

BỆNH MELIOIDOSIS VÀ CA LÂM SÀNG PHÁT HIỆN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 110

ThS. ĐẶNG THỊ HẰNG, CN. ĐÀO VĂN HÙNG

Bệnh viện Quân y 110

TS. ĐÀO TUYẾT TRINH

Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương

Thẩm định khoa học: PGS.TS. NGUYỄN THÁI SƠN

Chủ nhiệm Bộ môn Vi sinh y học, Học viện Quân y

TÓM TẮT: Melioidosis là bệnh truyền nhiễm ít gặp, do *Burkholderia pseudomallei* gây ra, với tỉ lệ tử vong cao và hiện chưa có vacxin dự phòng. Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng, điển hình là viêm phổi và áp xe đa ổ; mức độ bệnh có thể thay đổi từ bệnh cảnh nhiễm khuẩn toàn thân cấp tính đến nhiễm khuẩn mạn tính, gây tổn thương tim, động mạch chủ bụng, não, gan, thận, khớp, mắt... Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán Melioidosis là tìm thấy vi khuẩn *B. pseudomallei* trong mẫu bệnh phẩm; song, chẩn đoán xác định *B. pseudomallei* không dễ dàng trong những ngày đầu của bệnh. Chúng tôi giới thiệu ca bệnh Melioidosis đã tiếp nhận, chẩn đoán nguyên nhân, điều trị tại Bệnh viện Quân y 110 trong những ngày đầu và chuyển tới Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương điều trị tiếp.

Từ khóa: Melioidosis, Whitmore, *B. pseudomallei*.

ABSTRACT: Melioidosis is a rare infectious disease caused by *Burkholderia pseudomallei*, with high mortality rate and currently no preventive vaccines. The disease has diverse clinical manifestations, typically pneumonia and multi-drain abscess; the degree of disease may change from acute infections of the body to chronic infections, causing injury to the heart, aorta of the abdomen, brain, liver, kidneys, joints, eyes... The gold standard for diagnosis of Melioidosis is to find *B. pseudomallei* in samples; however, diagnosis of *B. pseudomallei* is not easy in the first days of the disease. We introduced the case of Melioidosis, which received, diagnosed the cause, and treated at the Military Hospital 110 in the first days and transferred to the Central tropical Hospital for further treatment.

Keywords: Melioidosis, Whitmore, *Burkholderia pseudomallei*.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Đặng thị Hằng, Email: danghang0207@yahoo.com

Ngày nhận bài: 31/10/2018; mời thẩm định khoa học: 10/11/2018; chấp nhận đăng: 29/3/2019.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Bệnh Melioidosis (hay bệnh Whitmore) là một bệnh truyền nhiễm ít gặp, do *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*) gây ra, với tỉ lệ tử vong có thể lên đến 40% (cao gấp 3 lần so với SARS). Hiện chưa có vacxin phòng ngừa bệnh Melioidosis [6].

Theo Trung tâm Phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ, trực khuẩn Gram âm *B. pseudomallei* tồn tại trong môi trường tự nhiên, phổ biến tại khu vực Đông Nam Á và Bắc Australia, được chính phủ Hoa Kỳ đưa vào danh sách vũ khí sinh học tiềm năng. *B. pseudomallei* có thể xâm nhập vào cơ thể qua vết thương hở trên da, qua đường hô hấp hoặc tiêu hóa. Các loài động vật (đặc biệt là gia súc, như cừu, dê, ngựa, lợn, trâu, bò, chó, mèo...) đều có thể nhiễm *B. pseudomallei* và truyền sang người. Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng, điển hình là viêm phổi và áp xe đa ổ. Mức độ bệnh có thể thay đổi từ bệnh cảnh nhiễm khuẩn toàn thân cấp tính đến nhiễm khuẩn mạn tính, gây tổn thương tim, động mạch chủ bụng, não, gan, thận, khớp, mắt...

Bệnh Melioidosis được phát hiện lần đầu tiên ở Việt Nam năm 1925 và được biết đến như căn bệnh ở những nước nông nghiệp [4].

Những năm gần đây, Bệnh viện Quân y 110 đã được đầu tư xây dựng cơ sở hạ tầng, trang thiết bị hiện đại. Trong đó, có việc triển khai nuôi cấy vi khuẩn, hỗ trợ các khoa lâm sàng chẩn đoán tác nhân vi sinh vật gây bệnh. Chúng tôi giới thiệu ca bệnh Melioidosis đã tiếp nhận, chẩn đoán, điều trị tại Bệnh viện Quân y 110 trong những ngày đầu và chuyển bệnh viện Nhiệt đới Trung ương điều trị tiếp.

2. GIỚI THIỆU CA BỆNH.

Bệnh nhân (BN): Dương Đức Ch., nam giới, 62 tuổi, có tiền sử đái tháo đường típ 2 và gout. Vào viện ngày 04/10/2018.

- Trước khi vào viện 7 ngày, BN có các biểu hiện ho, sốt, khạc đờm, khó thở. BN tự điều trị tại nhà bằng các thuốc giảm ho, hạ sốt, song tình trạng bệnh tiến triển nặng, nên sau 4 ngày, vào Bệnh viện huyện Việt Yên (Bắc Giang) điều trị. Tại Bệnh viện huyện, BN được chẩn đoán viêm

phổi và tiếp tục điều trị bằng các thuốc kháng sinh (cefotaxime 1g x 3 lọ/ngày; ciprofloxacin 0,5g x 2 viên/ngày), insulin (30/70 x 22 UI; sáng 10 UI, tối 12 UI). Sau 3 ngày, các triệu chứng nặng hơn, nên chuyển tuyến trên điều trị trong tình trạng suy hô hấp.

- Tình trạng BN lúc vào Bệnh viện Quân y 110: ho, khó thở nhiều, sốt 39,8°C (có lúc rét run), mạch 110 lần/phút, huyết áp 110/60 mmHg, tần số thở 35 lần/phút, thông khí phổi 2 bên kém, mất thông khí phổi bên phải, phổi trái nhiều ral ẩm, ral nổ. Các cơ quan khác chưa phát hiện dấu hiệu bệnh lý. Xét nghiệm máu: bạch cầu 6,9 G/l (neutro 83,2%), glucose 12,4 mmol/l, ure 13,2 mmol/l, creatinine 191 µmol/l, GOT 283 U/l, GPT 135 U/l. X quang ngực thẳng: hình ảnh rốn phổi 2 bên đậm, có đám mờ thuần nhất vùng giữa và nền phổi phải. Điện tim: có ngoại tâm thu nhĩ, nhịp nhanh kịch phát trên thất. Siêu âm ổ bụng: có hình ảnh bệnh lý gan mạn tính, nang thận trái (17 mm). Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường. Chẩn đoán (tại Khoa Hồi sức tích cực): suy hô hấp cấp; viêm phổi diện rộng phổi phải/đái tháo đường không phụ thuộc insulin, bệnh gout vô căn.

BN được điều trị tích cực: khí dung (zelsalbu 5 mg và budecort 0,5 mg vào các thời điểm 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 16 giờ. thở oxy 3 l/phút/24 giờ), kháng sinh (cefeme 2g x 2 lọ pha nước cất tiêm tĩnh mạch chậm vào lúc 8 giờ và 20 giờ; ciprobay 0,2g x 2 lọ tiêm tĩnh mạch chậm lúc 8 giờ và 20 giờ), hạ sốt (paracetamol 1g x 2 lọ tiêm tĩnh mạch theo y lệnh), long đờm (ACC 200 mg x 3 gói uống vào các thời điểm 8 giờ, 13 giờ, 19 giờ), chống viêm (akissin 5000UI x 2 lọ tiêm bắp 8 giờ, 20 giờ), hạ đường máu (scilin30/70 x 40 UI tiêm dưới da lúc 8 giờ 24 UI và 20 giờ 16 UI); chế độ hộ lý cấp 1. Quá trình điều trị BN vẫn sốt cao (39-40°C), có lúc rét run.

BN có chỉ định và được cấy máu ngay từ ngày đầu nhập viện; 2 ngày sau có kết quả cấy máu dương tính. Nhuộm soi vi khuẩn thấy trực khuẩn Gram âm, đậm ở 2 đầu, dạng hình kim băng. Chai cấy máu được cấy chuyển và tăng sinh, làm định danh trên máy Vitek II đến ngày 08/10 cho kết quả định danh tên vi khuẩn là *Burkholderia pseudomallei*. Do diễn biến bệnh không thuyên giảm, Bệnh viện chưa có kinh nghiệm điều trị bệnh lý này, dù có kết quả định danh vi khuẩn nhưng chưa có kết quả kháng sinh đồ, nên ngày 09/10/2018, BN được chuyển tới Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương trong tình trạng sốt cao.

- Tại Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương, với kết quả cấy máu từ Bệnh viện Quân y 110 chuyển lên là *B. pseudomallei*, BN được điều trị bao vây bằng kháng sinh (ceftazidime 1g x 4 lọ tiêm tĩnh

mạch lúc 8 giờ, 12 giờ, 16 giờ, 20 giờ; avelox 0,4g x 1 chai truyền tĩnh mạch lúc 8 giờ) kết hợp các thuốc hạ glucose máu (actrapid 100UI/ml tiêm dưới da 3 lần/ngày; kết hợp Humulin 70/30 1000UI/10ml tiêm dưới da 1 lần/ngày), hạ huyết áp (amlor cap 5mg x 1 viên nang uống 1 lần/ngày), long đờm (ACC Sus. 200 mg x 3 gói uống 1 gói/lần x 3 lần/ngày); chế độ chăm sóc cấp III... BN được cấy máu tại Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương ngày 10/10/2018; sau 3 ngày có kết quả định danh tên vi khuẩn cũng là *B. pseudomallei*. Ngày 14/10/2018, BN có kết quả kháng sinh đồ là:

Kháng sinh	Kháng trung gian	Kết quả
Ceftazidime	15-17	Nhạy cảm
Doxycyclin	13-15	Nhạy cảm
Imipenem	14-17	Kháng trung gian
Trimethoprim Sulfamethoxazole	11-15	Kháng

Kết quả kháng sinh đồ của chủng *B. pseudomallei*: kháng với trimethoprim-sulfamethoxazole; kháng trung gian với imipenem; nhạy cảm với ceftazidime và doxycyclin. Từ kết quả kháng sinh đồ này, Khoa Nội truyền nhiễm, Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương đã cắt kháng sinh avelox và tăng liều điều trị của kháng sinh ceftazidime từ 4 lọ/ngày thành 6 lọ/ngày (tiêm tĩnh mạch 2 lọ/lần x 3 lần/ngày vào lúc 8h giờ, 16 giờ và 21 giờ). Đến ngày 18/10/2018, BN hết sốt, không sốt lại; ngày 26/10/2018, BN được cấy máu lại và cho kết quả âm tính vào ngày 31/10/2018. Đến ngày 05/11/2018, toàn trạng BN ổn định, ra viện. Sau khi ra viện, bác sĩ kê đơn thuốc uống ở giai đoạn ổn định là augmetin 500 mg (6 viên/ngày chia làm 3 lần uống sau ăn trong 3 tháng).

3. BÀN LUẬN.

Bệnh Melioidosis do trực khuẩn Gram âm *B. pseudomallei* tồn tại trong môi trường tự nhiên gây ra. Đặc điểm lâm sàng kinh điển là gây viêm phổi và áp xe đa ổ. Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán bệnh là tìm thấy vi khuẩn *B. pseudomallei* trong mẫu bệnh phẩm (đờm, dịch mủ từ da, máu...). *B. pseudomallei* thuộc chi *Burkholderia*, gồm có 40 loài. Các loài gây bệnh khác thường gặp là *B. mallei*, *B. cenocepacia*. Động vật chân đốt có thể đóng vai trò quan trọng trong việc đưa vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể (tế bào) vật chủ. Sau đó, vi khuẩn thoát khỏi lysosome và nhân lên thông qua tế bào thực bào và không phải thực bào. *B. cenocepacia* có khả năng sản xuất đuôi actin giúp cho vi khuẩn di chuyển trong tế bào và di chuyển sang tế bào khác để nhân rộng. *B. pseudomallei* có thể gây hình thành tế bào khổng lồ. Hoạt động

nội bào của vi khuẩn là yếu tố cốt lõi của quá trình bệnh lí. Vi khuẩn *B. pseudomallei* phổ biến tại khu vực Đông Nam Á và phía Bắc Australia. Tỷ lệ phân lập được *B. pseudomallei* cao nhất ở Thái Lan là 50/100.000 dân. Đây là một trong ba yếu tố gây tử vong hàng đầu ở Bắc Thái Lan do nhiễm trùng (bao gồm HIV, lao và Melioidosis). Malaysia, Singapore, Việt Nam, Campuchia và Lào cũng là những nước có bệnh lưu hành. Ngoài ra, bệnh còn xuất hiện ở các nước châu Phi, châu Mỹ... [4]. Tại Việt Nam, chưa có thống kê đầy đủ về bệnh. Những thống kê ban đầu cho thấy, Hà Tĩnh là 1 trong 7 tỉnh có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất. Tính từ tháng 5/2015 đến tháng 4/2016 có 31 ca bệnh Whitmore, trong đó, có 11 ca tử vong do nhiễm trùng máu [3]. Ngoài ra, hội thảo khoa học về “Nâng cao năng lực chẩn đoán và điều trị bệnh Whitmore (Melioidosis) tại các bệnh viện” tổ chức tại Bệnh viện Đa khoa Bắc Giang, ngày 12/11/2018 cho biết, có 23 ca bệnh đã được phát hiện tại bệnh viện này từ năm 2015 đến thời điểm báo cáo [2].

Nghiên cứu trên 540 BN ở Úc trong 20 năm, thấy các triệu chứng bệnh Melioidosis khi BN nhập viện gồm: viêm phổi (51%), nhiễm khuẩn hệ thống tiết niệu - sinh dục (14%), nhiễm khuẩn da (13%), nhiễm khuẩn không rõ cơ quan đích (11%), viêm khớp hoặc xương (4%) và viêm thần kinh (3%); 4% BN không có biểu hiện nhiễm khuẩn; trên 50% BN có biểu hiện nhiễm khuẩn huyết (trong đó có 20% phát triển thành sốc nhiễm khuẩn); áp xe nội tạng và tổn thương thứ phát hay gặp tại phổi, khớp [4]. Tại Thái Lan và Campuchia, trên 40% trường hợp bệnh nhi mắc Melioidosis dạng viêm tuyến mang tai sinh mủ. Melioidosis tái phát xảy ra với tỷ lệ 1/16 BN, thường một năm sau lần đầu mắc bệnh. Khoảng 1/4 trường hợp bệnh tái phát do tái nhiễm (tái phát từ một ổ nhiễm trùng tồn tại dai dẳng) [4].

Việc chẩn đoán xác định *B. pseudomallei* không phải dễ dàng trong những ngày đầu của bệnh. Vì vậy, một số nước khuyến cáo dùng ngay những kháng sinh có tác dụng với vi khuẩn này khi bệnh nhân mắc viêm phổi cộng đồng và có các yếu tố nguy cơ.

Việc chẩn đoán ra tác nhân sẽ mất cả một quá trình từ khi lấy bệnh phẩm cho đến khi phân lập, tăng sinh và định danh ra vi khuẩn. Để chẩn đoán *B. pseudomallei*, có thể sử dụng phương pháp 3 khoan giấy (theo hướng dẫn của Trung tâm Đào tạo và chỉ đạo tuyến, Bệnh viện Bạch Mai) như sau: nuôi cấy trên môi trường dinh dưỡng, bắt được trực khuẩn Gram âm, bắt màu đậm ở 2 cực; khuẩn lạc bóng sau 24 giờ; để sau 48-72 giờ, khuẩn lạc khô nhăn nheo; oxidase dương; tạo vầng dày trên bề mặt canh thang; đặt 3

khoan giấy gentamycin, colistin và amoxicillin-clavulanic acid thì chủng *B. pseudomallei* nhạy cảm với amoxicillin-clavulanic acid và kháng với gentamycin, colistin. Phương pháp này tiết kiệm chi phí và độ chính xác cao (trên 97%), nên nhiều phòng xét nghiệm có thể áp dụng [1], [5]. Kỹ thuật PCR có thể được triển khai mang lại kết quả chẩn đoán sớm hơn, nhưng cần đào tạo nhân lực và phương tiện cùng cơ sở vật chất tốt.

Hiện nay, *B. pseudomallei* kháng với penicillin, ampicillin, cephalosporin thế hệ 1 và thế hệ 2, gentamycin, tobramycin, streptomycin và polymyxin. Với kháng sinh thế hệ mới hơn, như ertapenem, tigecycline và moxifloxacin có tác động kháng trung gian trong phòng thí nghiệm nhưng kháng thuốc trên lâm sàng, nồng độ ức chế tối thiểu của doripenem tương tự như meropenem. Có nhiều cơ chế kháng đã được đề cập đến, bao gồm bơm kháng sinh ra ngoài tế bào vi khuẩn, bất hoạt enzyme, vô hiệu hóa màng tế bào, thay đổi đích tác động của kháng sinh, biến đổi amino acid ở *penA*-gen mã hóa cho chủng sinh β -lactamase [6].

Liệu trình điều trị Melioidosis bao gồm: giai đoạn tấn công (ít nhất 10-14 ngày sử dụng ceftazidime, meropenem, imipenem đường tiêm) và giai đoạn bổ trợ (sử dụng kháng sinh bằng đường uống, thường sử dụng trimethoprim-sulfamethoxazole từ 3-6 tháng, nếu vi khuẩn kháng với trimethoprim-sulfamethoxazole thì lựa chọn thuốc thay thế là amoxicillin-clavunilate liều 20 mg/kg mỗi 8 giờ) [6], [7].

Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới, BN mắc bệnh xơ nang không nên du lịch đến các khu vực có *B. pseudomallei* lưu hành; BN có yếu tố nguy cơ (như đái tháo đường, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch) tại các khu vực có *B. pseudomallei* lưu hành không nên ra ngoài vào những ngày trời mưa gió, vì có thể nhiễm vi khuẩn này từ không khí [4].

4. KẾT LUẬN.

- Trên ca bệnh cụ thể của chúng tôi, có một số thông tin phù hợp dịch tễ, đặc điểm lâm sàng chủng vi khuẩn như sau:

- + BN đến từ khu vực đã từng ghi nhận phân lập được vi khuẩn (Bắc Giang [2]).
- + Tuổi: trên 60.
- + Mắc bệnh vào mùa mưa (tháng 9-10).
- + Có yếu tố nguy cơ: đái tháo đường.
- + Vào viện với tình trạng viêm phổi.

Từ những biểu hiện lâm sàng và yếu tố dịch tễ này, người thầy thuốc cần chỉ định cấy khuẩn, làm kháng sinh đồ để có hướng chẩn đoán và phác đồ kháng sinh điều trị hiệu quả cho ca bệnh

cụ thể. Đây là trường hợp BN được ghi nhận, góp phần phong phú vào bản đồ dịch tễ bệnh Melioidosis tại khu vực Đông Bắc Bộ.

- Thuốc dùng trong 2 giai đoạn trên BN:

+ Kháng sinh ceftazidime vẫn có hiệu quả điều trị theo phác đồ khuyến cáo cổ điển [6], [7] với ca bệnh này ở giai đoạn tấn công (dùng liều 6 g/ngày mỗi 8 giờ, từ ngày 14 đến 26/10), cấy máu sau đó cho kết quả âm tính, BN khỏi và ra viện.

+ Vì kết quả kháng sinh đồ của BN kháng thuốc trimethoprim-sulfamethoxazol, nên BN được lựa chọn thuốc thay thế là augmentin để dùng liều duy trì trong giai đoạn ổn định [6], [7].

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Đoàn Mai Phương, Phạm Hồng Nhung (2011), *Hướng dẫn định danh vi khuẩn B. pseudomallei sau nuôi cấy thường quy tại các phòng xét nghiệm vi sinh lâm sàng*, Trung tâm Đào tạo và chỉ đạo tuyến, Bệnh viện Bạch Mai.

2. Minh Thu (2018), *Hội thảo nâng cao năng lực chẩn đoán và điều trị bệnh Whitmore*, <http://m.baobacgiang.com.vn/bg/suc-khoe/264852/hoi-thao-nang-cao-nang-luc-chan-doan-va-dieu-tri-benh-whitmore.html#>

3. Phương Vũ (2016), *Hà Tĩnh: gần 40% ca nhiễm Whitmore tử vong*, <http://m.dantri.com.vn/suc-khoe/ha-tinh-gan-40-ca-nhiem-whitmore-tu-vong-2016101221544178.htm#>.

4. Cheng A.C, Curri B.J (2005), *Melioidosis: epidemiology, pathophysiology and management*, Clin Microbiol Rev.2005, p. 383-416.

5. David Dance et al (2015), *Standard operating procedure for isolation of Burkholderia pseudomallei from clinical samples*, Mahidol university - Oxford tropical medicine research programme.

6. Joost Wiersinga W et al (2012), "Melioidosis", *the New England journal of SMedicine*, 367, Massachusetts Medical Society, p. 1035-44.

7. Robert Norton (2007), "Burkholderia pseudomallei - antimicrobial susceptibility testing and alternative models of predicting clinical efficacy", *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry*, volume 6, issue 2, 6:83-86. □

ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CORTISOL HUYẾT TƯƠNG...

(Tiếp theo trang 40)

- Điểm Beck ở BN trầm cảm mức độ nặng lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với BN trầm cảm mức độ nhẹ và vừa ($p < 0,05$); giá trị trung bình của điểm Beck ở cả 3 mức độ trầm cảm đều dưới 9 điểm. Sau điều trị, điểm Beck giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ở các mức độ trầm cảm ($p < 0,001$).

- Có mối tương quan thuận giữa điểm trắc nghiệm tâm lí Beck với nồng độ cortisol huyết tương ở thời điểm trước điều trị; sự tương quan có ý nghĩa thống kê ($r = 0,309$, $p < 0,05$).

- Trước điều trị, nồng độ cortisol huyết tương cao nhất trên BN trầm cảm mức độ nặng ($15,66 \pm 5,25$ $\mu\text{g/dl}$), tiếp đến BN trầm cảm mức độ vừa ($13,37 \pm 4,75$ $\mu\text{g/dl}$), thấp nhất là BN trầm cảm mức độ nhẹ ($13,28 \pm 3,18$ $\mu\text{g/dl}$); khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sau điều trị, nồng độ cortisol huyết tương giảm có ý nghĩa thống kê trên BN trầm cảm mức độ nặng ($p < 0,001$), tiến tới có ý nghĩa thống kê trên BN trầm cảm mức độ vừa ($p = 0,056$) và không có ý nghĩa thống kê trên BN trầm cảm mức độ nhẹ ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Cao Tiến Đức, Bùi Quang Huy, Nguyễn Văn Ngân và CS (2016), *Giáo trình bệnh học tâm thần - dùng cho đào tạo sau đại học*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân.

2. Nguyễn Hữu Thiện, Bùi Quang Huy, Cao Tiến Đức, Lê Văn Quân (2018), "Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ cortisol huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng trên BN trầm cảm chủ yếu", *Tạp chí Y học Quân sự*, số 332, tr. 24-26, 36.

3. Beck A.T, Ward C.H, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961), "An inventory for measuring depression", *Arch Gen Psychiatry* 1961, 4: 561-71.

4. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.

5. De Araújo L.F.S.C, Ribeiz S.R.I, Martins C.B, Bottino C.M.C (2017), "Serum cortisol level and depression severity in a sample of Brazilian elders", *Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)*, vol 44, N^o2.

6. Karen L, Smarr (2003), *Measures of Depression and Depressive Symptoms*, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research), 49 (5): 134-146.

7. Murray C.J, Lopez A.D (1996), "Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study", *Science*, 274: 740-743.

8. Theodor M, Iosif G.G et al (2016), "Increased cortisol levels in depression: a comparative study evaluating the correlation of hypercortisolemia with prosocial coping mechanisms" *Acta Medica Marisiensis*, 62 (1): 68-72. □