

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-
NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Corelații între markeri biologici, particularități clinice și terapie în depresia copilului și adolescentului. Analiza evoluției tulburărilor de tip depresiv la copii instituționalizați

Coordonator științific: Prof. Univ. Dr. FELICIA IFTENE

Doctorand: GABRIELA TEODORESCU

Termeni cheie: tulburare depresivă, copil și adolescent, intervenție farmacologică, terapie cognitiv comportamentală, terapie combinată, autorități de reglementare, studiu randomizat prospectiv, neuro-mediatori, copii instituționalizați, cercetare exploratorie, sondaj de opinie.

Existența tulburării depresive la copil a fost până acum 40 de ani neacceptată de lumea medicală, considerându-se că nu există maturarea structurilor psihologice și cognitive necesare. Odată cu recunoașterea afecțiunii (Congresul de Pedopsihiatrie, Stockholm, 1970) și includerea acesteia în Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mintale au fost dezvoltate studii clinice pentru a demonstra rolul intervențiilor de ordin psihologic și/sau farmacologic și au fost dezvoltate instrumente specifice de screening și urmărire a pacienților. O serie de dezbateri pro și contra există pe această temă, totuși rămân de clarificat multe aspecte, mergând de la decizia de a trata, inițierea și monitorizarea tratamentului în faza acută, menținerea efectului după întreruperea terapiei, prevenirea recăderilor.

Relaționarea cu pacientul și familia sunt elemente importante în clinicile pediatrie, însă, în mod particular, în tratamentul depresiei există și o obligativitate în acest sens, condiție stipulată în Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospectul medicamentelor sub forma de atenționări speciale.

Lucrarea de doctorat are 101 pagini și este structurată în două părți. Partea teoretică evidențiază fundamentele teoretice ale depresiei la copil și adolescent cu referire la epidemiologie, prezentare clinică și evoluție, diagnostic, scale de evaluare a simptomatologiei depresive și Interviuri Structurate de Diagnostic și managementul tulburărilor de tip depresiv.

Partea a doua, contribuția personala este alcătuita din trei capitole distincte, însă fiecare urmărind sa aducă date noi, ce in final vor ajuta clinicianul in alegerea planului terapeutic adaptat fiecărui caz.

2A. Revizuirea datelor incluse in Rezumatul Caracteristicilor Produsului si Prospectul Medicamentelor, pentru antidepresivele existente pe piața din Romania, la data de 01 Martie 2010, in ceea ce privește utilizarea la copil si adolescent si revizuirea acțiunilor întreprinse de către autoritățile de reglementare (FDA, EMA, ANM) referitor la utilizarea in practica a medicamentelor antidepresive in perioada 2004 - 2008.

2B. Studiu randomizat, prospectiv, deschis, la pacienți care îndeplinesc criteriile de diagnostic ale tulburărilor de tip depresiv (N= 88), având ca obiectiv evaluarea eficacității și siguranței intervenției farmacologice, psihologice sau terapia combinată, la adolescenți cu tulburare de tip depresiv.

2C. Cercetare exploratorie, tip sondaj de opinie, aplicată unui eșantion reprezentativ la nivel național de medici din specialitățile pediatrie (N=76) și neuropsihiatrie pediatrică/psihiatria copilului și adolescentului (N= 41) pentru a evalua percepția personalului medical specializat asupra frecvenței dificultăților emoționale, respectiv a tulburărilor de tip depresiv, la copii instituționalizați și implicațiile posibile.

Justificarea științifică a tezei de doctorat

Datele epidemiologice în cazul depresiei la copil sunt puține din cauza deficiențelor în încadrările nosografice actuale a particularităților ce țin de vârsta de dezvoltare și a numărului mic de studii efectuate la această categorie de populație. Un număr de studii epidemiologice au raportat o prevalență de 2,5% la copiii și până la 8,3% la adolescenți; se evidențiază totodată creșterea prevalenței și scăderea vârstei debutului în depresia copilului. Un studiu sponsorizat de *National Institute of Mental Health* (NIMH) la populația de studiu cu vârste între 9 și 17 ani estimează că prevalența depresiei de orice tip este peste 6% într-o perioadă de 6 luni, 4,9% fiind depresie majoră. Prevalența depresiei la copil este de 6%, în zona geografică a țării noastre, cu o rată a suicidului de 104 la 100.000 subiecți cu vârsta între 15-19 ani în România.

Depresia instituită la copil de obicei persistă, reapare și continuă în perioada adultă, și de multe ori este un predictor al unei forme severe la adult. Ca și in alte patologii psihiatrice exista relativ puține opțiuni terapeutice dezvoltate și autorizate special pentru copil și adolescent, iar numărul de studii randomizate, controlate placebo este mult mai mic decât la populația adultă. Atunci când ia decizia terapeutică, clinicianul trebuie să pună în balanță

nevoia medicală, urgența și particularitatea fiecărui caz, dar și barierele în ceea ce privește aspectele de reglementare: puține medicamente autorizate pentru uz pediatric și atenționare specială tip *black box* pentru toate antidepresivele asupra riscului crescut de suicid.

2A. Revizuire cadru de reglementare internațională în ceea ce privește intervenția farmacologică la copii și adolescenți cu tulburare depresivă

Metodologie: Au fost analizate datele existente pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, la data de 01 Martie 2011. Pentru codul Anatomico Terapeutic Chimic (ATC) N06A au fost identificate un număr de 16 denumiri comune internaționale (DCI). Au fost analizate pentru toate cele 16 denumiri comune internaționale datele incluse în următoarele secțiuni din Rezumatul Caracteristicilor Produsului: Date Clinice – Indicații Terapeutice și Contraindicații, respectiv, Proprietăți Farmacologice – Proprietăți Farmacodinamice. De asemenea, au fost revizuite datele postate pe site-urile web ale Agenției Europene a Medicamentului (EMA), Agenției de reglementare din SUA (US Food and Drug Administration) și Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România (ANMDM).

Rezultate: La momentul evaluării, singurul medicament antidepresiv autorizat pentru utilizare la copil și adolescent cu depresie era fluoxetinum (Rezumatul Caracteristicilor Produsului, www.anmdm.ro). Existau mențiuni speciale pentru utilizarea la copil și adolescent și erau incluse rezultatele din studiile clinice pentru următoarele medicamente: paroxetinum (secțiunea Contraindicații), respectiv sertralinum, citalopramum, escitalopramum la secțiunea Proprietăți Farmacodinamice. Existau 13 studii clinice, randomizate la această categorie de pacienți, iar cele mai multe dovezi erau tot pentru fluoxetinum (3). Au fost mai multe acțiuni ale agențiilor de reglementare, ce au impus activități specifice în ceea ce privește siguranța în administrare, însă este astăzi unanim acceptat faptul că medicația poate avea un rol important în tratamentul depresiei, în special în formele moderate și severe.

Utilizarea corectă depinde de: cunoașterea datelor de farmacocinetică și farmacodinamie pentru fiecare medicament; selecția adecvată a pacienților prin evaluare completă înainte de inițierea tratamentului, monitorizare pe parcursul terapiei. Dar, foarte important, este procesul de informare și educare a pacientului și a familiei, inclusiv în ceea ce privește riscurile asociate.

2B. Sertralina la adolescenți cu tulburare depresivă majoră: rezultate dintr-un studiu randomizat, prospectiv, deschis

Premize. Un studiu critic pentru evaluarea terapiei la adolescenții cu tulburare depresivă a fost studiul TADS (*Treatment for Adolescents with Depression Study*), studiu controlat - randomizat, finanțat de *National Institute of Mental Health* (NIMH) și desfășurat în 13 centre academice și comunitare din SUA. Studiul a inclus 429 de pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani, cu diagnostic primar de tulburare depresivă majoră și a arătat rezultate bune de eficacitate (la 12 săptămâni) pentru fluoxetină și combinația fluoxetină plus intervenție psihologică (terapie cognitiv-comportamentală).

Metodologie. Desenul studiului: Studiu randomizat, prospectiv, deschis, unicentric, aprobat de către Comisia Națională de Etică și de Agenția Națională a Medicamentului (EudraCT 2007-003163-48) și desfășurat conform legislației în vigoare. A inclus vizita inițială și apoi vizite săptămânale până la săptămâna 16. Subiecții din studiu au fost randomizați (cu o rată de alocare egală) pe unul din cele trei dintre brațe de tratament: terapia psihologică (terapie cognitiv-comportamentală), terapia farmacologică (sertralina) sau terapie combinată.

Obiectivul primar al studiului a fost modificarea medie la 16 săptămâni, față de momentul inițial, a scorului CGI-S (*Clinical Global Impressions Scale – Severity component*). *Obiectivele secundare* au inclus evaluări asupra siguranței în administrare, inclusiv date legate de spitalizarea pacienților și evaluări ale neuromediatorilor (serotonină, noradrenalină, acid vanilmandelic) înainte și după inițierea tratamentului antidepresiv.

Analiza statistică: Rezultatele obținute au fost exprimate prin indicatori de tendință centrală (pentru fiecare lot s-au calculat media și deviația standard). Compararea între loturi a fost realizată cu ajutorul testelor de semnificație statistică t-Student și Fischer Exact test, pentru variabilele cantitative. Rezultatele au fost analizate și global, folosind analiza de varianță Anova. În ceea ce privește caracteristicile loturilor s-a efectuat testul Mann-Whitney pentru datele continue și testul Fischer pentru datele categoriale.

Rezultate. Datele demografice și caracteristicile clinice ale participanților incluși în studiu au fost similare în cele trei brațe de tratament. Vârsta medie a fost de 15 ani, iar repartiția pe sexe: 49 de fete și 39 de băieți, în concordanță cu datele din studiile epidemiologice. Durata medie a episodului depresiv a fost de 3,2 luni și majoritatea pacienților (n=71) prezentau forma moderată a bolii, în toate grupele de tratament. Scorul CGI-S a fost mai mare la grupul fetelor: media (DS) 4,12 (0,48) vs. 3,72 (0,60), $p < 0,001$. Însă nu a existat nicio diferență statistic semnificativă la baseline între cele trei brațe, în ceea ce privește scorul CGI-S ($p=0,8344$), după cum indică analiza ANOVA.

Modificarea față de baseline la vizita 16 a scorului CGI-S, obiectivul primar al studiului, a arătat o scădere semnificativă față de momentul inițial, fără o diferență semnificativă între cele trei brațe (analiza IIT).

În grupul care a primit terapie cognitiv-comportamentală, scorul CGI-S a scăzut de la 3,90 (0,61) la baseline la 3,52 (0,68) la săptămâna 8, respectiv 2,76 (0,78) la săptămâna 16. Pentru grupul tratat cu sertralină, scorul CGI-S a scăzut de la 3,97 (0,56) la 3,32 (0,55) și 2,61 (0,62) ($p < 0,001$), în timp ce pentru brațul cu terapie combinată reducerea a fost de la 3,97 (0,55) la 3,40 (0,67) și 2,62 (0,67), de asemenea un rezultat cu semnificație statistică ($p < 0,001$). Răspunsul a fost definit ca scor CGI-S ≤ 2 . Bazat pe această definiție, rata medie de răspuns (DS) înregistrată de la baseline (momentul inițial) la săptămâna 16 a fost: 28,57 (19,31) pentru grupul cu intervenție psihologică, 34,46 (14,7) pentru grupul cu intervenție farmacologică și 33,95 (16,58) pentru grupul cu terapie combinată. Rata generală de răspuns a fost de 46,5 % și nu au fost înregistrate diferențe semnificative între brațele de tratament.

Nu au fost înregistrate evenimente adverse grave. Tratamentul nu a indus simptome de manie la niciun subiect aflat în studiu. Principalele evenimente adverse raportate au fost: durerea de cap, amețea, oboseala, greața, durerile abdominale, fiecare apărute cu o frecvență mai mică de 5%; nu au fost înregistrate diferențe între brațele de tratament. În cele două brațe ce au inclus medicație, s-a înregistrat o scădere în greutate la 8% dintre cazuri (7 pacienți), cu o scădere medie a greutății corporale de 0,55 kg. Nu au existat diferențe semnificative în privința analizelor de laborator (hemoleucograma completă, transaminaze, colesterol, creatinină).

Bazat pe teoria aminelor biogene, proiectul de cercetare a inclus determinări ale valorilor sangvine pentru serotonina, noradrenalina și acid vanilmandelic (VMA) la baseline și la vizita 16. Această parte a cercetării a fost voluntară și nu a constituit o condiție pentru participarea la studiu. Valorile pre și postterapeutice (medie, $\mu\text{g/l}$) au fost statistic semnificative pentru serotonina ($p < 0,001$) și noradrenalina ($p = 0,04$), dar nu pentru VMA ($p = 0,940$).

Discuții. Rezultatele studiului trebuie văzute ca o confirmare a nevoii de intervenție la adolescenții cu depresie majoră. Studiul a fost randomizat și a avut ca măsură primară utilizarea CGI-S, un parametru de evaluare binecunoscut, utilizat în multe proiecte de cercetare, dar și în practica obișnuită. Sertralina a fost selectată ca agent farmacologic, considerând datele dintr-un studiu clinic randomizat, dublu orb, experiența existentă în clinică la adolescenți (sertralina era autorizată în România pentru tratamentul copiilor cu tulburare obsesiv compulsivă), formelor farmaceutice particulare (incluzând picături și

comprimate) și a datelor de farmacocinetică: atingerea nivelului de echilibru în 5-7 zile, comparativ cu fluoxetina (mai mult de 4 săptămâni). La momentul redactării protocolului de față nu exista nici un medicament cu autorizare specifică pentru depresia la copil și adolescent, ulterior fluoxetina a dobândit-o.

Limitări. Printre limitări se numără lipsa unui braț placebo, de control și lipsa unui sistem dublu orb. De aceea, nu se poate trage o concluzie finală, directă, vis-a-vis de eficacitatea unui grup sau altul de tratament.

O alta limitare o reprezintă lotul relativ mic (88 de pacienți randomizați) cu impact asupra puterii statistice a studiului.

Concluzii. Intervenția psihologică, psihoterapia sau terapia combinată reprezintă metode eficiente de a controla simptomele la adolescenții cu depresie. În acest moment există un număr limitat de soluții terapeutice validate și autorizate pentru copilul și adolescentul cu tulburări psihiatrice. De aceea, dezvoltarea și publicarea rezultatelor din studiile clinice (chiar și la loturi mai mici), precum și desfășurarea de studii non-intervenționale sunt necesare pentru a ghida clinicianul în decizia terapeutică. Cercetări viitoare, direcționate către înțelegerea secvenței terapeutice optime, duratei optime de tratament în faza acută, continuarea și menținerea efectului după oprirea intervențiilor terapeutice sunt așteptate.

Subanaliza la copiii instituționalizați. Copiii instituționalizați au reprezentat doar 6,81% (n=6) din totalul pacienților înrolați în studiul de față. Este cunoscut faptul că la această grupă de copii și adolescenți se înregistrează rate mai mari decât în populația generală pentru tulburări emoționale și tulburări de comportament. Datorită numărului mic de pacienți nu au fost administrate teste de semnificație statistică.

Principalele observații asupra acestei subpopulații sunt următoarele: dificultăți de a obține consimțământul informat de la părinți/aparținători legali pentru participare și continuarea participării în studiul clinic; severitatea simptomelor mai mare, scorurile inițiale CGI-S au fost mai mari decât la restul grupului – scorul mediu la grupul de adolescenți instituționalizați a fost de 4,08 (0,46); frecvența crescută a comorbidităților (ADHD, anxietate) și existența unei patologii somatice la momentul evaluării clinice inițiale (infecții respiratorii, gastrită sindrom convulsiv), frecvente internări anterioare în Clinica de Psihiatrie pentru tulburări emoționale și/sau de comportament.

Evaluarea factorilor cu posibile implicații în etiopatogenia depresiei la copii și adolescenți.

În linie cu datele din literatura, un număr mare de parametri au fost urmăriți, iar datele extrase din fișele pacienților de-a lungul celor 16 vizite programate: factori socio-demografici (rezidența, nivel de socializare, distribuția pe sexe) , antecedente heredocolaterale (factorul

genetic, boli cronice, consumul de alcool), antecedente personale (boli somatice, ADHD, dezechilibre alimentare, confort emoțional), inserția socială, interrelaționarea subiect-ambient instituțional, climat familial, stilul de viață, consumul de alcool și droguri. Este important să fie cunoscuți ca și factori predispozanți sau precipitanți, și, bazat pe această vulnerabilitate crescută să se îndrume rapid copilul sau adolescentul către servicii specializate.

2C. Cercetare privind percepția personalului medical specializat asupra tulburărilor emoționale la copiii instituționalizați din România

Introducere. Evoluția în domeniul protecției copilului în România include aplicarea unei politici de dezinstituționalizare, fie prin reintegrarea lor în familia naturală sau extinsă, fie prin înlocuirea măsurii de protecție de tip rezidențial cu una de tip familial. Totuși, există încă un număr mare de copii aflați în sistemul de protecție socială, aceștia reprezentând un grup vulnerabil sub aspectul problemelor de comportament și emoționale.

Scopul și obiectivele cercetării. Evaluarea percepției personalului medical specializat asupra frecvenței dificultăților emoționale, respectiv a tulburărilor de tip depresiv și implicațiile posibile.

Material și metodă. Cercetare exploratorie, tip sondaj de opinie, aplicată unui eșantion reprezentativ la nivel național de medici din specialitățile pediatrie și neuropsihiatrie pediatrică/psihiatria copilului și adolescentului. La bază a stat un chestionar alcătuit din 8 afirmații, la care medicii interogați au avut 3 variante de răspuns: acord, dezacord, nici acord – nici dezacord. Administrarea chestionarului, telefonic, a fost realizată cu ajutorul unei companii specializate (interviu telefonic – CATI = *Computer Assisted Telephone Interview*), de către personal special instruit în astfel de cercetări. Durata medie de aplicare a unui chestionar a fost de 15 minute.

Mărimea eșantionului: 117 medici, dintre care 41 având specialitatea neuropsihiatrie pediatrică/psihiatria copilului și adolescentului, iar 76 pediatrie. Cercetarea nu a urmărit evaluarea diferențelor între cele două specialități, dar prin eșantionare s-a urmărit reprezentativitatea pentru populația avută în vedere. Datele au fost analizate prin metode de statistică descriptivă simplă.

Rezultate. Peste 80% dintre medicii chestionați au răspuns „de acord” la afirmația „Copiii și adolescenții instituționalizați întâmpină mai multe dificultăți emoționale, comparativ cu populația generală de copii și adolescenți”, iar peste 50% dintre participanți sunt de acord cu

afirmația „Simptome specifice depresiei apar mai frecvent la copiii și adolescenții instituționalizați față de populația generală de copii și adolescenți”.

46,2 % dintre respondenți (cu un procent mai mare, 51,3%, în rândul specialiștilor în pediatrie) validează afirmația „medicii de familie recomandă mai ușor consult de specialitate (psihiatrie/psihologie) în cazul copiilor instituționalizați”, iar 40% dintre aceștia (de asemenea, procent mai mare în cazul pediatrilor, 50%) validează afirmația ”probabilitatea de a fi internat în cazul prezentării la camera de gardă este mai mare în cazul copiilor instituționalizați”.

Discuții și limitări. Obținerea datelor în studii clinice este dificilă, fiind necesare aprobări speciale de la Direcțiile Generale de Asistență Socială și Protecția Copilului, iar în cazul studiilor clinice este nevoie, pe lângă formularul de acord al copilului/adolescentului și de consimțământul părinților (dacă nu sunt decăzuți din drepturi) sau al tutorelui/apartinătorului legal.

Deși o cercetare exploratorie nu are nivelul de evidență al unui studiu randomizat, totuși, considerăm oportună o astfel de evaluare, menită să evalueze percepția medicilor. Una dintre limitările studiului este reprezentată de eroarea de eșantionare, 11% pentru specialitatea pediatrie, respectiv 12,7 % pentru specialitatea psihiatrie. De menționat însă că la acest grup, gradul de acoperire a universului de medici este foarte bun, respectiv de 34%.

O a doua limitare a studiului ar fi aceea că grupul medicilor chestionați nu a cuprins și medici de medicină generală/școlară din cadrul Direcțiilor de Protecție Generală a Copilului, direct implicați în îngrijirea copiilor instituționalizați.

Concluzii: Copiii și adolescenții instituționalizați întâmpină dificultăți emoționale care pot duce la instalarea tulburărilor de comportament și a tulburărilor de tip depresiv.

Există date din literatură care arată că, în general, copiii adoptați din instituții, după ce au suferit de deprivare socială și materială, s-au dovedit a avea un risc crescut pentru diferite afecțiuni psihiatrice, de la problemele de atașament la ADHD, tulburare depresivă, sindromul de stres post-traumatic.

Rezultatele obținute în cercetarea de față confirmă (la nivel de percepție a medicilor) impactul semnificativ pe care instituționalizarea îl are asupra copiilor și adolescenților. Măsurile luate privind dezinstituționalizarea sunt necesare și este nevoie să se accelereze programele de prevenire a separării copilului de părinți: centre de zi, centre de recuperare, centre de consiliere și sprijin pentru părinți, precum și servicii de prevenire a abandonului prin planificarea familială, monitorizare prenatală etc.

CONCLUZII GENERALE

1. După modelul studiului TADS (Treatment for Adolescents with Depression Study), a fost derulat în Clinica de Psihiatria Copilului și Adolescentului Cluj (parte a unui grant de cercetare) un studiu intervențional, randomizat, prospectiv, deschis, unicentric.
2. Este primul studiu de acest tip desfășurat în România, în contextul unui număr mic de proiecte pe plan global. Studiul a inclus 88 de pacienți alocați aleatoriu pe unul din cele brațe de tratament: terapia psihologică (terapia cognitiv-comportamentală), terapia farmacologică (sertralina) sau terapie combinată. Rezultatele studiului confirmă nevoia instituirii unui tratament, arătând o scădere semnificativă față de momentul inițial a scorului CGI-S (obiectivul primar) fără o diferență semnificativă între cele trei brațe (analiza de tip intenție de a trata).
3. Ca element de originalitate, studiul a inclus și determinări ale neuromediatorilor (serotonina, noradrenalina, acid vanil mandelic) o potențială soluție pentru realizarea unui tratament individualizat, funcție de dezechilibrele cu rol etiopatogenic, și /sau pentru monitorizarea tratamentului. Au fost notate diferențe statistice semnificative între valorile pre- și postterapeutice ale serotoninei și noradrenalinei. O subanaliză a fost efectuată la adolescenții instituționalizați, însă din cauza numărului mic de pacienți înrolați din această subpopulație (6.81% din populația studiului) nu s-au aplicat teste de semnificație statistică. Se confirmă comorbiditatea frecventă cu ADHD, evoluția cronică, cu frecvente internări în antecedente și un scor CGI-S la intrarea în studiu de 4,08 (DS 0,46), mai mare decât scorul mediu înregistrat la întreaga populație de studiu.
4. Tratamentul depresiei la copil și adolescent rămâne un subiect insuficient clarificat, fără recomandări clare în ghidurile terapeutice. Există puține date din studii clinice, randomizate, controlate placebo, o singură moleculă autorizată (de către FDA și EMA), iar aspectele de siguranță au fost mult timp în atenția media, din perspectiva creșterii riscului suicidar asociat cu medicația antidepressivă. A fost emisă o alertă de către autorități (preluată și de Agenția Națională a Medicamentului din România) ce a cuprins medicii, familiile, personalul de îngrijire al pacienților pediatrici aflați în tratament cu antidepressive pentru depresie majoră sau altă indicație, indiferent dacă este o afecțiune psihiatrică sau nu.

5. Datele obținute într-o cercetare exploratorie, tip sondaj de opinie, aplicată unui eșantion reprezentativ la nivel național de medici din specialitățile pediatrie (N=76) și neuropsihiatrie pediatrică/psihiatria copilului și adolescentului (N=41) validează datele din literatură referitoare la frecvența crescută a tulburărilor emoționale și a depresiei la copii instituționalizați. 90,2% medici specialiști psihiatrie și 86,8% medici pediatrie au exprimat acordul cu afirmația: „Copiii și adolescenții instituționalizați întâmpină mai multe dificultăți emoționale decât populația generală de copii și adolescenți „.
6. Pe baza rezultatelor din aceasta cercetare se confirmă faptul că măsurile luate privind dezinstituționalizarea sunt necesare și chiar este nevoie să se accelereze programele de prevenire a separării copilului de părinți: centre de zi, centre de recuperare, centre de consiliere și sprijin pentru părinți, precum și servicii de prevenire a abandonului prin planificarea familială, monitorizare prenatală etc.

CURRICULUM VITAE

Date personale

Nume: Teodorescu

Prenume: Gabriela

Data și locul nașterii: 02.Aug.1967, București

Adresa: Calea Mosilor 237, Sector 2, București

Cetățenie: Română

Studii

1987 – 1993	Universitatea de Medicina și Farmacie “Carol Davila”, București Diploma seria L, Nr. 768
1995 - 2000	Specializare Anestezie Terapie Intensivă
2007 – 2009	Executive MBA, Institute for Business and Public Administration Bucharest (ASEBUSS)

Experiența profesională

Mar 2010	Director Medical, AstraZeneca Romania
2007 – 2010	Director Medical, Eli Lilly Romania
2002 – 2007	Medic cercetare clinică, Eli Lilly Romania

1998 – 2002

Medic asociat cercetare clinică, Eli Lilly Romania

Cursuri de specialitate si participare la Conferințe de profil

Studii clinice. Aspecte legislative actuale. Curs organizat de ANMDM, 2011 (certificare)

European Regulation, Drug International Association, 2010 (certificare)

Participare la intalnire anuala American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2008

Introduction to Biostatistics, Vienna School of Clinical Research, 2007 (examinare si certificare)

Prezentare la cursul educațional acreditat CME “ Cercetarea clinica in psihiatrie” in cadrul Conferintei Nationale cu participare internationala de Sanatate Mintala a Copilului si Adolescentului, Cluj Napoca, 2006

Participare cu lucrare la International Neuroscience Conference, Paris, 2006

Participare Curs Educație Medicala Continua “ Aspecte practice ale tratamentului in ADHD”, Cluj, Iunie, 2006

Participare la intalnire anuala American Psychiatric Association, 2006

Good Clinical Practices International Standards, UK, 2005 (evaluare si certificare)

Participare cu lucrari la Congresul National de Psihiatrie, “Orientari actuale in psihiatrie”, Iasi, 2005

Participare la a 28-a Conferinta Nationala de Neurologie si Psihiatrie a copilului si adolescentului cu participare international, Suceava, 2005

Publication Workshop, Vienna School of Clinical Research, 2004 (examinare si certificare)

Articole publicate

Tîrgoviște CI, Străchinariu R, Farcașiu E, Milicevic Z, **Teodorescu G**. Humalog Mix 25 in patients with type 2 diabetes which do not achieve acceptable glycemic control with oral agents: results from a phase III, randomized, parallel study. Rom J Intern Med. 2003;41(2):153-62.

Teodorescu G, Străchinariu R. Quality of life evaluation in diabetes mellitus. Rom J Intern Med. 2004;42(2):289-92.

Alexandru Grigorescu, Tudor Ciuleanu, Elena Firoiu, Delia Ruta Muresan, **Gabriela Teodorescu** and Bruce R. Basson. A randomized phase II trial of sequential gemcitabine plus vinorelbine followed by gemcitabine plus ifosfamide versus gemcitabine plus cisplatin in the treatment of chemo-naïve patients with stages III and IV non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2007; 57:168-174.

Roxana Șipos, Elena Predescu, **Gabriela Teodorescu**, Felicia Iftene. Study on the family quality of life in Autism Spectrum Disorders (ASD) and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Bulletin of Integrative Psychiatry*.2011;4(50): 63-68.

Capitole carte

Cellular Dysfunction in Atherosclerosis and Diabetes - Reports from Bench to Bedside,
Editori Maya Simionescu, Anca Sima, Doina Popov. Editura Academiei Romane, ISBN 973-27-1100-0, 2004, co-autor capitol

Principiile studiilor clinice in oncologie. Coordonatori Alexandru C. Grigorescu, Rodica Anghel, Editura Universitara "Carol Davila" Bucuresti, 2005, autor capitol

Activitate de cercetare

Participare (persoana responsabila din cadrul sponsorului) la peste 15 studii clinice randomizate (faza 2a/2b, faza 3 si faza 4) in variate arii terapeutice (psihiatrie, oncologie, diabet) precum si la peste 10 studii non-interventionale.

Membru proiect CEEEX «Corelatii intre markeri biologici, particularitati clinice si terapie in depresia copilului si adolescentului », Director de proiect Prof. Dr. Felicia Iftene, UMF Cluj Napoca.

Lucrari stiintifice in relatie cu tema de cercetare a tezei

Teodorescu G, Iftene F, Predescu E. Is the child an adult in miniature? Analysis of the role of regulatory decisions on antidepressive treatment for children and adolescents. *Rom J Intern Med*. 2007;45(4):327-31.

Gabriela Teodorescu, Elena Predescu, Roxana Sipos, Felicia Iftene. Sertraline in Adolescents with Major Depressive Disorder: Results from a Prospective, Randomized, Open Study. *Rom J of Psychopharmacology*.2011;11(2): 109-118.

Gabriela Teodorescu, Elena Predescu, Roxana Sipos. Research on the physicians perception, specialists in child and adolescence psychiatry or pediatrics, about emotional disturbances in institutionalized children in Romania. *Bulletin of Integrative Psychiatry*.2011;3(50): 29-35.

Marlene Popescu, Gabriela Teodorescu. Medicația psihotropă in "Comportamente adictive ale copiilor si adolescenților – Ghid pentru medicul de familie", sub redacția Felicia Iftene, ed. Alma Mater, Cluj Napoca, 2007, ISBN 978-973-7898-95-1.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „JULIU HAȚIEGANU”
CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

SUMMARY FOR THE PhD THESIS

Correlation between biological markers, clinical aspects and therapy in child and adolescent depression. Analysis of depressive disorders evolution in institutionalized children

Scientific coordinator: Prof. Univ. Dr. FELICIA IFTENE

PhD candidate: GABRIELA TEODORESCU

Key terms: depressive disorder, child and adolescent, pharmacological intervention, cognitive behavioural therapy, combined therapy, regulatory bodies, randomized prospective study, evaluation of neuromediators, institutionalized children, exploratory research.

Depression in children and adolescent was accepted as an entity only 40 years ago, primarily because it was considered that children lacked the mature psychological and cognitive structure necessary to experience the symptoms. Once the disorder was recognized (Paedo-Psychiatry Congress, Stockholm, 1970) and was included in the Diagnosis and Statistical Manual of mental disorders (DSM), many clinical studies were run in order to prove the role of the psychological and/or pharmacological interventions. Also specific instruments for screening and follow up were developed. Pro and con debates exist and many aspects remain unclear, from the decision to treat, initiate and monitor the treatment in acute phase, to the maintenance of the treatment, optimal duration and relapse prevention. Strong collaboration with the patient and the family are important elements in all the paediatric clinics, but for treatment of depressive disorder, there is a mandatory mention included in the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet, as special warning.

The PhD thesis has 101 pages and it is structured in two parts. The theoretical part brings in discussion the theoretical aspects for child and adolescent depression with emphasis on the epidemiology, clinical presentation and course, diagnosis, rating scales for depression and

Structured Diagnostic Interviews. The second part, personal contribution, includes three distinct chapters, each bringing new elements, for a better decision regarding the therapeutic plan for each patient.

2A. Revision of the data included in the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet, for all the antidepressants registered in Romania at March 01, 2010, regarding the usage in child and adolescents and the revision of the measures taken by the Regulatory authorities in US and Europe (FDA, EMA, ANM) for the practical usage of antidepressant medication between 2004 - 2008.

2B. Prospective randomized, open label study evaluating the clinical effectiveness and safety of pharmacological, psychological and combined treatment in adolescent patients (N= 88) diagnosed with depressive disorder.

2C. Exploratory research, survey on a sample of physicians, evaluating the physician's perception, specialists in child psychiatry (N=41) or paediatrics (N=76), about the frequency and impact of emotional disturbances in institutionalized children and the impact and consequences of depressive disorders.

Scientific rationale for the thesis

Globally, solid epidemiological data for child depression are lacking, due to deficiencies in recognizing the disorder and the particular aspects of the clinical course impacted by symptoms change by age and the relative limited number of clinical studies.

In a number of studies the prevalence was in the range 2, 5% in child and 8, 3% in adolescents. Also it was observed the increase in lifetime prevalence and the fact that the age at onset has fallen.

In a study sponsored by the National *Institute of Mental Health* (NIMH) in US, at study population between 9 and 17 y.o the prevalence of depression (of any type) was estimated at more than 6% for 6 months period while 4,9% was major depression.

For Romania, prevalence of depressive disorders is 6% with a suicide rate of 104/ 100.000 subjects, aged 15-19 years.

Childhood depression often persists, recurs and continues into adulthood, in many cases a predictor of more severe forms in adults.

Similar to other psychiatric disorders, there are only limited therapeutical options developed and authorized specifically for child and adolescent, and the number of randomized, placebo controlled studies is also much lower compared with adult population. When taking treatment decision the clinician must balance between the medical need, the urgency and particular

aspects of each case and the regulatory hurdles: few drugs registered for paediatric indication, and *black box* warning on all antidepressants on increased risk of suicidal thinking or attempts.

2A. Revision of the international measures taken by the regulatory bodies, on the pharmacological intervention for child and adolescents with depressive

Method: Existing data on web page of the Romanian National Agency for Medicines and Medicinal Devices was evaluated, as of March 01, 2010. For the Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC) code N06A, a number of 16 active substances were identified. For all 16, the data included in the following sections of the Summary of Product Characteristics were searched: Clinical particulars - Therapeutic indications and Contraindications, Pharmacological properties – Pharmacodynamic properties.

Also a revision of the data posted on the official website of the European Medicines Agency, Food and Drug Administration and the Romanian National Agency for Medicines and Medicinal Devices regarding antidepressants use in child and adolescents was performed.

Results: Only one drug was specifically authorized for usage in child and adolescent depression at the time of the search, fluoxetine (Summary of Product Characteristics, www.anmdm.ro). Special mentions and results from clinical studies were included for paroxetine (Contraindications section), respectively sertraline, citalopram, escitalopram at the Pharmacodynamic properties. A number of 13 randomized clinical studies were identified for this patient population; the molecule with the higher number of evidence was also fluoxetine (3 studies).

Despite the safety management actions imposed by the regulatory bodies, it is unanimously accepted that pharmacotherapy can play an important and effective part in the treatment of children and adolescent depression, especially in moderate and severe cases.

Correct usage requires knowledge of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties for each molecule; adequate selection of the patients based on complete clinical exam, tools to diagnose and monitor the treatment. In the same time, it is very important to inform and educate the patient and the family on the associated risks.

2B. Sertraline in Adolescents with Major Depressive Disorder: Results from a prospective, randomized, open study

Background: One landmark study for adolescents depression was the TADS (*Treatment for Adolescents with Depression Study*), a randomized controlled trial funded by the National Institute of Mental Health and conducted in 13 academic and community centres in the United States. The large, double blind study, included 429 patients aged 12 to 17 with a

primary diagnosis of major depressive disorder and showed good efficacy results (at 12 weeks) for medication (fluoxetine) and combined psycho-pharmacological intervention (fluoxetine plus cognitive behavioural therapy).

Method. Study design: The prospective randomized, open label, unicentric study was approved by the National Ethics Committee and the National Drug Agency (EudraCT 2007-003163-48) and was run in line with the applicable legislation. The study included the baseline visit followed by weekly visits until week 16. Subjects from the study were randomly assigned to one of the three possible treatment arms, using an equal allocation ratio: pharmacological, psychological or combined treatment.

The primary study objective was the change from baseline to visit 16 on the CGI-S score (*Clinical Global Impressions Scale – Severity component*). Secondary objectives included safety evaluations, including hospitalization data and evaluation of the neuro-mediators (serotonin, noradrenalin, vanillyl mandelic acid) before and after the treatment was initiated.

Statistical analyses: Numerical data were expressed as percentage (%). Measured data were expressed as mean (SD, standard deviation). Comparisons between treatment groups were made using statistical significance tests: *t*-Student and Fischer exact test for quantitative variables. Results were also analyzed globally, using ANOVA analysis of variance. For the characteristics of lots, we performed the Mann-Whitney test for continuous data and Fischer test for categorical data.

Results: The baseline demographic and clinical characteristics of the participants who entered in the study were similar among the three treatment arms. The mean age of our population was of 15 years, with 49 females and 39 males enrolled, in line with the existing epidemiological data. The average depressive episode duration was 3.2 months and majority of patients ($n=71$) presented moderate to severe illness severity across treatment groups.

The baseline CGI-S score was higher in the female group: mean (SD) 4.12 (0.48) vs. 3.72 (0.60), $p<.001$. However, there was no statistically significant difference at baseline on CGI-S score between the three arms ($p=0.8344$), as indicated by ANOVA analysis.

Changes from baseline to visit 16 on the primary study measure (CGI-S score) showed a significant improvement vs. baseline, with no significant difference between the three arms (intent to treat/ITT analysis). In the group receiving CBT, CGI-S score decreased from 3.90 (0.61) at baseline to 3.52 (0.68) at week 8, respectively 2.76 (0.78) at week 16. For the group on sertraline, the CGI-S score decreased from 3.97 (0.56) to 3.32 (0.77) and 2.61 (0.62) ($p<0.001$), while for the combination group the reduction was from 3.97 (0.55) to 3.40 (0.67) and 2.62 (0.67), also statistically significant results ($p <0.001$).

Response was defined as CGI-S score ≤ 2 . Based on this definition, the mean response rate (SD) that has been registered from baseline to week 16 was: 28.57 (19.31) for group 1, 34.46 (14.7) for group 2 and 33.95 (16.58) for group 3. The overall response rate was 46.5 %. No significant differences between the treatment groups have been shown.

No Serious Adverse Events. The treatment has not induced any manic symptoms in none of the subjects. Headache, tiredness, nausea, abdominal pains were the most frequent Adverse Events reported (each occurring at a rate of less than 5%); no differences between the study arms were observed. For the 2 study arms including medication, a weight decrease was reported in 8% of cases (7 patients), with an overall mean change in body weight of 0.55 kg. There were no statistically significant mean changes from baseline to week 16 for laboratory assessments (complete blood count, transaminases, cholesterol, and creatinine).

Based on the Biogenic Amine Hypothesis, the current research project included the collection of samples at baseline and visit 16, with determinations of serotonin, noradrenalin and the end-stage metabolite –vanillyl mandelic acid (VMA). This part was voluntarily and did not constitute a condition for study participation. Pre and Posttherapeutic levels (mean, $\mu\text{g/l}$) were statistically different for serotonin ($p < 0.001$) and noradrenalin ($p=0.04$), but not for VMA ($p=0.940$).

Discussion: The results reported should be seen as a confirmation for the need of intervention in adolescents with major depressive disorder. The study was randomized, but had as primary measure CGI-S, which is a well-established rating tool used in research, that can be also easily utilized by the clinician in the context of daily busy clinical practice setting.

Sertraline was selected as pharmacological intervention considering the evidence from other trials (positive double blind randomized controlled study) , physician experience in adolescents (sertraline was approved for paediatric use in Obsessive-Compulsive Disorder), available formulations (drops and tablets) and the time to steady state of 5-7 days, compared with fluoxetine (more than 4 weeks).

At the time when the study Protocol was designed, no drug was having specific authorization for usage in adolescents, only consecutively obtained by fluoxetine.

Limitations: First, neither placebo control arm, nor double-blind design has been set. Thus, no direct conclusion with regard to effectiveness might be obtained.

Other limitation is the small size group (88 randomized patients), insufficiently powered to detect moderate to large difference.

Conclusion. Psychological treatment, pharmacotherapy, or combined treatments are efficient ways for symptom control in adolescents with depression.

To date only limited approved therapeutic solutions for children and adolescents exist. Therefore, clinical studies (even on small populations) are needed to guide the clinician decision. Future research that continues to explore the treatment optimal duration in acute setting, to continuation and maintenance phases remains an important area of inquiry.

Sub analysis in institutionalized children. This subcategory only represented 6, 81% (n=6) from the total study population. It is recognized that emotional and behavioural problems among institutionalized children and adolescents are more frequent than in the general population. Due to the small sample size, statistical tests were not performed.

The key observations in institutionalized adolescents were the following: difficulties in obtaining the informed consent from the parents / legal representatives for enrolment and continuation in the clinical study; symptom severity higher than in the whole study population - initial CGI-S score 4,08 (0,46); high rate of co morbidities (ADHD, anxiety) and somatic disorders at baseline (respiratory infections, gastritis, seizures), frequent admissions in the Child and Adolescent Clinic for emotional and behavioural problems.

Evaluation of risk factors possibly connected with depression in child and adolescents. In line with published data, our study evaluated the following factors during the 16 week observation period: social – demographic data (residency, social level, and gender distribution), familial risk factors (genetic, chronic disorders, alcohol use), previous disorders (somatic, ADHD, alimentary habits, emotional comfort), interrelation patient – institution, parenting and family functioning, lifestyle, drug and alcohol abuse. It is important to recognize those factors and based on the increased biologic vulnerability and environmental influences to address the child or adolescent to specialized clinics.

2C. Research on the Physician’s Perception, Specialists in Child and Adolescence Psychiatry or Pediatrics, about Emotional Disturbances in Institutionalized Children in Romania

Introduction. Child Protection in Romania have evolved and includes distinct deinstitutionalization policy, either by having the child’s reunited with their natural families, professional maternal assistants or foster care. The residential type of protection switched to a family type. Still there are a large number of children included in the social protection program and they represent a vulnerable group for emotional and behaviour problems.

Scope and objectives. Evaluating the physician's perception, specialists in child psychiatry or paediatrics, about the frequency and impact of emotional disturbances in institutionalized children.

Material and Method. Exploratory research, survey on a sample of physicians, representative at national level for the two specialties. As base it was used a questionnaire, developed specifically for the project, having 8 simple statements. Participants were asked to give their opinion, by selecting one of the three alternatives: agree, neither agree – nor disagree, disagree. The questionnaire was applied by phone (CATI = *Computer Assisted Telephone Interview*) by trained personnel from a specialized company. The mean duration of one phone interview was 15 minutes. Study sample: 117 physicians, 41 specialized in Child and Adolescent Psychiatry and 76 in Pediatrics. The research did not aim at the evaluation of differences between the two specialties, but, by sampling, at the representativeness for the population taken into account. Data were analyzed using simple descriptive statistical methods.

Results. More than 80% of the participants were answering “agree” for the statement “Institutionalized Child and Adolescents face more emotional difficulties compared with general child and adolescent population” and more than 50% agree with the statement “Symptoms specific for depression are more common in institutionalized children and adolescents population versus general population”. 46,2 % of responders (with a higher percentage, 51,3% on paediatricians) validated the statement “ family physicians recommend more easy visit to specialists (psychiatry / psychology) for institutionalized children, while 40% (also with a higher percentage for paediatricians, 50%) agree with the statement “ probability for hospitalization, if they arrive to emergency rooms, is higher for hospitalized children and adolescents”.

Discussion and limitations. Obtaining data is very difficult since special approvals are necessary from General Direction for Social Welfare and Child Protection, and in the case of clinical studies there is need not only for child's/adolescent's agreement form but also for parents' (if they are not decayed from parental rights) or legal tutor's consent.

Although an exploratory research does not bear the same level of evidence as a randomized trial, nevertheless, we consider appropriate such an assessment meant to evaluate physicians' perception. One of the study limitations lies in the sampling error, 11% for Pediatrics, respectively 12, and 7 % for Psychiatry. However, note that in this group, the degree of coverage of physician universe is very high, respectively 34%. A second study limitation

would be that the interviewed physicians group did not include also general practitioners/school physicians from Direction of General Child Protection, directly involved in institutionalized child care.

Conclusion. Institutionalized children and adolescents face emotional difficulties which may lead to behavioural and depressive disturbances.

There is literature evidence showing that children adopted from institutions, after having undergone social and material deprivation, generally proved a higher risk for different psychiatric disorders, from attachment problems to ADHD, depressive disturbance, post-traumatic stress syndrome.

The results obtained in our research confirm (at level of physician's perception) the significant impact of institutionalization on children and adolescents. Measures taken regarding deinstitutionalization are necessary and there is a need to accelerate the prevention programs for child-parent separation: day centres, recovery centres, parents counselling and support centres as well as abandonment prevention services by family planning, prenatal monitoring etc.

GENERAL CONCLUSIONS

1. Based on the TADS study (Treatment for Adolescents with Depression Study), one interventional, prospective, randomized, open label study was performed in the Child and Adolescent Psychiatric Clinic Cluj (part of an institutional research grant).
2. It is the first interventional study run in Romania for adolescent population with depressive disorder, in the context of limited research projects globally. 88 patients were enrolled and were randomly assigned to one of the three possible treatment arms, using an equal allocation ratio: psychological intervention (cognitive behavioural therapy, CBT), pharmacological treatment (sertraline) or combined therapy. The results reported should be seen as a confirmation for the need of intervention in adolescents with major depressive disorder, with a significant decrease of the CGI-S vs. baseline, but with no significant difference between the three arms (intent to treat analysis).
3. One original aspect, was the evaluation of the neuro-mediators (serotonin, noradrenalin and vanillyl mandelic acid), a potential solution for an individualized treatment based on neuromediators misbalances and/or for treatment monitoring. Post therapeutic levels (mean, $\mu\text{g/l}$) statistically different for serotonin and noradrenalin

were observed. Sub analysis in institutionalized children was planned, but due to the fact that this subcategory only represented 6, 81% (n=6) from the total study population, statistical tests were not performed. The following aspects were confirmed: frequent co morbidity with ADHD, chronic evolution with frequent hospitalizations and severity score CGI-S at baseline 4, 08 (DS 0, 46), higher than the study mean score.

4. There are still a number of open questions to be answered regarding the treatment of child and adolescent depression, including the lack of clear therapeutical guidelines. There is limited experience from randomized, placebo controlled studies, and only one treatment authorized (FDA and EMA), while the safety warnings reflecting the appearance of increased risk for suicidal behaviour were largely present in media. One press release was issued (followed by Romanian National Agency for Medicines and Medicinal Devices) which included actions for physicians, families, nursing care personnel of paediatric patients in treatment with antidepressants, independent of the medical condition for which treatment was prescribed.
5. Data obtained from one exploratory research, survey on a sample of physicians, representative at national level for the two specialties, Pediatrics (N=76) and Child and Adolescent Psychiatry (N=41), confirm the published data regarding increased frequency of emotional disturbances and depression in institutionalized children. 90, 2% of the physicians specialized in psychiatry and 86, 8% of the paediatric physicians validated the statement “institutionalized and adopted children and adolescents face more emotional difficulties than general child and adolescent population”.
6. The results obtained in the current research confirm that the measures taken regarding deinstitutionalization are necessary and there is a need to accelerate the prevention programs for child-parent separation: day centres, recovery centres, parents counselling and support centres as well as abandonment prevention services by family planning, prenatal monitoring etc.

CURRICULUM VITAE

Personal data

Last name: Teodorescu

First name: Gabriela

Date & place of birth: 02.Aug.1967, Bucharest

Address: Calea Mosilor 237, Bl. 45, Ap. 26, Sector 2, Bucharest

Citizenship: Romanian

Studies

1987 – 1993 University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila”, Bucharest

Diploma series L, Nr. 768

1995 - 2000 Specialization Anaesthesiology & Intensive Care

2007 – 2009 Executive MBA, Institute for Business and Public Administration
Bucharest (ASEBUSS)

Professional Experience

Mar 2010 Medical Director, AstraZeneca Romania

2007 – 2010 Medical Director, Eli Lilly Romania

2002 – 2007 Clinical Research Physician, Eli Lilly Romania

1998 – 2002 Clinical Research Associate, Eli Lilly Romania

Participation at specialized Courses and Conferences

Clinical studies. Update on legal / regulatory aspects. Course organized by Romanian Drug and Medical devices Agency, 2011 (certification)

European Regulation, Drug International Association, 2010 (certification)

Participation at annual meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2008

Introduction to Biostatistics, Vienna School of Clinical Research, 2007 (evaluation and certification)

Presenter at CME accredited Course “Clinical Research in Psychiatry” held during the National Conference (with international participation) on Mental Health in Child and Adolescent, 2006

Presenter at International Neuroscience Conference, Paris, 2006, organized by Eli Lilly

Presenter at CME Course “Practical aspects of ADHD treatment”, Cluj, June, 2006

Participation at annual meeting American Psychiatric Association, 2006

Good Clinical Practices International Standards, UK, 2005 (evaluation and certification)

Participant with presentation at the National Psychiatry Congress, “Clinical Directions in Psychiatry”, Iasi, 2005

Participant at the 28-th National Child & Adolescent Conference of Neurology and Psychiatry, Suceava, 2005

Publication Workshop, Vienna School of Clinical Research, 2004 (evaluation and certification)

Published articles

Tîrgoviște CI, Străchinariu R, Farcașiu E, Milicevic Z, **Teodorescu G**. Humalog Mix 25 in patients with type 2 diabetes which do not achieve acceptable glycemic control with oral agents: results from a phase III, randomized, parallel study. Rom J Intern Med. 2003; 41(2):153-62.

Teodorescu G, Străchinariu R. Quality of life evaluation in diabetes mellitus. Rom J Intern Med. 2004; 42(2):289-92.

Alexandru Grigorescu, Tudor Ciuleanu, Elena Firoiu, Delia Ruta Muresan, **Gabriela Teodorescu** and Bruce R. Basson A randomized phase II trial of sequential gemcitabine plus vinorelbine followed by gemcitabine plus ifosfamide versus gemcitabine plus cisplatin in the treatment of chemo-naïve patients with stages III and IV non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2007; 57:168-174.

Roxana Șipos, Elena Predescu, **Gabriela Teodorescu**, Felicia Iftene. Study on the family quality of life in Autism Spectrum Disorders (ASD) and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Bulletin of Integrative Psychiatry. 2011;4(50): 63-68.

Book chapters

Cellular Dysfunction in Atherosclerosis and Diabetes - Reports from Bench to Bedside”, Editors Maya Simionescu, Anca Sima, Doina Popov. Editura Academiei Romane, ISBN 973-27-1100-0, 2004, co-author chapter

Principiile studiilor clinice in oncologie. Coordinators Alexandru C. Grigorescu, Rodica Anghel, Editura Universitara “Carol Davila” Bucuresti, 2005, author chapter

Research activity

Participation (responsible person from the study sponsor) at more than 15 clinical research projects (phase 2a/2b, 3 and 4), in various therapeutic areas (psychiatry, oncology, diabetes) and involved in the design and implementation of more than 10 non-interventional studies.

Member of the research team in Excellency Research Program, Project « Correlations between biological markers, clinical features and therapy in child and adolescent depression», project director Prof. dr. Felicia Iftene, UMF Cluj Napoca

From the PhD research theme

Teodorescu G, Iftene F, Predescu E. Is the child an adult in miniature? Analysis of the role of regulatory decisions on antidepressive treatment for children and adolescents. Rom J Intern Med. 2007; 45(4):327-31.

Gabriela Teodorescu, Elena Predescu, Roxana Sipos, Felicia Iftene. Sertraline in Adolescents with Major Depressive Disorder: Results from a Prospective, Randomized, Open Study. Rom J of Psychopharmacology.2011;11(2): 109-118.

Gabriela Teodorescu, Elena Predescu, Roxana Sipos. Research on the physicians perception, specialists in child and adolescence psychiatry or paediatrics, about emotional disturbances in institutionalized children in Romania. Bulletin of Integrative Psychiatry.2011;3(50): 29-35.

Marlene Popescu, Gabriela Teodorescu. Medicația psihotropă in “Comportamente adictive ale copiilor si adolescenților – Ghid pentru medicul de familie”, sub redacția Felicia Iftene, ed. Alma Mater, Cluj Napoca, 2007, ISBN 978-973-7898-95-1.