Schreiber, S., & Grunhaus, L. (2001). Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biological Psychiatry*, *49*(5), 468–470. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01086-6

Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R. N., Zebley, B., Oathes, D. J., Etkin, A., Schatzberg, A. F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H. S., Gunning, F. M., Alexopoulos, G. S., Fox, M. D., Pascual-Leone, A., Voss, H. U., … Liston, C. (2017). Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*, *23*(1), 28–38. https://doi.org/10.1038/nm.4246

Dubljević, V. (2015). Neurostimulation Devices for Cognitive Enhancement: Toward a Comprehensive Regulatory Framework. *Neuroethics*, *8*(2), 115–126. https://doi.org/10.1007/s12152-014-9225-0

Dubljević, V., McCall, I. C., & Illes, J. (2020). Neuroenhancement at Work: Addressing the Ethical, Legal, and Social Implications. In *Organizational neuroethics. Cham: Springer* (pp. 87–103). https://doi.org/10.1007/978-3-030-27177-0_7

Dubljević, V., & Racine, E. (2017). Moral Enhancement Meets Normative and Empirical Reality: Assessing the Practical Feasibility of Moral Enhancement Neurotechnologies. *Bioethics*, *31*(5), 338–348. https://doi.org/10.1111/bioe.12355

Dubljević, V., Saigle, V., & Racine, E. (2014). The Rising Tide of tDCS in the Media and Academic Literature. *Neuron*, *82*(4), 731–736. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.003

Eimontas, J., Rimsaite, Z., Gegieckaite, G., Zelviene, P., & Kazlauskas, E. (2018). Internet-Based Self-Help Intervention for ICD-11 Adjustment Disorder: Preliminary Findings. *Psychiatric Quarterly*, *89*(2), 451–460. https://doi.org/10.1007/s11126-017-9547-2

Eranti, S., Mogg, A., Pluck, G., Landau, S., Purvis, R., Brown, R. G., Howard, R., Knapp, M., Philpot, M., Rabe-Hesketh, S., Romeo, R., Rothwell, J., Edwards, D., & McLoughlin, D. M. (2007). A Randomized, Controlled Trial With 6-Month Follow-Up of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy for Severe Depression. *American Journal of Psychiatry*, *164*(1), 73–81. https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.1.73

European Observatory on Health Systems; (2023). *Slovenia: Country Health Profile 2023*. OECD. https://doi.org/10.1787/0eb17a30-en

Falk, D. E., Yi, H., & Hilton, M. E. (2008). Age of onset and temporal sequencing of lifetime DSM-IV alcohol use disorders relative to comorbid mood and anxiety disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, *94*(1–3), 234–245. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.11.022

Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, *53*(8), 649–659. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2

Feffer, K., Lee, H. H., Mansouri, F., Giacobbe, P., Vila-Rodriguez, F., Kennedy, S. H., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., & Downar, J. (2018). Early symptom improvement at 10 sessions as a predictor of rTMS treatment outcome in major depression. *Brain Stimulation*, *11*(1), 181–189. https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.010

Fiorati, R. C., & Elui, V. M. C. (2015). Social determinants of health, inequality and social inclusion among people with disabilities. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, *23*(2), 329–336. https://doi.org/10.1590/0104-1169.0187.2559

Fitzgerald, P. B. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation is not as effective as electroconvulsive therapy for major depression. *Evidence-Based Mental Health*, *10*(3), 78–78. https://doi.org/10.1136/ebmh.10.3.78

Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2012). A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimulation*, *5*(3), 287–296. https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.006

Fonagy, P., Rost, F., Carlyle, J., McPherson, S., Thomas, R., Pasco Fearon, R. M., Goldberg, D., & Taylor, D. (2015). Pragmatic randomized controlled trial of long-term psychoanalytic psychotherapy for treatment-resistant depression: the Tavistock Adult Depression Study (TADS). *World Psychiatry*, *14*(3), 312–321. https://doi.org/10.1002/wps.20267

Food and Drug Administration. (2018). *FDA permits marketing of transcranial magnetic stimulation for treatment of obsessive compulsive disorder.* https:// www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulationtreatment-obsessive-compulsive-disorder.

Freedman, R. (2023). Ketamine and ECT in Depression — Risks and Rewards. *New England Journal of Medicine*, *388*(25), 2389–2390. https://doi.org/10.1056/NEJMe2305130

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

Furtado, C. P., Hoy, K. E., Maller, J. J., Savage, G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). An Investigation of Medial Temporal Lobe Changes and Cognition Following Antidepressant Response: A Prospective rTMS Study. *Brain Stimulation*, *6*(3), 346–354. https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.06.006

Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V., & Paulus, W. (2010). Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research*, *204*(2), 181–187. https://doi.org/10.1007/s00221-010-2293-4

Gardner, J. W., & Sanborn, J. S. (1990). Years of Potential Life Lost (YPLL)—What Does it Measure? *Epidemiology*, *1*(4), 322–329. https://doi.org/10.1097/00001648-199007000-00012

Garg, S., Agarwal, R., Tikka, S. K., & Khattri, S. (2020). Treatment emergent affective switch with intermittent theta burst stimulation over right temporo-parietal junction: A case report. *Brain Stimulation*, *13*(1), 275–276. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.011

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

Gartlehner, G., Thaler, K., Hill, S., & Hansen, R. A. (2012). How Should Primary Care Doctors Select Which Antidepressants to Administer? *Current Psychiatry Reports*, *14*(4), 360–369. https://doi.org/10.1007/s11920-012-0283-x

Gaynes, B. N., Warden, D., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Fava, M., & Rush, A. J. (2009). What Did STAR*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression. *Psychiatric Services*, *60*(11), 1439–1445. https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439

Ge, R., Downar, J., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Vila-Rodriguez, F. (2020). Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimulation*, *13*(1), 206–214. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.012

Geddes, J. R., & Andreasen, N. C. (2020). *New Oxford Textbook of Psychiatry* (J. R. Geddes, N. C. Andreasen, & G. M. Goodwin, Eds.). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/med/9780198713005.001.0001

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

Goldbloom, D. S., & Gratzer, D. (2019). Barriers to Brain Stimulation Therapies for Treatment-Resistant Depression: Beyond Cost Effectiveness. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 070674371989358. https://doi.org/10.1177/0706743719893584

González-Jaimes, E. I., & Turnbull-Plaza, B. (2003). Selection of psychotherapeutic treatment for adjustment disorder with depressive mood due to acute myocardial infarction. *Archives of Medical Research*, *34*(4), 298–304. https://doi.org/10.1016/S0188-4409(03)00051-1

Goyal, M., Singh, S., Sibinga, E. M. S., Gould, N. F., Rowland-Seymour, A., Sharma, R., Berger, Z., Sleicher, D., Maron, D. D., Shihab, H. M., Ranasinghe, P. D., Linn, S., Saha, S., Bass, E. B., & Haythornthwaite, J. A. (2014). Meditation Programs for Psychological Stress and Well-being. *JAMA Internal Medicine*, *174*(3), 357. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13018

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., Dannon, P. N., Schreiber, S., Dolberg, O. H., Amiaz, R., Ziv, R., & Lefkifker, E. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biological Psychiatry*, *47*(4), 314–324. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00254-1

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

Hamada, M., Terao, Y., Hanajima, R., Shirota, Y., Nakatani-Enomoto, S., Furubayashi, T., Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2008). Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Physiology*, *586*(16), 3927–3947. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152793

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

Hayasaka, S., Nakamura, M., Noda, Y., Izuno, T., Saeki, T., Iwanari, H., & Hirayasu, Y. (2017). Lateralized hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *71*(11), 747–758. https://doi.org/10.1111/pcn.12547

Henssler, J., Alexander, D., Schwarzer, G., Bschor, T., & Baethge, C. (2022). Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression. *JAMA Psychiatry*, *79*(4), 300. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4313

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

HMG. (2011). *No health without mental health: A cross-government mental health outcomes strategy for people of all ages.*

Holtzheimer, P. E., & Mayberg, H. S. (2011). Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends in Neurosciences*, *34*(1), 1–9. https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.10.004

Horvath, J. C., Perez, J. M., Forrow, L., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *Journal of Medical Ethics*, *37*(3), 137–143. https://doi.org/10.1136/jme.2010.039966

Houdayer, E., Degardin, A., Cassim, F., Bocquillon, P., Derambure, P., & Devanne, H. (2008). The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the

human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, *187*(2), 207–217. https://doi.org/10.1007/s00221-008-1294-z

Hsiao, F.-H., Lai, Y.-M., Chen, Y.-T., Yang, T.-T., Liao, S.-C., Ho, R. T. H., Ng, S.-M., Chan, C. L. W., & Jow, G.-M. (2014). Efficacy of psychotherapy on diurnal cortisol patterns and suicidal ideation in adjustment disorder with depressed mood. *General Hospital Psychiatry*, *36*(2), 214–219. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.10.019

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

Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*, *45*(2), 201–206. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033

Hunter, A. M., Minzenberg, M. J., Cook, I. A., Krantz, D. E., Levitt, J. G., Rotstein, N. M., Chawla, S. A., & Leuchter, A. F. (2019). Concomitant medication use and clinical outcome of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment of Major Depressive Disorder. *Brain and Behavior*, *9*(5). https://doi.org/10.1002/brb3.1275

Huyse, F. J., Herzog, T., Lobo, A., Malt, U. F., Opmeer, B. C., Stein, B., de Jonge, P., van Dijck, 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

Ijaz, S., Davies, P., Williams, C. J., Kessler, D., Lewis, G., & Wiles, N. (2018). Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2018*(8). https://doi.org/10.1002/14651858.CD010558.pub2

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

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

Jakubovski, E., & Bloch, M. H. (2014). Prognostic Subgroups for Citalopram Response in the STAR*D Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(07), 738–747. https://doi.org/10.4088/JCP.13m08727

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

Jayawardene, W. P., Lohrmann, D. K., Erbe, R. G., & Torabi, M. R. (2017). Effects of preventive online mindfulness interventions on stress and mindfulness: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Preventive Medicine Reports*, *5*, 150–159. https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.11.013

Kaster, T. S., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Caution When Continuing Benzodiazepines During rTMS: Response to Hunter and Leuchter. *American Journal of Psychiatry*, *177*(2), 172–173. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19060603r

Kaster, T. S., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2019). Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study. *American Journal of Psychiatry*, *176*(5), 367–375. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18091096

Kedzior, K. K., Gerkensmeier, I., & Schuchinsky, M. (2018). Can deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) be used to treat substance use disorders (SUD)? A systematic review. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 137. https://doi.org/10.1186/s12888-018-1704-0

Kedzior, K. K., Reitz, S. K., Azorina, V., & Loo, C. (2015). Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-contralateral. *Depression and Anxiety*, *32*(3), 193–203. https://doi.org/10.1002/da.22339

Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., & Uher, R. (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), 540–560. https://doi.org/10.1177/0706743716659417

Kessler, R. C. (1979). Stress, Social Status, and Psychological Distress. *Journal of Health and Social Behavior*, *20*(3), 259. https://doi.org/10.2307/2136450

Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Ormel, J., Üstün, T. B., & Wang, P. S. (2009). The global burden of mental disorders: An update from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, *18*(1), 23–33. https://doi.org/10.1017/S1121189X00001421

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*(6), 593. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593

Kessler, R. C., Ormel, J., Petukhova, M., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Russo, L. J., Stein, D. J., Zaslavsky, A. M., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Andrade, L., Benjet, C., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Haro, J. M., Hu, C. yi, Karam, A., … Üstün, T. B. (2011). Development of Lifetime Comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, *68*(1), 90. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.180

Khoury, B., Sharma, M., Rush, S. E., & Fournier, C. (2015). Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, *78*(6), 519–528. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.03.009

Kiebs, M., Hurlemann, R., & Mutz, J. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation in non-treatment-resistant depression. *British Journal of Psychiatry*, *215*(2), 445–446. https://doi.org/10.1192/bjp.2019.75

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

Kim, T. D., Hong, G., Kim, J., & Yoon, S. (2019). Cognitive Enhancement in Neurological and Psychiatric Disorders Using Transcranial Magnetic Stimulation (TMS): A Review of Modalities, Potential Mechanisms and Future Implications. *Experimental Neurobiology*, *28*(1), 1–16. https://doi.org/10.5607/en.2019.28.1.1

Kini, V., & Ho, P. M. (2018). Interventions to Improve Medication Adherence. *JAMA*, *320*(23), 2461. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19271

Kito, S., Fujita, K., & Koga, Y. (2008). Regional Cerebral Blood Flow Changes after Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychobiology*, *58*(1), 29–36. https://doi.org/10.1159/000154477

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

Knapp, M., Romeo, R., Mogg, A., Eranti, S., Pluck, G., Purvis, R., Brown, R. G., Howard, R., Philpot, M., Rothwell, J., Edwards, D., & McLoughlin, D. M. (2008). Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: A multi-centre randomised controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, *109*(3), 273–285. https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.001

Kozel, F. A. (2018). Clinical Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Posttraumatic Stress Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Bipolar Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *41*(3), 433–446. https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.007

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.

Kozel, F. A., Motes, M. A., Didehbani, N., DeLaRosa, B., Bass, C., Schraufnagel, C. D., Jones, P., Morgan, C. R., Spence, J. S., Kraut, M. A., & Hart, J. (2018). Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, *229*, 506–514. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.046

Kramer, U., Pascual-Leone, A., Despland, J.-N., & de Roten, Y. (2015). One minute of grief: Emotional processing in short-term dynamic psychotherapy for adjustment disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *83*(1), 187–198. https://doi.org/10.1037/a0037979

Krishna, M., Lepping, P., Jones, S., & Lane, S. (2015). Systematic review and meta-analysis of group cognitive behavioural psychotherapy treatment for sub-clinical depression. *Asian Journal of Psychiatry*, *16*, 7–16. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.05.043

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

Lam, R. W., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., MacQueen, G. M., Milev, R. 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), 506–509. https://doi.org/10.1177/0706743716659061

Lefaucheur, J.-P. (2008). Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *119*(10), 2179–2184. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.07.007

Lefaucheur, J.-P. (2009). Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *39*(1), 1–14. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2008.11.001

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

Lester, H., & Gilbody, S. (2012). Choosing a second generation antidepressant for treatment of major depressive disorder. *BMJ*, *344*(feb14 1), e1014–e1014. https://doi.org/10.1136/bmj.e1014

Levesque, J.-F., Breton, M., Senn, N., Levesque, P., Bergeron, P., & Roy, D. A. (2013). The Interaction of Public Health and Primary Care: Functional Roles and Organizational Models that Bridge Individual and Population Perspectives. *Public Health Reviews*, *35*(1), 14. https://doi.org/10.1007/BF03391699

Lisanby, S. H., Husain, M. M., Rosenquist, P. B., Maixner, D., Gutierrez, R., Krystal, A., Gilmer, W., Marangell, L. B., Aaronson, S., Daskalakis, Z. J., Canterbury, R., Richelson, E., Sackeim, H. A., & George, M. S. (2009). Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: Clinical Predictors of Outcome in a Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*, *34*(2), 522–534. https://doi.org/10.1038/npp.2008.118

Liu, B., Zhang, Y., Zhang, L., & Li, L. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry*, *14*(1), 342. https://doi.org/10.1186/s12888-014-0342-4

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

Luber, B., & Lisanby, S. H. (2014). Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage*, *85*, 961–970. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.007

Lyness, J. M., Niculescu, A., Tu, X., Reynolds, C. F., & Caine, E. D. (2006). The Relationship of Medical Comorbidity and Depression in Older, Primary Care Patients. *Psychosomatics*, *47*(5), 435–439. https://doi.org/10.1176/appi.psy.47.5.435

M. Ad. (2021). *Transcranial magnetic stimulation marketing & advertising.* https://www.medicaladvertising.ca/transcranialmagnetic-stimulation-marketing-advertising/

Magstim Company Ltd. (2016). *510K143531*. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm

Malenka, R. C. (1991). Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, *6*(1), 53–60. https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90121-F

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

Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R., Singh, A. B., & Murray, G. (2021). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *55*(1), 7–117. https://doi.org/10.1177/0004867420979353

Malhi, G. S., Byrow, Y., Cassidy, F., Cipriani, A., Demyttenaere, K., Frye, M. A., Gitlin, M., Kennedy, S. H., Ketter, T. A., Lam, R. W., McShane, R., Mitchell, A. J., Ostacher, M. J., Rizvi, S. J., Thase, M. E., & Tohen, M. (2016). Ketamine: stimulating antidepressant treatment? *BJPsych Open*, *2*(3), e5–e9. https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.002923

Malhi, G. S., Hitching, R., Berk, M., Boyce, P., Porter, R., & Fritz, K. (2013). Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(s443), 6–23. https://doi.org/10.1111/acps.12122

Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, *392*(10161), 2299–2312. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2

Manzoni, G. M., Pagnini, F., Castelnuovo, G., & Molinari, E. (2008). Relaxation training for anxiety: a ten-years systematic review with meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *8*(1), 41. https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-41

Marcus, S. C., & Olfson, M. (2010). National Trends in the Treatment for Depression From 1998 to 2007. *Archives of General Psychiatry*, *67*(12), 1265. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.151

Markowitz, J. C., Wright, J. H., Peeters, F., Thase, M. E., Kocsis, J. H., & Sudak, D. M. (2022). The Neglected Role of Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*, *179*(2), 90–93. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21050535

Mayberg HS. (2006). Defining Neurocircuits in Depression: Insights from functional neuroimaging studies of diverse treatments. *Psychiatric Annals*, *36*(4). https://doi.org/10.3928/00485713-20060401-05

Mazokopakis, E. E., Vlachonikolis, I. G., Sgantzos, M. N., Polychronidis, I. E., Mavreas, V. G., & Lionis, C. D. (2002). Mental Distress and Sociodemographic Variables: A Study of Greek Warship Personnel. *Military Medicine*, *167*(11), 883–888. https://doi.org/10.1093/milmed/167.11.883

McCarron, R. M., Shapiro, B., Rawles, J., & Luo, J. (2021). Depression. *Annals of Internal Medicine*, *174*(5), ITC65–ITC80. https://doi.org/10.7326/AITC202105180

McClintock, S. M., Reti, I. M., Carpenter, L. L., Dubin, M., Taylor, S. F., Husain, M. M., Wall, C., Sampson, S., George, M. S., & Lisanby, S. H. (2018). Dr McClintock and Colleagues Reply. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *79*(1), 17lr11887a. https://doi.org/10.4088/JCP.17lr11887a

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

McCombs, M. E., & Shaw, D. L. (2017). The agenda-setting function of mass media1 2. *The Agenda Setting Journal*, *1*(2), 105–116. https://doi.org/10.1075/asj.1.2.02mcc

McGirr, A., & Berlim, M. T. (2018). Clinical Usefulness of Therapeutic Neuromodulation for Major Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, *41*(3), 485–503. https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.009

McIntyre, R. S. (2010). When Should You Move Beyond First-Line Therapy for Depression? *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(suppl 1), 16–20. https://doi.org/10.4088/JCP.9104su1c.03

McIntyre, R. S., Suppes, T., Tandon, R., & Ostacher, M. (2017). Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *78*(06), 703–713. https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10885

McLachlan, G. (2018). Treatment resistant depression: what are the options? *BMJ*, k5354. https://doi.org/10.1136/bmj.k5354

McLoughlin, D., Mogg, A., Eranti, S., Pluck, G., Purvis, R., Edwards, D., Landau, S., Brown, R., Rabe-Heskith, S., Howard, R., Philpot, M., Rothwell, J., Romeo, R., & Knapp, M. (2007).

The clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multicentre pragmatic randomised controlled trial and economic analysis. *Health Technology Assessment*, *11*(24). https://doi.org/10.3310/hta11240

McPherson, S., Cairns, P., Carlyle, J., Shapiro, D. A., Richardson, P., & Taylor, D. (2005). The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *111*(5), 331–340. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00498.x

Mekonen, T., Chan, G. C. K., Connor, J. P., Hides, L., & Leung, J. (2021). Estimating the global treatment rates for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *295*, 1234–1242. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.038

Menon, V., Varadharajan, N., Faheem, A., & Andrade, C. (2023). Ketamine vs Electroconvulsive Therapy for Major Depressive Episode. *JAMA Psychiatry*, *80*(6), 639. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.0562

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

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

Mojtabai, R., & Olfson, M. (2008). National Patterns in Antidepressant Treatment by Psychiatrists and General Medical Providers. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(7), 1064–1074. https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0704

Moreines, J. L., McClintock, S. M., & Holtzheimer, P. E. (2011). Neuropsychologic effects of neuromodulation techniques for treatment-resistant depression: A review. *Brain Stimulation*, *4*(1), 17–27. https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.01.005

Mutz, J., Edgcumbe, D. R., Brunoni, A. R., & Fu, C. H. Y. (2018). Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *92*, 291–303. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.015

Nagele, P., Duma, A., Kopec, M., Gebara, M. A., Parsoei, A., Walker, M., Janski, A., Panagopoulos, V. N., Cristancho, P., Miller, J. P., Zorumski, C. F., & Conway, C. R. (2015). Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial. *Biological Psychiatry*, *78*(1), 10–18. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.016

Nakagawa, A., Mitsuda, D., Sado, M., Abe, T., Fujisawa, D., Kikuchi, T., Iwashita, S., Mimura, M., & Ono, Y. (2017). Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *78*(8), 1126–1135. https://doi.org/10.4088/JCP.15m10511

Nam, D.-H., Pae, C.-U., & Chae, J.-H. (2013). Low-frequency, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Patients with Posttraumatic Stress Disorder: a Double-blind, Sham-controlled Study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *11*(2), 96–102. https://doi.org/10.9758/cpn.2013.11.2.96

NBCC. (2023). *National Board for Certified Counselors & Affiliates*. https://www.nbcc.org/resources/nccs/newsletter/2023-the-year-of-federal-investments

Newport, D. J., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Potash, J. B., Tohen, M., & Nemeroff, C. B. (2015). Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *American Journal of Psychiatry*, *172*(10), 950–966. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040465

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

Nguyen, N., Fakra, E., Pradel, V., Jouve, E., Alquier, C., Le Guern, M., Micallef, J., & Blin, O. (2006). Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *21*(3), 139–149. https://doi.org/10.1002/hup.757

NICE. (2020). *National Institute for Health and Care Excellence. Implanted vagus nerve stimul ation for treatment-resistant depression. Interventional procedures guidance [IPG67 9]*. https://www.nice.org.uk/guidance/ipg679

Noda, Y., Miyashita, C., Komatsu, Y., Kito, S., & Mimura, M. (2023). Cost-effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation therapy with antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression in Japan. *Psychiatry Research*, *330*, 115573. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115573

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. (2012). Sick on the Job? In *OECD Publishing: Paris, France,*. OECD. https://doi.org/10.1787/9789264124523-en

OECD. (2015). Fit Mind, Fit Job. In *OECD Publishing Paris, France*. OECD. https://doi.org/10.1787/9789264228283-en

Okamura, H., Yamamoto, N., Watanabe, T., Katsumata, N., Takashima, S., Adachi, I., Kugaya, A., Akechi, T., & Uchitomi, Y. (2000). Patients' understanding of their own disease and survival potential in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *61*(2), 131–137. https://doi.org/10.1023/A:1006491417791

Oliveros, B., Agulló-Tomás, E., & Márquez-Álvarez, L.-J. (2022). Risk and Protective Factors of Mental Health Conditions: Impact of Employment, Deprivation and Social Relationships. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(11), 6781. https://doi.org/10.3390/ijerph19116781

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

Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*, *353*(5), 487–497. https://doi.org/10.1056/NEJMra050100

Osuch, E. A., Benson, B. E., Luckenbaugh, D. A., Geraci, M., Post, R. M., & McCann, U. (2009). Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: A preliminary study. *Journal of Anxiety Disorders*, *23*(1), 54–59. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.03.015

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
Papadimitropoulou, K., Vossen, C., Karabis, A., Donatti, C., & Kubitz, N. (2017). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, *33*(4), 701–711. https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1277201
Papakostas, G. I. (2009). Managing Partial Response or Nonresponse. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(suppl 6), 16–25. https://doi.org/10.4088/JCP.8133su1c.03
Papakostas, G. I., Perlis, R. H., Scalia, M. J., Petersen, T. J., & Fava, M. (2006). A Meta-Analysis of Early Sustained Response Rates Between Antidepressants and Placebo for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*(1), 56–60. https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000195042.62724.76
Pascual-Leone, A., Cohen, L. G., Shotland, L. I., Dang, N., Pikus, A., Wassermann, E. M., Brasil-Neto, J. P., Valls-Solé, J., & Hallett, M. (1992). No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *42*(3), 647–647. https://doi.org/10.1212/WNL.42.3.647
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
Pedersen, C. B., Mors, O., Bertelsen, A., Waltoft, B. L., Agerbo, E., McGrath, J. J., Mortensen, P. B., & Eaton, W. W. (2014). A Comprehensive Nationwide Study of the Incidence Rate and Lifetime Risk for Treated Mental Disorders. *JAMA Psychiatry*, *71*(5), 573. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.16
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
Perkonigg, 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
Philip, N. S., Barredo, J., Aiken, E., & Carpenter, L. L. (2018). Neuroimaging Mechanisms of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(3), 211–222. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.10.007
Piatt, E. E., Munetz, M. R., & Ritter, C. (2010). An Examination of Premature Mortality Among Decedents With Serious Mental Illness and Those in the General Population. *Psychiatric Services*, *61*(7), 663–668. https://doi.org/10.1176/ps.2010.61.7.663
Pittler, M. H., & Ernst, E. (2003). Kava extract versus placebo for treating anxiety. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003383
Posternak, M. A., & Zimmerman, M. (2005). Is There a Delay in the Antidepressant Effect? A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(02), 148–158. https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0201
Preskorn, S. H. (2009). Treatment Options for the Patient Who Does Not Respond Well to Initial Antidepressant Therapy. *Journal of Psychiatric Practice*, *15*(3), 202–210. https://doi.org/10.1097/01.pra.0000351880.30013.2a
Qaseem, A., Owens, D. K., Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Tufte, J., Cross, J. T., & Wilt, T. J. (2023). Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major

Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, *176*(2), 239–252. https://doi.org/10.7326/M22-2056

Qaseem, A., Snow, V., Denberg, T. D., Forciea, M. A., & Owens, D. K. (2008). Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, *149*(10), 725. https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00007

Rachid, F. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of eating disorders: A review of safety and efficacy. *Psychiatry Research*, *269*, 145–156. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.013

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

Razavi, D., Kormoss, N., Collard, A., Farvacques, C., & Delvaux, N. (1999). Comparative Study of the Efficacy and Safety of Trazodone versus Clorazepate in the Treatment of Adjustment Disorders in Cancer Patients: A Pilot Study. *Journal of International Medical Research*, *27*(6), 264–272. https://doi.org/10.1177/030006059902700602

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

Rosenblat, J. D., Husain, M. I., Lee, Y., McIntyre, R. S., Mansur, R. B., Castle, D., Offman, H., Parikh, S. V., Frey, B. N., Schaffer, A., Greenway, K. T., Garel, N., Beaulieu, S., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Milev, R., Ravindran, A. V., Tourjman, V., Ameringen, M. Van, … Taylor, V. (2023). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Report: Serotonergic Psychedelic Treatments for Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *68*(1), 5–21. https://doi.org/10.1177/07067437221111371

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

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2011). Screening questionnaire before TMS: An update. *Clinical Neurophysiology*, *122*(8), 1686. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037

Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., & Zangen, A. (2007). Three-Dimensional Distribution of the Electric Field Induced in the Brain by Transcranial Magnetic Stimulation Using Figure-8 and Deep H-Coils. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *24*(1), 31–38. https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31802fa393

Ruesch, M., Helmes, A., & Bengel, J. (2017). Cognitive behavioral group therapy for patients with physical diseases and comorbid depressive or adjustment disorders on a waiting list for individual therapy: results from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, *17*(1), 340. https://doi.org/10.1186/s12888-017-1494-9

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

Rumisha, S. F., George, J., Bwana, V. M., & Mboera, L. E. G. (2020). Years of potential life lost and productivity costs due to premature mortality from six priority diseases in Tanzania, 2006-2015. *PLOS ONE*, *15*(6), e0234300. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234300

Rush, A. J. (2007). STAR*D: What Have We Learned? *American Journal of Psychiatry*, *164*(2), 201–204. https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.201

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

Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (11th ed). Wolters Kluwer.

Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Furubayashi, T., & Kanazawa, I. (1997). Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Experimental Brain Research*, *113*(1), 24–32. https://doi.org/10.1007/BF02454139

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

Sanacora, G., Frye, M. A., McDonald, W., Mathew, S. J., Turner, M. S., Schatzberg, A. F., Summergrad, P., & Nemeroff, C. B. (2017). A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*, *74*(4), 399. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080

Sanz Cruces, J. M., García Cuenca, I. M., Lacomba-Trejo, L., Cuquerella Adell, M. Á., Cano Navarro, I., Ferrandis Cortés, M., Jordá Carreres, E., & Carbajo Álvarez, E. (2018). Group Therapy for Patients with Adjustment Disorder in Primary Care. *The Spanish Journal of Psychology*, *21*, E50. https://doi.org/10.1017/sjp.2018.51

Scheper, A., Rosenfeld, C., & Dubljević, V. (2022). The public impact of academic and print media portrayals of TMS: shining a spotlight on discrepancies in the literature. *BMC Medical Ethics*, *23*(1), 25. https://doi.org/10.1186/s12910-022-00760-5

Schutter, D. J. L. G. (2009). Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *39*(1), 65–75. https://doi.org/10.1017/S0033291708003462

Schutter, D. J. L. G. (2010). Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, *40*(11), 1789–1795. https://doi.org/10.1017/S003329171000005X

Scutchfield, F. D., & Ingram, R. C. (2013). Public Health Systems and Services Research: Building the Evidence Base to Improve Public Health Practice. *Public Health Reviews*, *35*(1), 8. https://doi.org/10.1007/BF03391693

Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B.-E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., … Kessler, R. C. (2009). Cross-National Associations Between Gender and Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, *66*(7), 785. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36

Senova, S., Cotovio, G., Pascual-Leone, A., & Oliveira-Maia, A. J. (2019). Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimulation*, *12*(1), 119–128. https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.10.001

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

Shivakumar, V., Dinakaran, D., Narayanaswamy, J., & Venkatasubramanian, G. (2019). Noninvasive brain stimulation in obsessive–compulsive disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, *61*(7), 66. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_522_18

Siebner, H., & Rothwell, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Experimental Brain Research*, *148*(1), 1–16. https://doi.org/10.1007/s00221-002-1234-2

Silverstein, W. K., Noda, Y., Barr, M. S., Vila-Rodriguez, F., Rajji, T. K., Fitzgerald, P. B., Downar, J., Mulsant, B. H., Vigod, S., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2015). NEUROBIOLOGICAL PREDICTORS OF RESPONSE TO DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW. *Depression and Anxiety*, *32*(12), 871–891. https://doi.org/10.1002/da.22424

Silverstone, P. H. (1996). Prevalence of Psychiatric Disorders in Medical Inpatients. *The Journal of Nervous &amp Mental Disease*, *184*(1), 43–51. https://doi.org/10.1097/00005053-199601000-00008

Simon, G. E., & Perlis, R. H. (2010). Personalized Medicine for Depression: Can We Match Patients With Treatments? *American Journal of Psychiatry*, *167*(12), 1445–1455. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09111680

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

Singh, A., Erwin-Grabner, T., Sutcliffe, G., Paulus, W., Dechent, P., Antal, A., & Goya-Maldonado, R. (2020). Default mode network alterations after intermittent theta burst stimulation in healthy subjects. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 75. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0754-5

Singh, I., Morgan, C., Curran, V., Nutt, D., Schlag, A., & McShane, R. (2017). Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *The Lancet Psychiatry*, *4*(5), 419–426. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30102-5

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

Slotema, C. W., Blom, J. D., de Weijer, A. D., Diederen, K. M., Goekoop, R., Looijestijn, J., Daalman, K., Rijkaart, A.-M., Kahn, R. S., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2011). Can Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Really Relieve Medication-Resistant Auditory Verbal Hallucinations? Negative Results from a Large Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, *69*(5), 450–456. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.051

Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2010). Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(07), 873–884. https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre

Sobocki, P., Jönsson, B., Angst, J., & Rehnberg, C. (2006). Cost of depression in Europe. *The Journal of Mental Health Policy and Economics*, *9*(2), 87–98.

Somani, A., & Kar, S. K. (2019). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: the evidence thus far. *General Psychiatry*, *32*(4), e100074. https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100074

Sommer, M., Alfaro, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., & Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *117*(4), 838–844. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.029

Sommer, M., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport*, *13*(6), 809–811. https://doi.org/10.1097/00001756-200205070-00015

Spijker, J., & Nolen, W. A. (2010). An algorithm for the pharmacological treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *121*(3), 180–189. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01492.x

Srivastava, M., Talukdar, U., & Lahan, V. (2011). Meditation for the management of adjustment disorder anxiety and depression. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, *17*(4), 241–245. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2011.04.007

Stahl, S. M. (2002). Don't Ask, Don't Tell, but Benzodiazepines Are Still the Leading Treatments for Anxiety Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(9), 756–757. https://doi.org/10.4088/JCP.v63n0901

Stein, D. J. (2015). Etifoxine Versus Alprazolam for the Treatment of Adjustment Disorder with Anxiety: a Randomized Controlled Trial. *Advances in Therapy*, *32*(1), 57–68. https://doi.org/10.1007/s12325-015-0176-6

Stillianesis, G., Cavaleri, R., Summers, S. J., & Tang, C. (2022). Exploring patient perceptions of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic musculoskeletal pain: a qualitative study. *BMJ Open*, *12*(8), e058928. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058928

Strain, J. (1998). Adjustment Disorder: A Multisite Study of its Utilization and Interventions in the Consultation-Liaison Psychiatry Setting. *General Hospital Psychiatry*, *20*(3), 139–149. https://doi.org/10.1016/S0163-8343(98)00020-6

Strain, J. J., & Friedman, M. J. (2011). Considering adjustment disorders as stress response syndromes for DSM-5. *Depression and Anxiety*, *28*(9), 818–823. https://doi.org/10.1002/da.20782

Strawbridge, D. R., Carter, D. Ben, Marwood, D. L., Bandelow, P. B., Tsapekos, D., Nikolova, V., Taylor, R., Mantingh, T., de Angel, V., Patrick, F., Cleare, P. A. J., & Young, P. A. H. (2019a). Augmentation therapies for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *254*, 153. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.344

Strawbridge, D. R., Carter, D. Ben, Marwood, D. L., Bandelow, P. B., Tsapekos, D., Nikolova, V., Taylor, R., Mantingh, T., de Angel, V., Patrick, F., Cleare, P. A. J., & Young, P. A. H. (2019b). Augmentation therapies for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *254*, 153. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.344

Swainson, J., McGirr, A., Blier, P., Brietzke, E., Richard-Devantoy, S., Ravindran, N., Blier, J., Beaulieu, S., Frey, B. N., Kennedy, S. H., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Parikh, S. V., Schaffer, A., Taylor, V. H., Tourjman, V., van Ameringen, M., Yatham, L. N., Ravindran, A. V., & Lam, R. W. (2021). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommandations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant L'utilisation De La Kétamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *66*(2), 113–125. https://doi.org/10.1177/0706743720970860

Syunyakov, T. S., & Neznamov, G. G. (2016). Evaluation of the therapeutic efficacy and safety of the selective anxiolytic afobazole in generalized anxiety disorder and adjustment disorders: Results of a multicenter randomized comparative study of diazepam. *Terapevticheskii Arkhiv*, *88*(8), 73–86. https://doi.org/10.17116/terarkh201688873-86

Tagalidou, N., Distlberger, E., Loderer, V., & Laireiter, A.-R. (2019). Efficacy and feasibility of a humor training for people suffering from depression, anxiety, and adjustment disorder: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 93. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2075-x

Terranova, C., Rizzo, V., Cacciola, A., Chillemi, G., Calamuneri, A., Milardi, D., & Quartarone, A. (2019). Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool? *Frontiers in Neurology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01146

Terranova R, Gilotta SM, & Luca S. (1997). Clinical evaluation of the efficacy of pivagabine in the treatment of mood and adjustment disorders. *Arzneimittelforschung*, *47*, 1325–1328.

Thaler, K. J., Morgan, L. C., Van Noord, M., Gaynes, B. N., Hansen, R. A., Lux, L. J., Krebs, E. E., Lohr, K. N., & Gartlehner, G. (2012). COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF SECOND-GENERATION ANTIDEPRESSANTS FOR ACCOMPANYING ANXIETY, INSOMNIA, AND PAIN IN DEPRESSED PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW. *Depression and Anxiety*, *29*(6), 495–505. https://doi.org/10.1002/da.21951

Thase, M. E., Youakim, J. M., Skuban, A., Hobart, M., Augustine, C., Zhang, P., McQuade, R. D., Carson, W. H., Nyilas, M., Sanchez, R., & Eriksson, H. (2015). Efficacy and Safety of Adjunctive Brexpiprazole 2 mg in Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *76*(09), 1224–1231. https://doi.org/10.4088/JCP.14m09688

Thase, M. E., Youakim, J. M., Skuban, A., Hobart, M., Zhang, P., McQuade, R. D., Nyilas, M., Carson, W. H., Sanchez, R., & Eriksson, H. (2015). Adjunctive Brexpiprazole 1 and 3 mg for Patients With Major Depressive Disorder Following Inadequate Response to Antidepressants. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *76*(09), 1232–1240. https://doi.org/10.4088/JCP.14m09689

The Lancet Global Health. (2020). Mental health matters. *The Lancet Global Health*, *8*(11), e1352. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30432-0

Thornicroft, G., Chatterji, S., Evans-Lacko, S., Gruber, M., Sampson, N., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L., Borges, G., Bruffaerts, R., Bunting, B., de Almeida, J. M. C., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hinkov, H., … Kessler, R. C. (2017). Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *British Journal of Psychiatry*, *210*(2), 119–124. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.188078

Tik, M., Hoffmann, A., Sladky, R., Tomova, L., Hummer, A., Navarro de Lara, L., Bukowski, H., Pripfl, J., Biswal, B., Lamm, C., & Windischberger, C. (2017). Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *NeuroImage*, *162*, 289–296. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.022

Trevino, K., McClintock, S. M., & Husain, M. M. (2011). The Use of Topical Lidocaine to Reduce Pain During Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Depression. *The Journal of ECT*, *27*(1), 44–47. https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181f5581c

Trevizol, A. P., Barros, M. D., Silva, P. O., Osuch, E., Cordeiro, Q., & Shiozawa, P. (2016). Transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, *38*(1), 50–55. https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0072

Uher, R., Mors, O., Rietschel, M., Rajewska-Rager, A., Petrovic, A., Zobel, A., Henigsberg, N., Mendlewicz, J., Aitchison, K. J., Farmer, A., & McGuffin, P. (2011). Early and Delayed Onset of Response to Antidepressants in Individual Trajectories of Change During

Treatment of Major Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *72*(11), 1478–1484. https://doi.org/10.4088/JCP.10m06419
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
UN. (2016). *Sustainable development agenda.* https://www.un.org/sustainabledevelopment/development-agenda/
United Healthcare. (2016). *Transcranial magnetic stimulation coverage policy: 2016T0536H. Effective: 2/1/16.* https://www.unitedhealthcareonline.com
VA/DoD Clinical Practice Guideline. (2022). *The Management of Major Depressive Disorder.* https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf
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
van Bronswijk, S., Moopen, N., Beijers, L., Ruhe, H. G., & Peeters, F. (2019). Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychological Medicine*, *49*(3), 366–379. https://doi.org/10.1017/S003329171800199X
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
Volz, H.-P., & Kieser, M. (1997). Kava-kava Extract WS 1490 versus Placebo in Anxiety Disorders - A Randomized Placebo-controlled 25-week Outpatient Trial. *Pharmacopsychiatry*, *30*(01), 1–5. https://doi.org/10.1055/s-2007-979474
Wang, J., Wu, X., Lai, W., Long, E., Zhang, X., Li, W., Zhu, Y., Chen, C., Zhong, X., Liu, Z., Wang, D., & Lin, H. (2017). Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *7*(8), e017173. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173
Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *108*(1), 1–16. https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00096-8
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
Weich, S., Brugha, T., King, M., McManus, S., Bebbington, P., Jenkins, R., Cooper, C., McBride, O., & Stewart-Brown, S. (2011). Mental well-being and mental illness: findings from the Adult Psychiatric Morbidity Survey for England 2007. *British Journal of Psychiatry*, *199*(1), 23–28. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.091496
Weinberger, A. H., Gbedemah, M., Martinez, A. M., Nash, D., Galea, S., & Goodwin, R. D. (2018). Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: widening disparities in vulnerable groups. *Psychological Medicine*, *48*(8), 1308–1315. https://doi.org/10.1017/S0033291717002781
Wexler, A., Nagappan, A., Kopyto, D., Santarnecchi, E., & Pascual-Leone, A. (2021). Off-Label Promotion of Transcranial Magnetic Stimulation on Provider Websites. *Brain Stimulation*, *14*(3), 723–724. https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.013

WHO. (2009). *Comisión Sobre Determinantes Sociales de La Salud;* https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_9-sp.pdf
WHO. (2010). *Regional Office for South-East Asia Regional Health Forum; No. 1;* https://iris.who.int/handle/10665/205782
WHO. (2013). *Mental health action plan 2013–2020.* https://www.who.int/publications/i/item/9789241506021
WHO. (2015). *Mental Health Atlas 2014.* https://www.who.int/publications/i/item/mental-health-atlas-2014
WHO. (2022). *Mental Health: Strengthening Our Response.* https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response
Wiles, N., Thomas, L., Abel, A., Ridgway, N., Turner, N., Campbell, J., Garland, A., Hollinghurst, S., Jerrom, B., Kessler, D., Kuyken, W., Morrison, J., Turner, K., Williams, C., Peters, T., & Lewis, G. (2013). Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBalT randomised controlled trial. *The Lancet*, *381*(9864), 375–384. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61552-9
Wisniewski, S. R., Fava, M., Trivedi, M. H., Thase, M. E., Warden, D., Niederehe, G., Friedman, E. S., Biggs, M. M., Sackeim, H. A., Shores-Wilson, K., McGrath, P. J., Lavori, P. W., Miyahara, S., & Rush, A. J. (2007). Acceptability of Second-Step Treatments to Depressed Outpatients: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, *164*(5), 753–760. https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.5.753
Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., & Steinhausen, H.-C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(9), 655–679. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
Woelk, H., Arnoldt, K. H., Kieser, M., & Hoerr, R. (2007). Ginkgo biloba special extract EGb 761® in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(6), 472–480. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.05.004
World Health Organization. (2004). *World Health Organisation International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (11st Ed). World Health Organization. https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases
Xia, G., Gajwani, P., Muzina, D. J., Kemp, D. E., Gao, K., Ganocy, S. J., & Calabrese, J. R. (2008). Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(01). https://doi.org/10.1017/S1461145707007699
Yan, Y., Yang, X., Wang, M., Chen, B., Yin, L., & Ma, X. (2022). Efficacy and acceptability of second-generation antipsychotics with antidepressants in unipolar depression augmentation: a systematic review and network meta-analysis. *Psychological Medicine*, *52*(12), 2224–2231. https://doi.org/10.1017/S0033291722001246
Yaseen, Y. A. (2017). Adjustment disorder: Prevalence, sociodemographic risk factors, and its subtypes in outpatient psychiatric clinic. *Asian Journal of Psychiatry*, *28*, 82–85. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.03.012
Yiru Fang. (2019). *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management* (Vol. 1180). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0
Youth.Gov. (2022). *Risk and Protective Factors for Youth*. https://youth.gov/youth-topics/youth-mental-health/riskand- protective-factors-youth
Zemplényi, A., Józwiak-Hagymásy, J., Kovács, S., Erdősi, D., Boncz, I., Tényi, T., Osváth, P., & Voros, V. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major

depressive disorder. *BMC Psychiatry*, *22*(1), 437. https://doi.org/10.1186/s12888-022-04078-9

Zhou, X., Ravindran, A. V., Qin, B., Del Giovane, C., Li, Q., Bauer, M., Liu, Y., Fang, Y., da Silva, T., Zhang, Y., Fang, L., Wang, X., & Xie, P. (2015). Comparative Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Augmentation Agents in Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *76*(04), e487–e498. https://doi.org/10.4088/JCP.14r09204

Ziemann, U. (2004). TMS Induced Plasticity in Human Cortex. *Reviews in the Neurosciences*, *15*(4). https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2004.15.4.253

Zivin, K., Ilgen, M. A., Pfeiffer, P. N., Welsh, D. E., McCarthy, J., Valenstein, M., Miller, E. M., Islam, K., & Kales, H. C. (2012). Early Mortality and Years of Potential Life Lost Among Veterans Affairs Patients With Depression. *Psychiatric Services*, *63*(8), 823–826. https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100317