

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
CATEDRA DE BOLI INFECȚIOASE ȘI TROPICALE

PROFILUL PSIHOLOGIC ȘI ASPECTELE PSIHOPATOLOGICE ALE
PACIENȚILOR INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROFESOR UNIVERSITAR DR. PETRE IACOB CALISTRU

Doctorand:

CAMELIA NICOLETA PĂTRAȘCU BOANCĂ

BUCUREȘTI, 2017

Cuprins

I. PARTEA GENERALĂ	3
I.1. INTRODUCERE	3
I.2. DATE GENERALE DESPRE INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITIC C	6
I.3. EPIDEMIOLOGIE	7
I.3.A. INCIDENȚA INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITIC C	7
I.3.B. DISTRIBUȚIA PE SEXE ȘI VÂRSTĂ A INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITIC C	9
I.3.C. MORTALITATEA DATORATĂ INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITIC C	10
I.4. COMPONENTA PSIHOLÓGICĂ ȘI PSIHOPATOLOGICĂ A MANIFESTĂRIILOR EXTRAHEPATICE ALE INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITIC C	12
I.5. ASPECTE PSIHOLÓGICE ȘI PSIHOPATOLOGICE ALE INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITIC C	15
I.5.A. DIMINUAREA FUNCȚIEI COGNITIVE	16
I.5.B. DIMINUAREA CALITĂȚII VIEȚII	16
I.5.C. OBOSEALĂ ȘI FATIGABILITATE	17
I.5.D. ANXIETATEA	18
I.5.E. DEPRESIA	18
I.5.F. CONDIȚII PREEXISTENTE ALE APARIȚIEI DEPRESIEI	19
I.5.G. DEPRESIA CARE SE INSTALEAZĂ DUPĂ DIAGNOSTICAREA INFECȚIEI CU VHC	21
I.5.H. DEPRESIA CARE APARE ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI CU INTERFERON	22
I.5.J. TENDINȚE SUICIDALE LA PACIENȚII INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C	25
II. PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE	27
II.1. MOTIVAȚIA STUDIULUI	27
II.2. OBIECTIVELE STUDIULUI	28
OBIECTIV GENERAL:	28
OBIECTIVE SPECIFICE:	28
II.4. FACTORII STUDIATĂ	29
II.5. PACIENȚI ȘI METODE	32
II.5.1. PACIENȚI	32
II.5.1.a. CRITERII DE INCLUDE	32
II.5.1.b. CRITERII DE EXCLUDERE	32
II.5.1.c. DESCRIEREA LOTULUI DE PACIENȚI	32
II.5.1.d. VÂRSTA ȘI SEXUL PACIENȚILOR INCLUȘI ÎN STUDIU	34
II.5.2. METODĂ ȘI METODOLOGIE	35
II.5.2.a. METODĂ	35
II.5.2.b. METODOLOGIA DE LUCRU	36
II.5.2.c. MONITORIZARE PACIENȚI	36
II.6. METODE STATISTICE	39
II.6.1. PRELUCRAREA STATISTICĂ A DATELOR	39
II.6.2. DESCRIEREA METODELOR DE TESTAREA STATISTICĂ	39
II. 7. REZULTATE	42
II.7.1. LOTUL DE PACIENȚI ANALIZAT	42
II.7.2. REZULTATELE ȘI INTERPRETAREA SCORURILOR ÎN CELE TREI TESTĂRI PSIHOMETRICE APLICATE LOTULUI DE PACIENȚI	44
II.7.2.a. Obiectivul 1: Demonstrarea implicațiilor psihologice și psihopatologice în evoluția clinică-terapeutică ulterioară în rândul pacienților cu hepatită cronică cu VHC	44
II.7.2.b. Obiectivul 2: Cuantificarea deteriorării generale și specifice psihopatologice a pacienților cu hepatită cronică cu VHC, prin intermediul testelor psihometrice în cele trei etape de cercetare – monitorizare, ale studiului	75
II.7.2.c. Obiectivul 3: Cuantificarea sindroamelor clinice prelungite care au produs schimbări la nivelul patternurilor clinice de personalitate înainte și după apariția unei comorbidități psihopatologice la pacienții lotului cu hepatită cronică cu VHC	92
II.8. DISCUȚII	103
II.9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	117
II.9.1. CONCLUZII	117
II.9.2. CONTRIBUȚII PERSONALE	122

I. PARTEA GENERALĂ

I.1. INTRODUCERE

România, conform European Liver Patients Association, deține aproximativ 10% din totalul pacienților infectați cu VHC din Europa¹ și se situează pe poziția a IV-a în privința mortalității datorate infecției cu VHC².

La nivel mondial se estimează că există un număr de 177,5 milioane de persoane infectate cu virusul hepatitic C³. Aproximativ 399.000 de persoane infectate cu virusul hepatitic C decedează anual la nivel mondial ca urmare a cirozei sau hepatocarcinomului⁴.

Hepatita C, cauzată de infecția cu VHC este asimptomatică pe perioade lungi de timp.

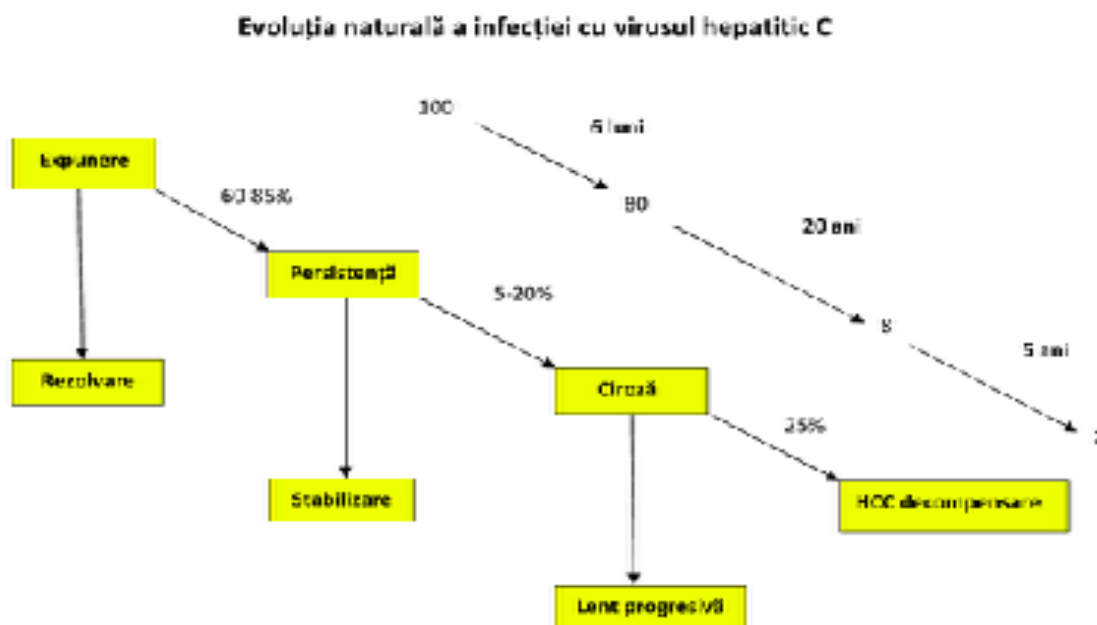


Figura I.1.1. Evoluția naturală a infecției cu virusul hepatitic C

Sursa: Adaptare după Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Disease*. Eighth Edition

Conform evoluției naturale a infecției cu VHC din 100 de indivizi :

- 15 - 40% persoane se debarasează de virus în mod natural într-o perioadă de 6 luni,
- 60 – 85% persoane dezvoltă infecție persistentă asimptomatică stabilizată, dintre aceștia:
 - 5 – 20% pacienți vor evolua către ciroză în 20-30 ani. Din aceștia 8 pacienți se decompensează în 5 ani.
 - 25% din cei 8 pacienți respectiv 2 pacienți vor evolua către hepatocarcinom⁵.

Prevalența bolilor psihiatrice la pacienții infectați cu virusul hepatitic C este ridicată. Se estimează că între 20 – 30% din pacienții cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C au depresie înainte de începerea tratamentului⁶. Tratamentul etiologic al hepatitei cronice cu virusul hepatitic C determină apariția unor tulburări psihiatrice, iar dintre acestea, nivelul depresiei atinge un procent de peste 60%⁷.

Psihanaliza explică acest lucru prin faptul că pacientul la aflarea diagnosticului cu un prognostic rezervat ori incert, adoptă un comportament regresiv de tip infantil care îi poate asigura un echilibru sufletesc⁸.

Cele mai multe studii abordează latura clinică a tratamentului antiviral cu foarte puține referiri și observații în ceea ce privește latura psihologică a tratamentului. Condiția psihică a pacientului sau a mediului familial al acestuia este insuficient analizată motiv care poate influența derularea cu succes a tratamentului. Pacienții cu hepatită cronică cu VHC, care au patternuri de personalitate cu trăsături psihopatologice pot prezenta simptome de decompensare psihiatrică, ceea ce conduce la o adaptare a cadrului clinic și terapeutic⁹:

- Ajustarea schemei de bază a tratamentului terapeutic;
- Tratament psihiatric și cură de psihoterapie;
- Creșterea cheltuielilor medicale și sociale.

Primele teste pentru diagnosticul VHC au apărut în 1992, an în care au început și testele de screening pentru donatorii de sânge. Primele tratamente pe bază de interferon (alfa) au fost aprobate de Food and Drug Administration din Statele Unite în 1991, iar în 2001 s-au început primele tratamente pe bază de pegylat interferon.

Până în prezent au fost descrise 7 genotipuri ale virusului VHC. Studiul lui Cunha EC et al. referitor la legătura dintre depresie și genotipurile VHC a evidențiat că există o legătură puternică între genotipul 1 și depresie, arătând că pe lângă activarea imunitară, genotipul 1 este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a simptomelor psihiatrice¹⁰.

Partea Generala a tezei cuprinde date actuale despre infecția cu virusul hepatitic C și aspectele psihologice și psihopatologice asociate acesteia după cum urmează:

1. Date generale despre infecția cu VHC
2. Epidemiologie (incidența infecției cu VHC, distribuția pe sexe și vârste a infecției cu VHC, mortalitatea datorată infecției cu VHC)
3. Aspecte psihologice și psihopatologice ale infecției cu VHC.

Pacienții infectați cu virusul hepatitic C sunt mult mai expuși bolilor psihice comparativ cu pacienții infectați cu celelalte virusuri hepatice¹¹.

De asemenea, s-a constatat faptul că pacienții cu probleme psihopatologice anterioare contactării VHC sunt în număr mai mare comparativ cu pacienții fără astfel de probleme¹². Apariția infecției cu VHC tinde să prelungească durata simptomelor psihopatologice ale pacienților infectați și să mărească durata de spitalizare și tratament a acestora¹³.

Problemele de natură psihopatologică aferente tratamentului cu interferon au fost clasificate în 3 categorii¹⁴:

- Sindromul organic al personalității: iritabilitate și pierderea controlului.
- Sindromul organic afectiv: instabilitate emoțională extremă, depresie, melancolie.
- Delir: probleme de conștiință, agitație, paranoia, gânduri suicidale.

Aceste simptome apar de obicei într-un interval de la 1 la 3 luni de la începerea tratamentului cu interferon și tind să scadă ca intensitate odată cu scăderea dozei zilnice de interferon¹⁵.

Alte aspecte psihologice și psihopatologice ale infecției cu VHC sunt abordate în capitolele:

- Diminuarea funcției cognitive
- Diminuarea calității vieții
- Oboseală și fatigabilitate
- Anxietatea
- Depresia și condițiile preexistente ale apariției depresiei
- Depresia care se instalează după diagnosticarea infecției cu VHC
- Depresia care apare în timpul tratamentului cu interferon
- Tendințe suicidale la pacienții infectați cu VHC

4. Componenta psihologică și psihopatologică a manifestărilor extrahepatice ale infecției cu virusul hepatitic C

În literatura de specialitate sunt relatate mai multe manifestări extrahepatice ale infecției cu virusul hepatitic C^{16&17}. Manifestările extrahepatice sunt însoțite de decompensări psihopatologice, care pot evolua până la un tablou clinic indezirabil. La manifestările psihopatologice asociate infecției cu VHC se asociază și trăsăturile psihopatologice activate la pacienții cu manifestări extrahepatice generate de VHC¹⁸. Cele mai des menționate manifestări extrahepatice sunt cele reprezentate de hipertensiune, boli ale pielii, insuficiență renală, febră, durere neuropatică distală, sindrom reumatoid, porfirie cutanată tardă, lichen plan, etc.

II PARTEA SPECIALĂ

II.1. MOTIVAȚIA STUDIULUI

- Cercetările medicale în majoritatea cazurilor se opresc asupra condiției somatice a pacientului cu hepatită cronică cu virus hepatitic C și foarte puțin sau deloc asupra condiției psihologice ale acestuia sau a familiei.
- Evoluția asimptomatică a infecției cu virusul hepatitic C pe o perioadă de 25-30 de ani este însoțită de manifestări extrahepatice de natură psihologică și psihopatologică.
- Prevalența bolilor psihiatrice la pacienții infectați cu virusul hepatitic C este ridicată datorită unor comportamente riscante asociate bolilor psihice, care conduc la consum de droguri injectabile, alcool, sex neprotejat, etc.
- Printre reacțiile adverse ale tratamentului etiologic al hepatitei cronice cu virusul hepatitic C sunt și tulburările psihiatrice.

II.2. OBIECTIVELE STUDIULUI

Obiectiv general:

Evaluarea prin metode specifice a modului în care hepatita cronică cu virusul hepatitic C „activează” la nivel psihologic factori care pot conduce spre o psihopatologie specifică.

Obiective specifice:

- Demonstrarea implicațiilor psihologice și psihopatologice în evoluția clinico-terapeutică ulterioară în rândul pacienților cu hepatită cronică cu VHC;
- Cuantificarea deteriorării generale și specifică psihopatologic a pacienților cu hepatită cronică cu VHC prin intermediul testelor psihometrice în trei etape de cercetare - monitorizare, ale studiului.
- Cuantificarea sindroamelor clinice prelungite care au produs schimbări la nivelul patternurilor clinice de personalitate înainte și după apariția unei comorbidități psihopatologice la pacienții lotului cu hepatită cronică cu VHC.
- Dezvoltarea și elaborarea unui proiect pentru un program - pilot de asistență psihologică dedicat pacienților infectați cu VHC.

II.3. TIPUL STUDIULUI

În această lucrare am realizat un studiu de natură prospectivă și observațional al pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C. Studiul s-a desfășurat în Centrul de Diagnostic și Tratament “Dr. Victor Babeș” și în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și

Tropicale „Dr. Victor Babeș”, în perioada 2014 -2017.

II.4. FACTORII STUDIAȚI

- **Factori epidemiologici.**
- **Factori de risc la care au fost expuși pacienții cu hepatită cronică cu VHC.**
- **Factori psihopatologici și psihologici .**

II.5. PACIENȚI ȘI METODE

II.5.1. PACIENȚI

II.5.1.a. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții cu vârsta mai mare de 25 ani cu diagnostic pozitiv de hepatită cronică cu VHC;
- Pacienții înrolați în programul de tratament cu Interferon alfa pegylat și Ribavirină;
- Acceptul pacientului și semnarea consimțământului informat înaintea evaluării psihometrice;

II.5.1.b. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu vârste mai mici de 25 ani și cei peste 65 de ani;
- Pacienții care la testarea psihometrică I nu au obținut un rezultat valid la testul MCMI-III;
- Pacienții care nu au fost înrolați în tratamentul antiviral;
- Pacienții care utilizează droguri injectabile;
- Pacienții care în momentul celei de a doua testări nu au avut răspuns viral corespunzător sau au evoluat către ciroză;

II.5.1.c. DESCRIEREA LOTULUI DE PACIENȚI

Am inclus în studiu un număr de 115 pacienți din Centrul de Diagnostic și Tratament "Dr. Victor Babeș" și din Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”. Dintre aceștia 79 de pacienți (58 femei și 21 bărbați) au parcurs toate etapele testării.

Vârsta femeilor incluse în studiu este cuprinsă între 29 de ani și 63 ani. Vârsta mediană a lotului de femei este de 47 ani. Vârsta bărbaților incluși în studiu este cuprinsă între 32 și 64. Vârsta mediană a lotului de bărbați este de 48.

II.5.2 METODĂ ȘI METODOLOGIE

II.5.2.a. METODĂ

În această lucrare am utilizat Inventarul Multiaxial Clinic Millon (The Millon Clinical Multiaxial Inventory) MCMI-III, instrument de diagnostic validat științific, dezvoltat de

Theodore Millon, fondatorul Institutului de Studii Avansate de Personalitate și Psihopatologie din SUA, în scopul evaluării tulburărilor de personalitate și a sindroamelor clinice.

Testul MCMI-III, rezultat dintr-un model de psihopatologie și personalitate integrat, coordonat cu modelul multiaxial al DSM, a permis pe parcursul acestui studiu înțelegerea pacientului ca o entitate integrată și nu ca un cumul de diagnostice. Avantajul folosirii MCMI-III raportat la alte teste obiective de psihopatologie îl reprezintă examinarea "în mod specific a caracteristicilor de personalitate" prin faptul că în acest test personalitatea este văzută ca echivalentul psihologic al sistemului imunitar.

MCMI-III cuprinde următoarele scale:

Patternurile clinice de personalitate de pe Axa II [Schizoid, Evitant, Depresiv, Dependent, Histrionic, Narcisist, Antisocial, Sadic (agresiv), Compulsiv, Negativist (pasiv-agresiv), Masochist (ego-distonic), Schizotipal, Borderline, Paranoid] arată caracteristicile profunde și pervazive ale funcționării pacientului care pot intensifica problemele întâlnite în fiecare zi. Pacientul nu este conștient de aceste patternuri și nici de implicarea lor negativă asupra propriei persoane.

Sindroamele clinice de pe Axa I [Anxietate, Somatoform, Bipolar – maniacal, Distimie, Dependență de alcool, Dependență de droguri, Tulburare de stres post-traumatic, Tulburare de gândire, Depresie majoră, Tulburare delirantă] pot fi considerate distorsiuni ale patternului de bază al pacientului dar pot fi în același timp și stări distincte sau tranzitorii în funcție de situația solicitantă pe care a întâlnit-o pacientul respectiv starea de boală somatică – hepatita cronică cu virus hepatitic C, medicamentele administrate etc.

II.5.2.b. METODOLOGIA DE LUCRU

Pacienții cu diagnostic pozitiv de hepatită cronică cu virus hepatitic C pe care i-am inclus în cercetare sunt pacienții care au primit tratament cu Interferon alfa pegylat și ribavirină și care au fost testați după cum urmează:

Testarea psihometrică I: Am testat pacienții la momentul 0 când au fost diagnosticați cu hepatită cronică cu virus hepatitic C.

Testarea psihometrică II: Am testat pacienții în perioada dintre săptămâna 8 și săptămâna 12, în timpul tratamentului antiviral.

Testarea psihometrică III: la 6 luni de la terminarea tratamentului antiviral.

Testarea psihometrică pe care am realizat-o în acest studiu, reprezintă cuantificarea și măsurarea fenomenelor psihice și psihopatologice după cum urmează:

- Am administrat testul MCMI-III într-un interval de timp de aproximativ 20 – 30 de minute respectiv 175 de itemi pentru fiecare pacient în parte;
- Am evaluat trăsăturile de personalitate;
- Am evaluat sindroamele clinice decompensate ale pacienților;
- Am evaluat personalitatea pacientului și modul în care acesta a reacționat cu boala, trăsăturile psihopatologice decompensate, urmând ca tratamentul antiviral să fie adaptat corespunzător fiecărui pacient.
- Am folosit scorul BR (base rate) ca scor standardizat prin care am transformat scorurile brute. Scorurile BR definesc un continuum al pervaziunii și severității unui atribut psihologic și psihiatric în baza căruia orice pacient poate fi evaluat.

II.5.2.c. MONITORIZARE PACIENȚI

Protocolul de monitorizare a inclus evaluarea și testarea psihometrică a lotului de pacienți în trei etape, ceea ce a însemnat un total de 237 de evaluări pe parcursul a aproximativ 30 de luni.

II.6. METODE STATISTICE

Prelucrarea statistică a datelor

În cazul vârstei pacienților (mărime cantitativă cu distribuție normală – gaussiană) am calculat media aritmetică, abaterea standard, valorile mediană, minimă, maximă, prima și a treia cuartilă. În cazul scorurilor (mărimi cantitative care nu au distribuție gaussiană) am calculat valorile mediană, minimă, maximă, prima și a treia cuartila. Pentru mărimile cantitative am calculat frecvențele absolute (numărul de apariții), frecvențele relative exprimate în procente. Mărimile calitative le-am comparat cu ajutorul testului Chi pătrat. Compararea mărimilor cantitative am efectuat-o cu ajutorul testului t-Student (pentru vârstă) și cu ajutorul testului medianei (pentru scoruri).

Toate testele utilizate au fost bilaterale. Pragul semnificației statistice a fost de $P \leq 0.05$.

Analiza statistică am efectuat-o cu ajutorul softului de statistică STATA 13/MP.

II. 7. REZULTATE

II.7.2. REZULTATELE ȘI INTERPRETAREA SCORURILOR ÎN CELE TREI TESTĂRI PSIHOMETRICE APLICATE LOTULUI DE PACIENȚI

II.7.2.a. Obiectivul 1: Demonstrarea implicațiilor psihologice și psihopatologice în evoluția clinico-terapeutică ulterioară în rândul pacienților cu hepatită cronică cu VHC

1. Patternul clinic de personalitate depresiv s-a manifestat la 35,5% pacienți din lotul de studiu, în momentul în care aceștia au primit diagnostic pozitiv de hepatită cronică cu virusul hepatitic C. La a 2-a evaluare, în timpul tratamentului antiviral cu interferon și ribavirină 68,35% din pacienții lotului au decompensat trăsături psihopatologice de personalitate depresivă care s-au menținut la 48,1% la evaluarea a 3-a.
2. Patternul de personalitate evitant – anxios s-a manifestat la 20% din pacienții lotului de studiu în prima evaluare, crescând la a 2-a evaluare în timpul tratamentului antiviral la 45,57% din lot. La evaluarea a 3-a pacienții vindecați în urma tratamentului antiviral care au stabilizat un construct de personalitate anxios au fost 55,7%.
3. Sindromul clinic de anxietate s-a înregistrat la 37,97% în prima testare, apoi acesta a crescut la evaluarea a 2-a la 63,29, ceea ce înseamnă o creștere accentuată, arătând proeminența sindromului clinic anxios sever pe perioada tratamentului. La 6 luni de la vindecare pacienții revin la un procent aproximativ la fel cu cel înregistrat la prima evaluare, respectiv 40,51%.
4. Sindromul clinic somatoform s-a manifestat la 22,78% dintre pacienții lotului de studiu la prima evaluare. La evaluarea a doua 72,15% din pacienții lotului au decompensat un sindrom clinic sever de somatizare. Acest procent a scăzut la 44,3% la ultima evaluare.
5. Sindromul clinic sever distimie s-a înregistrat la prima evaluare la 27,85% din pacienți, a crescut la a doua evaluare la 56,96% urmând să persiste la ultima evaluare după încheierea tratamentului la 48,1% din pacienții lotului studiat.
6. Sindromul clinic al dependenței de alcool este relativ constant pe parcursul monitorizării pacienților la cele trei evaluări psihometrice respectiv 25,32% la evaluarea 1 și evaluarea 3 și 26,65% la evaluarea a 2-a.
7. Sindromul clinic al tulburării de stres post-traumatic se înregistrează la 53,16% din lotul de studiu la evaluarea din timpul tratamentului antiviral și la un procent de 64,56% la ultima evaluare după încheierea tratamentului antiviral și vindecarea pacienților.

II.7.2.b. Obiectivul 2: Cuantificarea deteriorării generale și specifică psihopatologică a pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C, prin intermediul testelor psihometrice în cele trei etape de cercetare – monitorizare, ale studiului.

La începutul perioadei de monitorizare pentru patternul clinic de personalitate Evitant,

mediana scorurilor BR se situa la valoare de 60, la testarea a 2-a în timpul tratamentului antiviral mediana scorurilor BR înregistrează valoarea de 68 urmând să înregistreze la 6 luni de la încheierea tratamentului valoarea de 75. Se observă o creștere de 25% a valorii scorului BR al mediane pe perioada cuprinsă între momentul depistării și cel situat la 6 luni după încheierea acestuia.

Acest lucru înseamnă activarea unei trăsături psihopatologice evitant –anxioase la testarea I-a pentru pacienții care au înregistrat scoruri BR peste 60, accentuarea trăsăturilor de personalitate evitantă pentru pacienții cu scoruri BR de 68 determinând la testarea a 3-a activarea trăsăturilor psihopatologice accentuate.

Mediana scorurilor BR, pentru patternul de personalitate depresiv pentru pacientele de sex feminin a înregistrat un scor de 69 la prima testare, un scor de 78 la a 2-a testare, ceea ce relevă că pacientele prezentau un construct al personalității depresiv. Un număr de 11 paciente au înregistrat un scor BR mai mare de 85 din care; 7 paciente au avut un scor BR de 85 și 4 paciente cu un scor BR de 115. La testarea a 3-a după încheierea tratamentului mediana scorurilor BR are o valoare de 75. Valoarea mediană a scalei Depresiv la pacienții de sex masculin înregistrează o valoare a scorului BR de 69 la testarea a 3-a comparativ cu un scor BR de 60 la prima testare.

Pe perioada de monitorizare a pacienților cu hepatită cronică cu VHC pentru sindromul clinic Anxietate, mediana scorurilor BR înregistrează valori mult mai mari la femei decât la bărbați. La testarea I, la bărbați scorul BR al mediane este de 65, iar la femei scorul mediane este de 68. La testarea II înregistrăm un scor BR al mediane de 70 la bărbați și un scor BR de 75 la femei. La testarea a III-a scorul BR al mediane este de 73 la femei și 63 la bărbați.

Monitorizarea pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C, pe parcursul celor trei evaluări pentru sindromul clinic Somatoform(H) reliefează că mediana scorurilor BR pentru întregul lot de pacienți cercetat variază de la 63 la prima testare, atinge un vârf al scorului BR de 75 la a doua testare și ajunge la valoare de 72 la a treia testare. Simptomele sindromului clinic somatoform ar putea fi legat de condiția medicală generală precum și de medicamentele luate pe parcursul tratamentului antiviral.

Monitorizarea pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C, pe parcursul celor trei evaluări pentru sindromul clinic Distimie (D) arată că mediana scorurilor BR pentru întregul

lot de pacienți cercetat variază de la 75 la prima testare, la a doua testare crește la 78 și ajunge la valoare de 68 la a treia testare.

Monitorizarea pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C, pe parcursul celor trei evaluări pentru sindromul clinic Tulburare de stres post- traumatic (R) prezintă o evoluție a mediane scorurilor BR ascendentă între evaluarea 1 și evaluarea 2, și constantă la evaluările 2 și 3. Se constată o creștere cu 37,5% a numărului de pacienți care înregistrează un scor BR mai mare de 75 la testarea a 3-a comparativ cu cea de a doua testare. Astfel chiar dacă pacienții s-au vindecat de hepatită cronică cu VHC ei au dezvoltat simptomul de arousal, "răspuns de spaimă exagerat" și o hipervigilență. Pacienții fac eforturi pentru a evita o eventuală reinfectare.

II.7.2.c. Obiectivul 3: Cuantificarea sindroamelor clinice prelungite care au produs schimbări la nivelul patternurilor clinice de personalitate înainte și după apariția unei comorbidități psihopatologice la pacienții lotului cu hepatită cronică cu VHC

Se observă pe parcursul celor trei evaluări psihometrice următoarele:

- 13 pacienți cu diagnostic pozitiv de infecție VHC, la prima evaluare au prezentat scoruri ridicate BR pentru sindroamele clinice de Anxietate(A) și Somatoform(H),
- 47 pacienți, în timpul tratamentului antiviral au decompensat sindromul clinic de Anxietate și sindromul clinic Somatoform.
- 21 pacienți care au terminat tratamentul antiviral și s-au vindecat de hepatită cronică cu VHC înregistrează scoruri ridicate la scalele sindroamelor clinice: Anxietate și Somatoform
- 45 de pacienți care au sindrom clinic distimic la evaluarea a 2-a prezintă și trăsături de personalitate depresivă semnificative clinic. Aceștia au înregistrat scoruri BR cuprinse între [75 - 85] pentru scala sindromului clinic Distimie și scoruri BR cuprinse între [75 -115] pentru patternul clinic de personalitate Depresiv.
- 27 de pacienți au înregistrat scoruri BR înalte cuprinse între [75 - 85] la sindromul clinic Tulburare de stres post-traumatic și la patternul clinic de personalitate Depresiv, testarea psihometrică a 2-a. 26 de pacienți dintre aceștia se regăsesc și la evaluarea a 3-a. Conform testării MCMI-III preeminența și durata sindromului clinic Tulburare de stres post - traumatic determină la acești 26 de pacienți cu scoruri înalte BR cuprinse între [75-85] la evaluarea a 3-a, o activare a patternului de personalitate Depresiv și o manifestare a

trăsăturilor caracteristice psihologice și psihopatologice.

II.8. DISCUȚII

A. Analiza studiului meu comparativ cu alte studii în ceea ce privește metodele, factorii analizați, perioadele de testare psihometrică a pacienților cu hepatită cronică cu VHC

În lucrarea mea am analizat schimbările persistente de natură psihologică și psihopatologică a personalității pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C prin utilizarea Testului psihometric MCMI-III în trei etape: la momentul 0 când au primit diagnostic pozitiv de hepatită cronică cu VHC, în perioada dintre săptămâna a 8 - a și săptămâna a 12 - a de tratament, și la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Cercetările anterioare în marea lor majoritate au analizat impactul hepatitei cronice cu virusul hepatitic C asupra nivelului calității vieții pacienților folosind chestionarul SF-36, de cele mai multe ori forma scurtă (Short Form)¹⁹.

Din analiza studiilor și librăriilor online nu am regăsit că acest test MCMI-III a mai fost aplicat până în prezent pentru evaluarea stării psihologice și psihopatologice a pacienților infectați cu virusul hepatitic C.

Perioada cuprinsă între săptămâna a 8 - a și săptămâna a 12 - a, am ales-o și datorită faptului că numeroși autori au caracterizat această perioadă ca fiind intervalul în care simptomele psihopatologice aferente tratamentului cu interferon și ribavirină se accentuează²⁰. Dieperink E et al. constată că pacienții aflați sub tratament cu interferon alfa au înregistrat un vârf al gândurilor suicidale între săptămânile 8 - 12 de la începerea tratamentului²¹. Alavi et al. au studiat impactul tratamentului cu interferon asupra sănătății mentale a pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C și au ajuns la concluzia că gândurile suicidale se află la un maxim în săptămâna a 12- a de tratament²². Reichenberg A et al. au remarcat de asemenea o creștere a simptomatologiei depresive în săptămâna a 12 – a, respectiv 39% a cazurilor de depresie înregistrate după începerea tratamentului²³.

În studiul meu, la a doua evaluare, pacienții cu pattern clinic de personalitate depresiv au fost 68,35%, cu sindrom clinic distimic 56,96 % și cu depresia majoră au fost în procent de 15% din lotul de studiu de 79 de pacienți cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C.

Am testat pacienții la 6 luni după încheierea tratamentului pentru a verifica în ce măsură aceștia au înregistrat probleme psihopatologice cauzate de folosirea interferonului și ribavirinei. Nickel T. et al. evidențiază cazuri în care pacienții după încheierea tratamentului au

prezentat probleme psihopatologice majore sau tentative de suicid²⁴.

B. Analiza patternului clinic de personalitate Evitant comparativ cu alte studii

Datele din literatură arată că trăsătura de personalitate **evitant** nu a mai fost evaluată de alte studii până în prezent. Definiția dată de DSM pentru această trăsătură de personalitate evitant este "patternul pervaziv de inhibiție socială cu sentimente de inadecvare și hipersensibilitate la evaluarea negativă care se instituie la începutul vieții adulte".

Valoarea acesteia înregistrează un scor BR mai mare de 75 la un număr de 16 pacienți încă de la prima evaluare respectiv 20,25%.

La cea de-a doua evaluare numărul pacienților care prezintă scoruri BR mai mari de 75 pentru trăsătura de personalitate evitant a crescut la 36 reprezentând 45,57%.

La cea de-a treia evaluare numărul acestora a crescut în continuare la 43 reprezentând 54,3%.

Acest scor BR înregistrat înseamnă că această trăsătură de personalitate are o semnificație clinică. Strategia adaptativă a acestor pacienți conform MCMI-III reflectă frica de boală și lipsa de încredere în reușita tratamentului.

E. Kertschmer spune despre personalitatea evitantă că aparține tipului hiperestezic care este sensibil, capricios și nervos²⁵. Această constatare se regăsește în revizuirea itemilor la testul MCMI-III pentru pacienții cu această trăsătură de personalitate evitantă analizată în studiu.

Datele epidemiologice din literatură arată că prevalența tulburărilor evitante este cuprinsă între 1-10% din populație, comparativ cu studiul meu unde am observat că pacienții în funcție de stadiul descoperirii bolii somatice, tratament și vindecare arată un trend ascendent al acestei trăsături de personalitate după cum urmează;

- 20,25% la depistarea diagnosticului pozitiv de hepatită cronică cu VHC,
- 45,57% în perioada tratamentului,
- 54,3% la 6 luni de la terminarea tratamentului.

Trăsătura psihopatologică centrală a acestui pattern clinic de personalitate evitant este hipersensibilitatea la rejecție și critică. De asemenea am putut observa în studiul meu ținând cont de ultima testare următoarele caracteristici psihopatologice remarcate la pacienți:

- relaționare personală restrictivă prin teamă și evitare,
- teamă de critică și tendința de a extrapola eventuale pericole

Pacienții au înregistrat scoruri ridicate la patternul clinic evitant și după terminarea tratamentului, ceea ce arată o nesiguranță la nivelul pacienților din perspectiva vindecării complete, precum și o "temere" că se pot reinfecta cu VHC.

C. Analiza patternului clinic de personalitate Depresiv comparativ cu alte studii

În cercetarea mea depresia a crescut de la 35,44% la aflarea diagnosticului pozitiv de hepatită cronică cu virus hepatitic C până la 68,35% în timpul tratamentului antiviral.

Trăsătura patternului clinic de personalitate depresiv este analizată de cercetarea lui Yousuf FA et al. pentru perioada derulării tratamentului sau perioada imediat după încheierea tratamentului. În studiul său acesta menționează că depresia a crescut cu până la 62,9% din pacienții cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C, fără a se face însă referire la numărul de pacienți care au prezentat simptome depresive la momentul începerii tratamentului²⁶.

Cercetarea lui Qureshi MO et al. plasează nivelul depresiei la pacienții cu hepatită cronică cu VHC în intervalul 27%²⁷ până la 72,6%²⁸. Consider că aceste diferențe se explică datorită faptului că de cele mai multe ori lotul de pacienți și instrumentele de evaluare aplicate sunt diferite. În Statele Unite, Braitstein P et al. susține că depresia nu se datorează doar efectelor tratamentului cu interferon și ribavirină ci mai ales factorilor economico - sociali (factorilor sociodemografici, sărăciei și abuzului de droguri)²⁹. Studiul lui Kronfol Z arată că depresia este asociată cu o dereglare imunologică. Este cunoscută de asemenea influența negativă a depresiei asupra bolilor de inimă, a infecțiilor și a bolilor autoimune³⁰.

Am constatat că un număr de 28 de pacienți au înregistrat un scor BR mai mare de 75 încă de la prima evaluare. Acest scor este unul normal și se datorează fricii de boală și necunoscutului. De asemenea putem asocia aici ceea ce au spus H.I. Kaplan, B.J.Sadock și J.A. Grebb "pe baza prevalenței tulburărilor depresive în populația generală, se apreciază că tulburarea depresivă de personalitate pare a fi comună³¹. Problemele legate de relaționarea cu ceilalți atunci când aceștia vor afla că persoana este infectată cu virusul hepatitic C, cele de stigmatizare socială și familială, cele legate de siguranța locului de muncă, de capacitatea de îndeplinire a sarcinilor familiale și a celor de muncă, sunt printre cel mai frecvent enumerate cauze care contribuie la apariția și instalarea depresiei la pacienți după aflarea diagnosticului.

La cea de-a doua evaluare la patternul clinic de personalitate depresiv au fost înregistrați un număr de 54 (din care 42 femei și 12 bărbați) de pacienți ceea ce reprezintă 68% din numărul total al acestora. Depresia crește la testarea a 2-a datorită factorilor de natură biologică și psihosocială. Pacienții pot fi afectați de neurotoxicitatea tratamentului pentru VHC care poate da naștere unor modificări la nivelul metabolismului cerebral³². Creșterea nivelului depresiei este un fenomen relatat și de cercetarea lui Martin Schaefer et al.³³. În ceea ce privește

distribuția pe sexe se observă că pacientele de sex feminin înregistrează un procent al depresiei mai mare decât în cazul bărbaților (53% vs 15%). Acest aspect a fost evidențiat și de alte cercetări (Erim Y et al., Yousuf FA et al.) care arată că nivelul depresiei este în general mai ridicat la femei decât la bărbați^{34,35}. Insuficienta cunoaștere și înțelegere a naturii hepatitei cronice și a rezultatului tratamentului poate conduce la creșterea nivelului depresiei în rândul pacienților³⁶

La cea de-a treia evaluare numărul pacienților care prezentau patternul clinic de personalitate depresiv a scăzut la 38 pacienți reprezentând 48%, din care 31 femei (39,7%) și 7 bărbați (8,9%). Nivelul depresiei este apropiat de cel prezentat într-un studiu realizat în Italia (48% - studiul prezent vs 40,7% - studiul din Italia)³⁷.

Astfel cercetarea prezentă are următoarea evoluție pentru patternul clinic de personalitate depresiv în ceea ce privește cele trei evaluări:

- 35,44% la depistarea diagnosticului pozitiv de hepatită cronică cu VHC,
- 68,35% în perioada tratamentului,
- 48,1% la 6 luni de la terminarea tratamentului.

Scăderea procentuală a numărului de pacienți cu trăsătură de personalitate depresivă este firească ca urmare a încheierii cu succes a tratamentului, a diminuării sau dispariției problemelor legate de relațiile și interacțiunile socio – umane, a celor din familie și de la locul de muncă, etc.

Menționez în final că EASL (European Association for the Study of the Liver) a făcut o recomandare încă din 2012 că toți pacienții cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C să fie testați pentru probleme psihopatologice înainte de începerea tratamentului³⁸.

Un studiu german a analizat discrepanțele rezultate în estimarea nivelului depresiei la pacienții cu hepatită cronică cu VHC obținute de diverși cercetători. Studiul a concluzionat că există diferențe semnificative datorită populațiilor studiate, schemelor de tratament aplicate precum și datorită instrumentelor diferite folosite în evaluarea nivelului depresiei³⁹.

*Morasco BJ et al. au urmărit evoluția depresiei doar pe primele trei luni ale tratamentului⁴⁰ și nu pe întreaga perioadă a acestuia și eventual, în perioada imediat următoare încheierii tratamentului, **comparativ cu studiul meu unde am evaluat pacienții cu hepatită cronică cu VHC în cele trei perioade importante de impact: diagnosticul bolii, tratamentul și rezultatul tratamentului.***

Diferențe pot fi constatate și din prisma vârstei pacienților la care nivelul depresiei este cel mai

ridicat. Astfel dacă în studiul meu segmentul de vârstă 45 - 65 este cel mai afectat de depresie, Shaikh MN et al. arată că segmentul 26 – 50 de ani înregistrează un nivel mai ridicat al depresiei, iar acesta scade semnificativ după vârsta de 50 de ani⁴¹. Consider că între studiul meu și studiul menționat anterior există diferențe majore din punctul de vedere al factorilor socio – culturali și religioși (Romania vs Pakistan). Trăsăturile de personalitate depresive sunt trăsături diferențial – culturale în ceea ce privește rasa, religia și cultura.

De asemenea foarte relevant pentru studiul meu sunt constatările lui C. Enăchescu în care depresia poate avea ca și cauză "afecțiunile somatice de natură infecțioasă" precum și evoluția din perioada de climacteriu la femei⁴².

Am observat la revizuirea itemilor testului MCMI-III pentru fiecare pacient în parte, care prezenta trăsături de personalitate psihopatologice depresive la a 2-a și ultima testare, următoarele caracteristici psihopatologice :

- trăirea prezentului în incertitudine,
- pesimism, autostimă redusă, trăirea sub spectrul riscului,
- stare de oboseală generală inexplicabilă,
- stări neurovegetative cum sunt: inapetența, bradipnee, hipotensiune.

D. Analiza sindromului clinic Anxietate comparativ cu alte studii din literatură

Cercetătorii de la Departamentul de Psihiatrie și Psihoterapie de la Clinica germană Essen – Mitte, susțin că anxietatea, însoțită de depresie și fatigabilitate se întâlnește la un procent cuprins între 30 – 80% dintre pacienții aflați sub tratament antiviral cu interferon⁴³. Studiul meu se remarcă și diferențiază prin faptul că testează psihometric pacienții, în momentele importante ale evoluției virusului VHC.

Pacienții cu sindrom clinic de **anxietate** înregistrat încă de la prima evaluare au fost în număr de 30 și au avut un scor BR mai mare de 75. Acest nivel al anxietății este evidențiat și de cercetarea lui Golden J et al. Menționez însă că Golden J a testat pacienții la o lună de la începerea tratamentului⁴⁴. La a doua testarea psihometrică numărul pacienților care au înregistrat un scor BR mai mare de 75 a fost de 50 din care 50,63% femei și 12,65% bărbați. Pacienții de sex feminin au probleme de natură psihopatologică mult mai mari decât bărbații, în acceptarea faptului că au hepatită cronică cu virusul hepatitic C. Pacientele sunt îngrijorate cu privire la posibilitatea transmiterii bolii, a stigmatizării, fapt ce le afectează relațiile sociale, relațiile cu copii, soțul, familia. Grundy G susține, ca urmare a analizei efectuate, că pacientele însărcinate sunt îngrijorate de posibilitatea transmiterii infecției fătului, sau nou născutului în

cazul femeilor care alăptează⁴⁵.

În studiul meu după încheierea cu succes a tratamentului un număr de 32 de pacienți prezintă un nivel ridicat al anxietății (scor BR peste 75) la 6 luni de la încheierea tratamentului. Cei mai mulți dintre aceștia sunt îngrijorați de faptul că se pot reinfecta cu virusul hepatitic C. De asemenea ei sunt îngrijorați de efectele secundare în timp ale tratamentului cu interferon (literatura de specialitate nu precizează aceste efecte secundare în timp al tratamentului). Tendința de a exacerba intensitatea și numărul efectelor secundare nu este întâlnit doar la pacienții din România. Un studiu realizat în Australia evidențiază aceleași "motive de îngrijorare" în comunitatea consumatorilor de droguri, infectați cu virusul hepatitic C, acesta reprezentând și unul din motivele de respingere al tratamentului⁴⁶.

Anxietatea este prezentă la pacienții din studiul meu conform itemilor testului MCMI-III și sub alte forme precum: frustrare, manie, insomnie, precum și prin manifestări neurovegetative: disconfort respirator, dificultăți cardiace, scăderea tonusului muscular, paloare. Consider că sindromul clinic de anxietate este cauzat atât de perioada relativ mare a tratamentului cât și datorită faptului că pacienții nu sunt siguri de o "vindecare" totală. Incertitudinea legată de evoluția bolii și a tratamentului, sunt îngrijorări comune exprimate de pacienți. Pacienții manifestă anxietate datorită fricii de stigmatizare socială și discriminare precum și datorită lipsei sprijinului social. *Am remarcat totodată că pacienții nu încearcă să vadă, sau să conștientizeze cauzele reale ale anxietății și să înțeleagă că hepatita C presupune un proces în trei etape care are un început, un punct de maxim și un final. Ei continuă să se lege de boală și din acest punct de vedere consider că acești pacienți trebuie monitorizați și susținuți să se readapteze la realitățile socio – economice și după încheierea tratamentului.*

Sindromul clinic anxios a avut următoarea evoluție în cercetarea mea:

- 37,97% la depistarea diagnosticului pozitiv de hepatită cronică cu VHC,
- 63,29% în perioada tratamentului,
- 40,51% la 6 luni de la terminarea tratamentului.

Am observat la evaluarea a 2-a că sindromul clinic anxios manifestat la 63,29% din pacienții lotului în perioada tratamentului au influențat și accentuat creșterea procentului de pacienți cu trăsături psihopatologice evitant-anxioase la un procent de 45,57% din pacienți.

Acest sindrom clinic s-a accentuat și stabilizat manifestându-se la un procent de 54,3% din pacienți, la ultima evaluare. Am luat în calcul faptul că la intrarea în cercetare procentul de pacienți cu pattern clinic evitant – anxios a fost de 20,25% din lotul de pacienți.

Trăsătura clinică psihopatologică centrală a acestui sindrom clinic anxios este pericolul iminent care nu poate fi caracterizat obiectual. De asemenea am putut observa în studiul meu ținând cont la revizuirea itemilor testului MCMI-III pentru fiecare pacient în parte cu sindrom clinic anxios următoarele caracteristici psihopatologice remarcate la pacienți:

- sensibilitate generalizată, fobie socială,
- incapacitatea de a se relaxa, griji intense și multe corelate cu viața cotidiană.

E. Analiza sindromului clinic Somatoform comparativ cu alte studii

Sindromul clinic somatoform conform testului psihometric MCMI-III reprezintă sindromul prin care pacienții își exprimă problemele psihologice și psihopatologice prin intermediul canalelor somatice.

Sindromul clinic somatoform este prezent la prima testare la un număr de 18 pacienți care au înregistrat scoruri BR mai mari de 75. La cea de a doua testare numărul pacienților cu un scor BR mai mare de 75 crește la 57. La cea de a 3-a testare numărul pacienților scade la 35.

Astfel procentual am observat următoarea evoluție pentru sindromul clinic somatoform:

- 22,78% la depistarea diagnosticului pozitiv de hepatită cronică cu VHC,
- 72,15% în perioada tratamentului,
- 44,3% la 6 luni de la terminarea tratamentului.

Aici putem vorbi despre "Locus minoris resistentiae" conceptul antic dar încă valabil ca mod de gândire când vorbim despre tulburările somatoforme. Sindromul clinic Somatoform face parte dintr-o categorie de afecțiuni psihice în care pacientul invocă simptome fizice care nu sunt în concordanță sau nu pot fi pe deplin explicate de starea sa medicală și neurologică. Pacienții care au obținut scoruri BR ridicate la a doua evaluare pentru sindromul clinic somatoform, respectiv 72,15% au avut o capacitate generală de funcționare inadecvată. În ciuda asigurărilor medicale obținute pentru această boală reală – hepatita cronică cu VHC, pacienții au tins să suprainterpreteze orice simptomatologie somatică și psihică. Nivelul acesteia variază foarte mult pe perioada tratamentului fiind direct influențată de tratamentul cu interferon și ribavirină.

Aceste simptome fizice care nu pot fi explicate conduc la o creștere a numărului de vizite la cabinetul medical, internări repetate în spital sau consultarea mai multor specialiști pentru verificarea sau validarea opiniilor acestora⁴⁷.

Acest fapt a fost observat și la pacienții înrolați în studiul prezent, aceștia semnalând că în jurul săptămânii 12 au apelat mult mai des decât de obicei la medicul de familie cât și la medicul

infecționist pentru afecțiuni de care nu au suferit sau menționat anterior începerii tratamentului. Un număr de 35 pacienți au adoptat chiar și în urma vindecării, statutul de bolnav cu acuze somatoforme și hipocondriace.

F. Analiza sindromului clinic Distimie comparativ cu alte studii din literatură

Sindromul clinic **Distimie** este prezent la testarea a I-a la un număr de 22 de pacienți care au înregistrat un scor BR mai mare de 75. La a doua testare numărul pacienților cu acest sindrom clinic crește la 45 și scade la 38 la ultima testare la 6 luni de la încheierea tratamentului. Conform studiului lui Ishizaki J. realizat în Japonia distimia prezintă următoarele consecințe ca și trăsături psihopatologice⁴⁸:

- Poftă de mâncare redusă;
- Insomnie sau somnolență prelungită;
- Fatigabilitate și nivel redus de energie;
- Concentrare scăzută și dificultăți în luarea deciziilor;
- Sentimente de nesiguranță.

Studiul lui Capuron L et al. arată că simptome precum fatigabilitatea, apetitul redus, retragerea socială, dezvoltate la primele stadii ale tratamentului se mențin pe toată perioada tratamentului și în unele cazuri se mențin chiar și după încheierea acestuia⁴⁹. Sockalingam S et al. arată că 10 - 14% dintre pacienți întrerup tratamentul cu interferon din cauza fatigabilității, schimbărilor de dispoziție și problemelor de somn⁵⁰. Fatigabilitatea caracteristică sindromului distimic este menționată ca fiind o trăsătură care impiedică nivelul calității vieții într-o măsură mai mare decât depresia⁵¹. Rezultatele studiului meu referitoare la Distimie sunt aliniate la concluziile cu privire la fatigabilitate, identificate în alte cercetări (Basseri B et al. și Kallman J et al.) care afirmă că fatigabilitatea este întâlnită la mai mult de jumătate din pacienții cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C^{52, 53}.

Astfel în prezentul studiu avem următoarea evoluție a sindromului clinic distimic după cum urmează:

- 27,84% la depistarea diagnosticului pozitiv de hepatită cronică cu VHC,
- 56,96% în perioada tratamentului,
- 48,1% la 6 luni de la terminarea tratamentului.

După cum am observat sindromul clinic distimic influențează trăsătura de personalitate depresivă. Am corelat procentele între cele două și am observat că pacienții care rămân după încheierea tratamentului cu o trăsătură de personalitate depresivă este identică cu sindromul clinic distimic (48,1%). Acest lucru accentuează și activează următoarele trăsături psihologice

și psihopatologice la acești pacienți conform revizuirii itemilor MCMI-III precum: fatigabilitate, insomnie, o capacitate redusă de concentrare, și o perspectivă pesimistă asupra viitorului.

G. Analiza sindromului clinic Dependență de Alcool comparativ cu alte studii

Sindromul clinic al **Dependentei de Alcool** este prezent la testarea I - a, la un număr de 20 de pacienți care au înregistrat un scor BR mai mare de 75. La a doua testare numărul pacienților cu acest sindrom clinic crește doar cu o unitate la 21 reprezentând 26,65% și revine din nou la 20 de pacienți la ultima testare. 17 pacienții dintre cei testați și care prezintă acest sindrom clinic se regăsesc în toate cele 3 testări. Acest procent nu este corelat cu procentul regăsit într-o cercetarea efectuată în Brazilia. Studiul efectuat în Brazilia menționează un procent de numai 9% dintre pacienți care au probleme cu alcoolul⁵⁴. Într-o altă cercetare, Fireman M et al., acest procent se ridică la 21% din totalul pacienților infectați cu virusul hepatitic C⁵⁵. Studiul lui Modabbernia A et al. concluzionează că alcoolismul este însoțit de o prevalență mai ridicată a numărului persoanelor infectate cu virusul hepatitic C⁵⁶.

H. Analiza sindromului clinic Tulburare de stres post - traumatic comparativ cu alte studii din literatură

Sindromul clinic al tulburării de stres post – traumatic se regăsește la testarea a 1-a la un singur pacient care a înregistrat un scor BR de 78. La a doua testare numărul pacienților cu acest sindrom clinic crește la 42 și continuă să crească până la 51 la ultima testare. Acest nivel este unul ridicat dacă ținem cont că la nivel mondial prevalența acestui sindrom clinic variază între 0% și 10,4%⁵⁷. Tulburarea de stres post traumatic ca sindrom clinic este analizată și de studiul lui Tassiopoulos K et al. care evaluează consecințele hepatitei cronice cu virusul hepatitic C. Cercetarea se axează pe anumite grupuri țintă respectiv pacienții coinfectați cu HIV⁵⁸.

Un studiu efectuat în Brazilia înregistrează un nivel al stresului post traumatic de 28% din pacienții testați⁵⁹. Din analiza cercetării respective am constatat următoarele diferențe semnificative:

- Pacienții înrolați în studiul respectiv erau în marea majoritate bărbați 68% comparativ cu studiul meu în care bărbații reprezintă numai 26,65%.
- Pacienții au fost testați în mod aleator pe parcursul tratamentului și nu la anumite etape în derularea acestuia precum în studiul prezent.
- Instrumentele de testare diferă, în studiul respectiv fiind folosit chestionarul SF-36.

Studiul lui Kessler RC et al. arată că pacienții diagnosticați cu Tulburare de Stres Post

Traumatic se pot vindeca spontan sau au nevoie de tratament psihologic sau psihiatric⁶⁰.

Este de asemenea relevant faptul că pacienții cu un nivel al veniturilor mai scăzut prezintă un nivel mai ridicat al tulburării de stres post traumatic comparativ cu pacienții care prezintă o stabilitate financiară mult mai ridicată⁶¹. Unii autori sunt de părere că existența unor tulburări de stres post traumatic datorată unor evenimente anterioare infectării cu virusul hepatitic C trebuie luate în considerare⁶².

În studiul meu, am observat următoarea evoluție pentru tulburarea de stres post-traumatic:

- 1,27% la depistarea diagnosticului pozitiv de hepatită cronică cu VHC,
- 53,16% în perioada tratamentului,
- 64,55% la 6 luni de la terminarea tratamentului.

Am observat la ultima testare următoarele caracteristici psihopatologice la pacienții care au menținut un scor BR ridicat peste 75 la tulburarea de stres post – traumatic:

- evitarea gândurilor și conversațiilor asociate cu infecția VHC,
- teama de critică și tendința de a exagera eventualele pericole,
- stare emoțională negativă de lungă durată și un interes scăzut în participarea la activități importante.

Această creștere a procentului de pacienți care au obținut și după terminarea tratamentului antiviral și vindecare, un scor BR ridicat pentru tulburarea de stres post-traumatic, arată că au experimentat un eveniment traumatic pentru viața lor. Trăsătura clinică psihopatologică centrală a acestui sindrom clinic de stres post – traumatic este simptomul de arousal respectiv o hipervigilență a pacienților în ceea ce privește o posibilitate de reinfectare.

I. Analiza sindromului clinic sever Depresia majoră comparativ cu alte studii

Depresia majoră semnalată în acest studiu s-a bazat pe patternul de personalitate depresiv al pacienților înregistrat pe Axa II a testului MCMI-III și a fost puternic influențată și decompensată datorită tratamentului cu interferon și ribavirină. Depresia majoră reprezintă o condiție medicală întâlnită la un procent cuprins între 4 - 8% la nivelul întregii populații⁶³.

II.9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Obiectivul I – Concluzii

1. Patternurile clinice de personalitate care au prezentat diferențe statistic semnificative la fiecare din cele 3 evaluări [Testul Mediane], comparație între cele 3 evaluări, valori statistic semnificative ($P < 0,05$)] sunt următoarele scale: Evitant și Depresiv.

2. Sindroamele Clinice Moderate care au prezentat diferențe statistic semnificative la fiecare din cele 3 evaluări [Testul Mediane], comparație între cele 3 evaluări, valori statistic

semnificative ($P < 0,05$)] sunt următoarele scale: Anxietate, Somatoform, Distimie, Dependență de alcool, Tulburare de stres post - traumatic, Depresie majoră.

Obiectivul II – Concluzii

Monitorizarea pacienților cu hepatită cronică cu VHC, pe parcursul celor trei evaluări reliefează următoarele:

1. Trăsăturile psihopatologice ale patternurilor clinice de personalitate Depresiv și Evitant ating un vârf maxim în perioada săptămânilor 10, 11, 12 de tratament antiviral. Trăsăturile caracteristice psihopatologice de personalitate depresivă obstrucționează funcționarea cotidiană având ca și consecințe dificultăți adaptative periodice care sunt semnificative clinic.
2. Pentru sindroamele clinice: Anxietate, Somatoform, Distimie, Depresie majoră, mediana scorurilor BR pentru întregul lot de pacienți înregistrează un trend ascendent între prima și cea de a doua testare. După vârful atins în săptămânile 8-12 mediana scorurilor BR înregistrează o tendință descrescătoare la cea de-a treia testare, cu excepția sindromului clinic Tulburare de stres post-traumatic care înregistrează o valoare constantă între a 2-a și a 3-a testare.
3. Pacienții cu hepatită cronică cu VHC au prezentat în timpul tratamentului antiviral comorbidități psihopatologice, fapt care a condus la o decompensare clinică psihopatologică care a determinat o reevaluare clinico – terapeutică importantă, ceea ce a implicat:
 - reajustarea schemei terapeutice de fond,
 - tratament psihiatric, cură psihoterapeutică după caz,
 - creșterea costurilor medicale și sociale.
4. La pacienții de sex masculin scorul medianei pentru sindromul clinic Anxietate scade la ultima testare sub nivelul primei testări ceea ce înseamnă că reacția "fight or flight" a funcționat în acest caz al hepatitei cronice cu VHC. Bărbații au devenit mai puțin anxioși comparativ cu momentul începerii tratamentului.

Obiectivul III – Concluzii

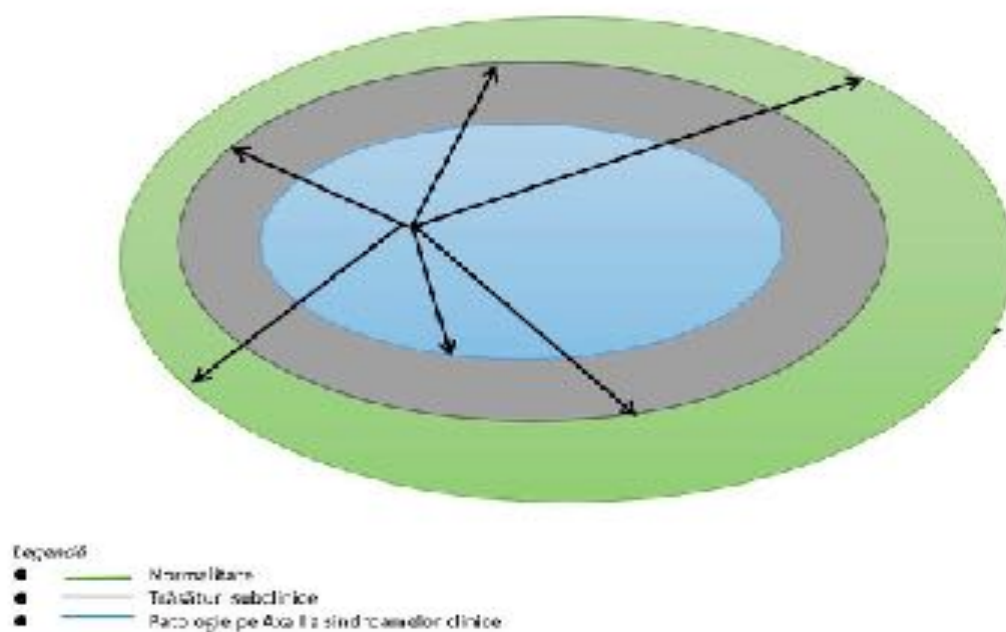
Modelul complex psihologic și psihopatologic al pacientului cu hepatită cronică cu virus hepatitic C s-a conturat în studiul meu după cum urmează:

O tulburare prelungită de pe axa I, axa sindroamelor clinice moderate conform MCMI-III, a

produs schimbări la nivelul personalității.

Sindroamele clinice decompensate și cuantificate cu testul MCMI-III pe Axa I au devenit comportamente distincte sau tranzitorii datorită hepatitei cronice cu virusul hepatitic C prin care trece pacientul.

Pe perioada tratamentului antiviral pentru hepatita cronică cu VHC s-au activat și stabilizat la pacienți un pattern de personalitate de pe Axa II conform MCMI-III.



1.a. Activarea unor sindroame clinice și stabilizarea unor patternuri clinice de personalitate la evaluarea a 2 – a, în timpul tratamentului antiviral

- Patternul clinic de personalitate Evitant-Anxios – 36 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 16 pacienți înregistrați în același lot la prima evaluare.
- Patternul clinic de personalitate Depresiv – 54 pacienți comparativ cu 28 la testarea I-a.
- Sindromul clinic Anxietate – 50 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 30 pacienți la evaluarea I-a.
- Sindromul clinic Somatoform – 57 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 18 pacienți la testare I-a.
- Sindromul clinic Distimie – 45 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 22 la testarea I-a.
- Sindromul clinic Dependență de alcool – 21 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 20 pacienți la prima testare.

- Sindromul clinic Tulburare de stres post-traumatic – 42 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 1 pacient la prima evaluare.
- Sindromul clinic sever Depresie majoră – 12 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 2 pacienți la prima evaluare.

1.b. Activarea unor sindroame clinice și stabilizarea unor patternuri clinice de personalitate la evaluarea a 3-a la 6 luni după încheierea tratamentului antiviral

- Patternul clinic de personalitate Evitant-Anxios – 44 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 16 pacienți înregistrați în același lot la prima evaluare.
- Patternul clinic de personalitate Depresiv – 38 pacienți comparativ cu 28 la testarea I-a.
- Sindromul clinic Anxietate– 32 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 28 la testarea I.
- Sindromul clinic Somatoform– 35 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 18 pacienți la testare I-a.
- Sindromul clinic Distimie–38 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 22 la testarea I-a.
- Sindromul clinic Tulburare de stres post-traumatic – 51 pacienți din lotul de studiu comparativ cu 1 pacient la prima evaluare.

Activarea trăsăturilor psihopatologice la cea de a 3-a testare pentru pacienții care au fost înrolați în tratamentul antiviral și s-au vindecat arată că aceștia au suportat o schimbare persistentă de personalitate și anume au decompensat trăsături psihopatologice de personalitate

2. În timpul tratamentului antiviral cu interferon și ribavirină, 68,35% din pacienți au internalizat un pesimism în construirea perspectivei de viitor, decompensând trăsături psihopatologice de personalitate depresivă. Dintre aceștia 18,99% au decompensat sindrom clinic sever depresiv ceea ce indică o patologie suficient de pervazivă pentru a fi numită tulburare de personalitate depresivă. La 6 luni de la încheierea tratamentului antiviral și vindecare, 48,1% din pacienți păstrează caracteristicile constructului de personalitate depresiv.

3. Un procent de 55,7% dintre pacienți care s-au vindecat în urma tratamentului antiviral au stabilizat un construct de personalitate anxios.

4. În timpul tratamentului antiviral prezența patternului clinic de personalitate evitant la pacienții cu pattern clinic de personalitate depresiv accentuează trăsăturile psihopatologice ale celor două tulburări la 32,91% din pacienții lotului de studiu.

5. Evoluția ascendentă a sindromului clinic de anxietate de la 37,97% în prima testare, la 63,29 la testarea a 2-a, arată proeminența sindromului clinic anxios sever pe perioada tratamentului

antiviral care reflectă un proces patologic anxios ce își extrage înțelesul din constructul de personalitate evitant - anxios, manifestat pe axa II conform MCMI-III la 45,57% dintre acești pacienți. La 6 luni de la vindecare pacienții revin la un procent aproximativ la fel ca cel înregistrat la prima evaluare, respectiv 40,51%. Acest lucru înseamnă că sindromul anxios a fost semnificativ determinat la a doua evaluare de tratamentul antiviral.

6. Sindromul clinic somatoform, de exprimare a problemelor psihologice și a trăsăturilor psihopatologice prin intermediul canalelor somatice, se întâlnește la 72,15% dintre pacienții lotului de studiu în timpul tratamentului antiviral ceea ce reflectă un proces patologic adesea cu un substrat neurochimic conform testării MCMI-III. Acest procent a scăzut la 44,3% la ultima evaluare după încheierea tratamentului antiviral, reliefând o teamă disproporționată față de boală la acești pacienți. Pacienții au fost neliniștiți de faptul că nu există o explicație fiziologică mai exactă pentru simptomele lor. Nivelul de stres al pacientelor din studiu față de hepatita cronică cu VHC a fost excesivă. Suferința cauzată de simptomele hepatitei cronice cu VHC le-a afectat viața de zi cu zi în mod semnificativ pacientelor din studiul prezent.

7. În timpul tratamentului antiviral pacienții care au decompensat sindromul clinic de *Anxietate* și sindromul clinic *Somatoform* au dat dovadă de o tulburare de somatizare primară caracterizată de dureri somatice multiple prezentate într-o manieră gravă și dramatică datorită anxietății ridicate. Hepatita cronică cu virus hepatitic C a fost suprainterpretată în ciuda asigurărilor medicale primite de fiecare pacient în parte de la medicul infecționist.

Sindroamele clinice severe, anxietate și somatoform s-au manifestat la 26,58 % din pacienți, după încheierea tratamentului fapt care arată că pacienții, chiar dacă au terminat tratamentul de 6 luni și s-au vindecat, au rămas cu manifestări somatoforme și anxioase.

8. Sindromul clinic moderat al dependentei de alcool manifestat aproximativ la fel la cele trei evaluări psihometrice 25,32% la prima și ultima evaluare și 26,65 % la evaluarea din timpul tratamentului antiviral, a activat și accentuat patternul clinic de personalitate antisocial la 10,1% din pacienții lotului de studiu.

9. Sindromul clinic al tulburării de stres post-traumatic se înregistrează la 53,16% din lotul de studiu la evaluarea din timpul tratamentului antiviral. La ultima evaluare, respectiv 6 luni după încheierea tratamentului antiviral și vindecare, pacienții au înregistrat o cronicizare a acestui sindrom de stres post – traumatic prin faptul că s-a manifestat mai mult de trei luni la un

procent de 64,56% dintre aceștia. Astfel chiar dacă pacienții s-au vindecat de hepatită cronică cu VHC ei au dezvoltat simptomul de arousal, "răspuns de spaimă exagerat" și o hipervigilență. Pacienții fac eforturi de a evita o eventuală reinfectare. Acest sindrom este rar cuantificat dar are o importanță majoră în reinserarea psiho-socio-economică a pacientului după vindecarea de hepatită cronică cu VHC.

10. Un procent important din pacienții cu pattern psihopatologic de personalitate depresiv (68,35%) în timpul tratamentului antiviral, au prezentat simptomatologia depresiei majore respectiv 15,19%. Această comorbiditate înseamnă că depresia majoră a determinat stabilizarea patternului clinic de personalitate depresiv.

11. Am observat pe parcursul acestui studiu că reacțiile psihologice și psihopatologice la aflarea diagnosticului, în cazul pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C a reprezentat o provocare mai mare pentru pacienți decât manifestarea somatică a bolii.

Astfel conform testării psihometrice MCMI-III sindroamele clinice severe tind să oscileze datorită impactului pacientului cu situații solicitante psihic și somatic. În momentul în care pacientul are hepatită cronică cu virus hepatitic C aceste sindroame pot accentua sau decompensa patternuri clinice de personalitate.

Prin revizuirea itemilor pentru fiecare pacient în parte în studiul meu, am remarcat că pacienții cu hepatită cronică cu virusul hepatitic C și tratați cu tratamentul antiviral interferon și ribavirină, au înregistrat o schimbare persistentă a personalității după o boală somatică severă cum este hepatita C.

CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Datele rezultate din studiul meu (capitolul II.7.2.a.1-8., testarea psihometrică II și capitolul II.7.3.1-2) arată influența puternică a tratamentului cu interferon și ribavirină asupra patternurilor de personalitate precum și activarea sindroamelor clinice severe la pacienții cu hepatită cronică cu virus hepatitic C. Acest lucru a condus la o diminuare importantă a nivelului calității vieții pacienților cu hepatită cronică cu VHC.

Astfel decompensarea înregistrată la testarea a 2-a în cadrul patternurilor clinice de personalitate, care s-au activat ca urmare a decompensării prelungite a sindroamelor clinice, este rezultatul faptului că pacienții au avut de înfruntat o situație psihostresantă datorită hepatitei cronice cu VHC dar și a tratamentului antiviral.

2. Testul psihometric MCMI-III pe care l-am utilizat în premieră în România, evaluează trăsăturile neuropsihologice și psihopatologice ale pacienților în scopul de a determina starea cognitivă a acestora, fapt care ajută medicii și psihologii în elaborarea unor planuri de tratament personalizate adecvate fiecărui pacient, crescând astfel aderența la tratament (capitolul II.7.2).

3. Studiul meu arată cum poate fi reconstituită biografia fiecărui pacient în parte pentru a obține un tablou complex psihologic și psihopatologic al pacientului și nu doar pentru a diagnostica din punct de vedere psihiatric pacientul infectat cu VHC (capitolul II.7.3.).

4. Am demonstrat în această teză că variabilitatea interioară individuală este mult mai mare la femei decât la bărbați deoarece acestea prezintă variații mari statistice.

4.1. Rezultatele studiului pentru patternul clinic de personalitate evitant-anxios, arată că la bărbați, mediana scorurilor BR are o evoluție constantă paralelă cu axa OX (mediana la momentul celor trei testări psihometrice), în timp ce la femei este ascendentă (cap. II.7.2.b.1.).

4.2. Cercetarea prezintă a scos în evidență faptul că femeile prezintă tulburări somatoforme într-o proporție mai ridicată decât bărbații. Astfel la testarea a 2-a, din totalul pacienților de sex feminin (58), respectiv 77,59% au prezentat un sindrom clinic sever somatoform. Din totalul pacienților de sex masculin (21), 57,14% au manifestat simptome somatoforme (cap. II.7.2.b.4.).

4.3. Cercetarea prezintă a scos în evidență faptul că femeile sunt mult mai depresive decât bărbații. Astfel la testarea a 2-a, din totalul pacienților de sex feminin (58), 72,41% au prezentat un pattern clinic accentuat de personalitate depresiv. Din totalul pacienților de sex masculin (21), 57,14% au manifestat un pattern clinic de personalitate depresiv (capitolul II.7.2.b.2.).

Acest fapt nu a mai fost relatat anterior de alte cercetări din literatură și consider că această creștere se datorează și faptului că femeile, în special cele peste 45 de ani, unde se înregistrează majoritatea cazurilor, sunt din punct de vedere al psihologiei vârstelor în subperioada adultă cuprinsă între 45-55 ani. Această perioadă este dificilă la femei datorită substratului biologic și al climacteriului ceea ce poate conduce la o creștere a anxietății și a disconfortului fizic precum și la comorbidități, ceea ce conduce spre decompensarea patternului clinic de personalitate evitant-anxios și depresiv (cap. II.5.1.d. și cap. II.7.2.a-c.).

5. Modelul abordării psihosomatice a pacienților cu hepatită cronică cu VHC rezultat în urma cercetării mele este următorul:

Caracteristici ale pacientului cu hepatită cronică cu VHC	Obiective ale abordării psihosomatice
1. Personalitatea pacientului cu hepatită cronică cu VHC	Testarea psihologică a pacientului la depistarea diagnosticului pozitiv de hepatită cronică cu VHC
2. Tulburările neuropsihologice induse de tratamentul antiviral	Testarea psihometrică a pacientului și monitorizarea acestuia în timpul tratamentului antiviral
3. Impactul hepatitei cronice cu VHC asupra psihicului pacientului	Cunoașterea factorilor psihopatologici perturbatori care pot duce la agravarea evoluției bolii somatice
4. Impactul hepatitei cronice cu VHC asupra familiei pacientului	Cunoașterea factorilor socio-psihologici perturbatori Implicarea familiei în remodelarea comportamentelor nocive pentru sănătatea pacientului
5. Complanța terapeutică medic – pacient	Monitorizarea pacientului din punctul de vedere al tratamentului antiviral și al aspectelor psihologice și psihopatologice decompensate în aceasta perioadă
6. Aspectele psihologice și psihopatologice ale pacienților care s-au vindecat de hepatită cronică cu VHC	Monitorizarea pacientului după încheierea tratamentului antiviral și eventual psihofarmacologic pentru a urmări stiluri de coping pe termen îndelungat

Tabelul II.9.1. Modelul abordării psihosomatice a pacienților cu hepatită cronică cu VHC

6. Propun în această lucrare o metodă de lucru cu pacientul inspirată din psihopatologie și psihanaliză. Această metodă de lucru se poate numi analiză anamnestică și este diferită de anamneză prin faptul că în cadrul analizei anamnestice se realizează analiza reciprocă a datelor de către medic și pacient.

Analiza anamnestică cuprinde următoarele:

- a.** Interacțiunea activă și reciprocă pe parcursul interviului anamnostic dintre medic și pacient.
- b.** Analizarea datelor de către medic și prezentarea punctului de vedere direct pacientului.

În momentul în care pacientul este informat cu ce se confruntă pot crește semnificativ posibilitățile de luptă cu infecția, eventual boala deja instalată.

c. Medicul înțelege nevoia pacientului de a i se descrie stadiul bolii și tratamentul pe care trebuie să îl urmeze. Analiza datelor ar trebui să orienteze diagnosticul și să urmărească cea mai bună atitudine terapeutică a medicului și a pacientului cu hepatită cronică cu VHC.

d. Crește încrederea pacientului în medic, ceea ce conduce la o mai mare complianță terapeutică și la șanse mai mari de vindecare.

e. Complianța terapeutică ridicată asigură o monitorizare a tratamentului pacientului și o combatere a factorilor psihici perturbatori.

f. O analiză a tabloului clinic al bolii ne poate face conștienți atât ca pacient cât și ca medic de necesitatea tratamentului și poate conduce la o aderență mai bună a pacientului la tratament. Datele oferite de această metodă se ordonează cronologic și se obțin relații cauzale foarte importante pentru medic și pacient.

7. Studiul meu arată rate înalte ale asocierilor comorbide (capitolul II.7.2.c.1-6) ale hepatitei cronice cu VHC cu diverse condiții medicale psihopatologice și somatice care au condus către:

- complicarea prognosticului bolii,
- intervenție psihofarmacologică și psihoterapeutică,
- incertitudinea răspunsului terapeutic, prin scăderea aderenței la tratament sau întreruperea prematură a acestuia.

8. Rezultatele acestui studiu recomandă completarea protocolului clinic pentru pacienții cu hepatită cronică cu virus hepatitic C cu următoarele:

- Evaluarea stării de sănătate mintală, pas important în depistarea condiției psihopatologice a pacienților cu hepatită cronică cu VHC, efectuată anterior începerii tratamentului, ajută semnificativ pacientul și contribuie la creșterea nivelului general de succes al tratamentului.
- Analiza anamnestică a pacienților cu hepatită cronică cu VHC.
- Testarea psihologică a pacienților cu hepatită cronică cu VHC utilizând Inventarul Clinic Multiaxial Millon, MCMI-III.

Bibliografie Selectivă

- ¹ The 2016 Hep-CORE Report European Liver Patients Association Monitoring the implementation of hepatitis B and C policy recommendations in Europe,
- ² The 2016 Hep-CORE Report European Liver Patients Association Monitoring the implementation of hepatitis B and C policy recommendations in Europe,
- ³ Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A and Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016
- ⁴ World Health Organization. Hepatitis C Fact Sheet. Aprilie. 2017
- ⁵ Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. 1997
- ⁶ Conrad S, Garrett LE, Cooksley WG, Dunne MP, MacDonald GA. Living with chronic hepatitis C means 'you just haven't got a normal life any more'. *Chronic Illn* 2006;2:121-131
- ⁷ Zickmund SL, Bryce CL, Blasiolo JA, Shinkunas L, LaBrecque DR, Arnold RM. Majority of patients with hepatitis C express physical, mental, and social difficulties with antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:381-388
- ⁸ Plozza BL, Iamandescu Bradu I. Dimensiunea psihosociala a practicii medicale. Ed. Medica, 2002
- ⁹ Camelia Boanca, Petre Iacob Calistru, Psychological profiles and psychopathological aspects of the infected patients with HCV, Victor Babes in actualitate, Octombrie 2015
- ¹⁰ Cunha EC, Behrendorf MF, Bavaresco V, Zambrano DN, Bellini J, Kaster MP, Spessato B, Ghisleni G. Genotype 1 of hepatitis C virus increases the risk of major depression: a 12-week prospective study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 doi: 10.1016/j.genhosppsych. 2015.03.016.
- ¹¹ Hepatitis C – A Medical & Psychiatric Disorder, <https://www.oasas.ny.gov/AdMed/FYI/FYIInDepth-HepC.cfm>
- ¹² Nguyen HA, Miller AI, Dieperink E, Willenbring ML, Tetrack LL, Durfee JM, Ewing SL, Ho SB, *Am J Gastroenterol*. 2002 Jul; 97(7):1813-20
- ¹³ Chang TT, Lin H, Yen YS, Wu HL. Hepatitis B and hepatitis C among institutionalized psychiatric patients in Taiwan. *J Med Virol*. 1993; 40 : 170-173
- ¹⁴ Reanauilt PF, Hoofnagle JF, Side effects of alpha interferon, *Liver Disease* 1989, 273-277
- ¹⁵ Bonkovsky HL, Wooley M, and The Consensus Interferon Group Study. Reduction of Health-Related Quality of Life in Chronic Hepatitis C and Improvement With Interferon Therapy. 1999
- ¹⁶ Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2016;3(1):3-14. doi: 10.1177/2049936115585942.
- ¹⁷ Negro F, Esmat G. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *Journal of Advanced Research*. 2017;8(2):85-87. doi:10.1016/j.jare.2016.08.004.
- ¹⁸ Sherman AC, Sherman KE. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection: Navigating CHASM. *Current HIV/AIDS reports*. 2015;12(3):353-361. doi:10.1007/s11904-015-0274-8.
- ¹⁹ Rodger AJ, Jolley D, Thompson S, Lanigan A. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology*. 1999

- 20 Fagundes RN et al. Health-Related Quality of Life in patients with hepatitis C in double and triple therapy. *Rev. esc. enferm. USP* vol.49 no.6 São Paulo Dec. 2015
- 21 Dieperink E, Ho SB, Tetrack L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon- α 2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004; 26:237–240
- 22 Alavi M, Grebely J, Matthews GV, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2a treatment on mental health during recent hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27:957–965
- 23 Reichenberg A, Gorman GM, Dieterich D. Interferon-induced depression and cognitive impairment in Hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*. 2005;19 (Suppl. 3):174–178
- 24 Nickel T, Sonntag A, Backmund M, Pollmächer T. Depression during therapy with interferon alpha--how long should an antidepressant treatment last? *Pharmacopsychiatry*. 2005; 38(2):102-4
- 25 Kertschmer E. *Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie*, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1959
- 26 Yousuf FA, El Kassas M, Farag A and Shepherd A. Health-related quality of Life in patients with chronic hepatitis C receiving Sofosbuvir-based treatment, with and without Interferon: a prospective observational study in Egypt. *BMC Gastroenterology*, 2017
- 27 Stewart B, Mikocka-Walus A, Morgan J, Colman A, Phelps M, Harley H, et al. Anxiety and depression in Australian chronic hepatitis C outpatients: prevalence and predictors. *Australas Psychiatry* 2012; 20:496-500
- 28 Qureshi MO, Khokhar N, Shafqat F. Severity of depression in hepatitis B and hepatitis C patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012; 22:632-634
- 29 Braitstein P et al. Quality of life, depression and fatigue among persons co-infected with HIV and hepatitis C: Outcomes from a population-based cohort. *Journal Aids Care*, 2005
- 30 Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5(4):333-43
- 31 Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Sinopsis de Psihiatrie: Știință comportamentală psihiatrie clinică*. Editia sapte. Williams & Wilkins Baltimore 2014
- 32 World Health Organization. Hepatitis C Factsheet. June. 2011
- 33 Martin Schaefer et al. Physician patient relationship and disclosure behaviour în chronic hepatitis C în a group of German outpatients. *European Journal Gastroenterol Hepatol* 2005
- 34 Erim Y, Tagay S, Beckmann M, Bein S, Cicinnati V, Beckebaum S, Senf W, Schlaak JF. Depression and protective factors of mental health in people with hepatitis C: a questionnaire survey. *Int J Nurs Stud*. 2010; 47(3):342-9
- 35 Yousuf FA, El Kassas M, Farag A and Shepherd A. Health-related quality of Life in patients with chronic hepatitis C receiving Sofosbuvir-based treatment, with and without Interferon: a prospective observational study in Egypt. *BMC Gastroenterology*. 2017
- 36 Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast Cancer in Iran: An Epidemiological Review. *The Breast Journal*. 2007; 13(4): 383–91.
- 37 Bonaccorso S. et al. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *Journal of Affective Disorders*, 2002
- 38 Schaefer M, Capuran L, Friebe A, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *J Hepatol*. 2012; 57:1379–1390

- ³⁹ Schafer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR. Methodological approaches in the assessment of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2007;16:186–201
- ⁴⁰ Morasco BJ, Loftis JM, Indest DW, et al. Prophylactic antidepressant treatment in patients with hepatitis C on antiviral therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatics.* 2010; 51: 401–408
- ⁴¹ Shaikh MN, Bawany MA, Liaquat J, Bohio R, Pirzadeh L, Memon SA. Frequency of depression during pegylated interferon therapy for chronic hepatitis C. *The Professional Medical Journal.* 2016
- ⁴² Enachescu C. *Tratat de Psihopatologie.* Ed. Tehnica. 2000
- ⁴³ Schaefer M, Mauss S. Hepatitis C treatment in patients with drug addiction: clinical management of interferon-alpha-associated psychiatric side effects. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008
- ⁴⁴ Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005
- ⁴⁵ Grundy G, Beeching A. Understanding social stigma in women with hepatitis C. *Nursing Standard.* 2004, 10.19.4.35.c3720
- ⁴⁶ Treloar C, Holt M. Drug treatment clients' readiness for hepatitis C treatment: implications for expanding treatment services in drug and alcohol settings. *Australian Health Review* 32(3) 570 – 576. 2008
- ⁴⁷ van Ravesteijn H, Wittkamp K, Lucassen P, van de Lisdonk E, van den Hoogen H, van Weert H, Huijser J, Schene A, van Weel C, Speckens A. Detecting Somatoform Disorders in Primary Care With the PHQ-15. *Annals of Family Medicine.* 2008
- ⁴⁸ Ishizaki J and Mimura M. Dysthymia and Apathy: Diagnosis and Treatment. *Depression Research and Treatment.* Hindawi. 2011
- ⁴⁹ Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26:643–652
- ⁵⁰ Sockalingam S, Links PS, Abbey SE. Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update. *J Viral Hepat.* 2011;18:153–160
- ⁵¹ Marcellin F, Preau M, Ravaux I, Dellamonica P, Spire M. Self-reported fatigue and depressive symptoms as main indicators of the quality of life (QOL) of patients living with HIV and Hepatitis C: implications for clinical management and future research. *HIV Clin Trials.* 2007
- ⁵² Basseri B, Yamini D, Chee G, Enayati PD, Tran T, Poordad T. Comorbidities associated with the increasing burden of hepatitis C infection. *Liver Int.* 2010
- ⁵³ Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese Z, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci,* 2007
- ⁵⁴ Fábregas BC et al. Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. *Braz j infect dis.* 2013.
- ⁵⁵ Fireman M, Indes DW, Blackwell A, Whitehead AJ, Hauser P. Addressing Tri-Morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:286-291
- ⁵⁶ Modabbernia A, Poustchi H, Malekzadeh R. Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infection: a selective literature review. *Hepat Mon* 2013

- ⁵⁷ World Health Organization. Global Burden of post-traumatic stress disorder in the year 2000 version 1 estimates. Ayuso-Mateos JL 2002
- ⁵⁸ Tassiopoulos K, Bernstein J, Bernstein E. Age and sharing of needle injection equipment in a cohort of Massachusetts injection drug users: an observational study. *Addict Sci Clin Pract* 2013
- ⁵⁹ Morais-de-Jesus M et al. Hepatitis C Virus Infection as a Traumatic Experience.
- ⁶⁰ Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005
- ⁶¹ Pole N, Gone JP, Kulkarni M. Posttraumatic stress disorder among ethnoracial minorities in the United States. *Clin Psychol Sci Pract*. 2008;15:35–61
- ⁶² Westphal M. Functional impairment in adults with past posttraumatic stress disorder: findings from primary care. *Depression Anxiety*. 2011
- ⁶³ Dan AA, Martin LM, Crone C et al. Depression, anemia and health related quality of life in chronic hepatitis C. *Journal Hepatol* 2006, 44:491–498