



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

TESE DE DOUTORADO

**OBESIDADE E NEUROPROGRESSÃO:
ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO COM ENFOQUE NA
FUNCIONALIDADE**

Ramiro de Freitas Xavier Reckziegel

Orientadora: Prof^a Dr^a Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, 2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS
DO COMPORTAMENTO**

TESE DE DOUTORADO

Ramiro de Freitas Xavier Reckziegel

**OBESIDADE E NEUROPROGRESSÃO:
ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO COM ENFOQUE NA
FUNCIONALIDADE**

Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Doutor em
Psiquiatria e Ciências do Comportamento
à Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em
Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Reckziegel, Ramiro de Freitas Xavier
OBESIDADE E NEUROPROGRESSÃO: ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO
COM ENFOQUE NA FUNCIONALIDADE / Ramiro de Freitas
Xavier Reckziegel. -- 2022.
94 f.
Orientadora: Clarissa Severino Gama.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. transtornos mentais. 2. transtorno bipolar. 3.
esquizofrenia. 4. obesidade. I. Gama, Clarissa
Severino, orient. II. Título.

*“The harmony of soul and body - how much that is!
We in our madness have separated the two, and have
invented a realism that is vulgar, an ideality that is
void.”*

— **Oscar Wilde, *The Picture of Dorian Gray* (1890)**

DEDICATÓRIA

À minha família.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Clarissa Severino Gama, pela precisão e objetividade das orientações, correções e apontamentos. Igualmente pela acolhida afetiva e pelo suporte constante frente aos desafios que se apresentaram.

Ao Laboratório de Psiquiatria Molecular, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela abertura das portas e expansão dos horizontes da excelência em pesquisa. Também a CAPES, CNPq, FAPERGS e FIPE/HCPA, por todas as oportunidades, bem como pelo financiamento. Aos colegas pesquisadores, pelas inúmeras contribuições e companheirismo, em particular aos colegas do programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da UFRGS e da Rede Ibero-americana para Estudo da Psicose (ANDES-Network). Outro agradecimento especial aos pesquisadores que compuseram a banca, por sua generosa disponibilidade em avaliar esta tese.

À minha família, em especial ao Roque, Isabel, Nina e Benhur, por todo incentivo e suporte ao longo dessa jornada. Ao meu irmão Floriano e à minha dinda Rosa, *in memoriam*, pelo duro ensinamento de que não se pode deixar nada para amanhã.

Por fim, aos pacientes, que tanto me ensinam.

LISTA DE ABREVIATURAS:

CTR: controles sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos
DALY: do inglês, *disability-adjusted life years*, anos de vida ajustados para disfunção
DTI: do inglês, *diffusion tensor imaging study*, estudo de imagem de difusão
FA: fração de anisotropia
FAST: do inglês, *Functioning Assessment Short Scale*, Escala Breve de Funcionamento
IMC: índice de massa corporal
IL-6: interleucina 6
IL-10: interleucina 10
IQ: do inglês, *intelligence quotient*, quociente de inteligência
LDL: do inglês, *low density lipoprotein*, lipoproteína de baixa densidade
HDL: do inglês, *high density lipoprotein*, lipoproteína de alta densidade
HeAL, do inglês *Healthy Active Lives*, Vidas Ativas e Saudáveis
PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível
RM: ressonância magnética
SZ: esquizofrenia
TB: transtorno bipolar
TMGP: transtorno mental grave e persistente
TNFa: do inglês, *tumor necrosis factor alfa*, fator de necrose tumoral alfa.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS:

Tabela 1: Redução na expectativa de vida de indivíduos com transtorno bipolar e esquizofrenia comparados com a população em geral na Dinamarca, Finlândia e Suécia. (pág. 15)

Figura 1: Prevalência aumentada de obesidade, hipertensão e diabetes entre indivíduos com transtornos mentais graves e persistentes comparados com a população sem transtornos psiquiátricos. (p. 16)

Figura 2: Modelo de neuroprogressão no transtorno bipolar: fatores distais, proximais e desfechos clínicos. (p. 17)

Figura 3: Correlação entre o escore de cálcio coronariano e o número de hospitalizações psiquiátricas prévias em indivíduos com transtorno bipolar. (p. 18)

Figura 4: Inflamação, estresse oxidativo e aterogenicidade: vias comuns no modelo de neuroprogressão dos transtornos mentais graves e síndrome metabólica. (p. 19)

Figura 5: Ativação macrocitária no tecido adiposo disfuncional na obesidade levando a desequilíbrio pró-inflamatório com aumento de aterosclerose. (p. 20)

Figura 6: Matriz de correlação entre o índice de massa corporal e os níveis periféricos de proteína C-reativa ultra-sensível, leptina e interleucina 6 em indivíduos com transtorno bipolar. (p. 21)

Figura 7: Modelo de neuroprogressão por múltiplos episódios: alterações volumétricas e microestruturais induzidas por estado pró-inflamatório levam a menor adaptabilidade a eventos estressores. (p. 23)

Figura 8: Regiões cerebrais mais associadas a funcionalidade no transtorno bipolar. (p. 24)

Figura 9: Alteração volumétrica hipocampal associada aos níveis séricos de leptina em indivíduos com transtorno bipolar, mas não em controles. (p. 25)

Figura 10: Estudo vetorial da difusão das moléculas de água: diferenças na fração de anisotropia da substância branca e cinzenta e como indicador da integridade microestutural na tractografia. (p. 26)

Figura 11: Déficits funcionais progressivos medidos pela Escala Breve de Funcionamento no transtorno bipolar por estadiamento e em controles. (p. 28)

Figura 12: Intervenções baseadas em evidência preconizada para o manejo de sobrepeso e obesidade em indivíduos com transtornos mentais graves e persistentes. (p. 30)

Figura 13: Dupla associação do ganho de peso em transtornos mentais graves, integrando o processo inflamatório sistêmico e como marcador da adesão ao tratamento farmacológico. (p. 78)

RESUMO

Transtorno bipolar (TB) e esquizofrenia (SZ) são transtornos psiquiátricos graves e persistentes (TMGP) com curso muitas vezes progressivo associado a significativo prejuízo funcional para as atividades diárias. Indivíduos com esses transtornos também apresentam prevalências muito aumentadas de sobrepeso e obesidade e têm como principal causa de morte eventos cardiovasculares, morrendo entre 10 e 20 anos mais cedo do que o restante da população. Os mecanismos fisiopatológicos comuns à obesidade e TMGP são ainda muito pouco estudados para uma comorbidade tão prevalente e de morbimortalidade tão elevada. O objetivo desta tese foi estudar a obesidade em TMGP a partir da perspectiva da neuroprogressão. O primeiro estudo apresentado consiste na revisão dos achados clínicos e biológicos que corroboram os modelos de neuroprogressão e neurodesenvolvimento em SZ. A partir dessa perspectiva, foram propostos dois estudos experimentais, um analisando a associação do índice de massa corporal (IMC) com um marcador de conectividade cerebral em TB e o outro com a funcionalidade na SZ, ambos comparados a um grupo controle sem transtornos psiquiátricos (CTR). O IMC está associado a alterações microestruturais do giro do cíngulo direito em indivíduos com TB ($\text{AdjR}^2=0,312$ $F_{(3)}=5,537$ $p=0,004$; $\beta=-0,340$ $p=0,034$), mas não em CTR, sugerindo que a interação entre TB e obesidade esteja associada à diminuição de conectividade límbica. Já no outro estudo, cerca de 22% da variação dos escores funcionais em CTR ($\text{AdjR}^2= 0,225$ $F_{(3,284)}=28,79$ $p<0,001$) foi descrito por um modelo com efeito do IMC ($\beta=0,509$ $t=9,240$ $p<0,001$) e da idade ($\beta=0,174$ $t=3,118$ $p=0,002$), enquanto que em indivíduos com SZ foram apenas os anos vividos com a doença que se associaram a pior funcionamento ($\beta=0,197$ $t=2,615$ $p=0,009$). Em conjunto, demonstramos uma área cerebral possivelmente envolvida na interação deletéria entre obesidade e TB, além de evidenciar que a obesidade traz prejuízos ao funcionamento diário na população em geral. Ambas embasam a importância de estratégias de combate à obesidade para a promoção da saúde mental na comunidade. Além disso, dada a inquestionável associação do excesso de peso com aumento da morbimortalidade, sua identificação e manejo devem ser prioridades dos profissionais de saúde.

Palavras-Chave: transtornos mentais graves, transtorno bipolar, esquizofrenia, obesidade, neuroprogressão.

Abstract

Bipolar disorder (BD) and schizophrenia (SZ) are severe mental illnesses (SMI), often with a progressive course leading to functioning impairment. This population also deals with at least a 2-fold increase in the prevalence of obesity. The main cause of death among patients with SMI are cardiovascular events, resulting in a reduction in life expectancy of more than 10 years, reaching an alarming gap of 20 years in TB and SZ. There is still scarce research focused on the pathophysiological mechanisms common to obesity and SMI considering its morbidity and mortality. The aim of this thesis was to study obesity in SMI from the perspective of neuroprogression. The first study is a review of the biological findings that endorse neuroprogression and neurodevelopmental models in SZ. From this perspective, two experimental studies were proposed, one analyzing the association of body mass index (BMI) with a white matter integrity marker and the other with SZ functioning, both compared to a control group without psychiatric disorders (CTR). BMI is associated with the microstructure of the right cingulate gyrus fibers in BD ($\text{AdjR}^2=.312$ $F_{(3)}=5.537$ $p=.004$; $\beta=-.034$), but not among CTR. It suggests that the interaction between TB and obesity may be associated with decreased limbic connectivity. In the other study, about 22% of the functioning performance of CTR ($\text{AdjR}^2=.225$ $F_{(3,284)}=28.79$ $p<.001$) was described by a model with significant main effect of BMI ($\beta=.540$ $p<.001$) and age ($\beta=.174$ $t=3,118$ $p=.002$). Among SZ, only years lived with the disease were associated with daily functioning ($\beta=.197$ $t=2.615$ $p=.009$). Taken together, these findings demonstrate a possible brain area related to the deleterious interaction between obesity and TB, in addition to functioning impairment associated with obesity in the general population. Both support the importance of strategies to oppose obesity targeting promotion of mental health in the community. Furthermore, given the unquestionable association of increased BMI with increased morbidity and mortality, its identification and management should be a priority for health professionals.

Keywords: severe mental disorders, bipolar disorder, schizophrenia, obesity, neuroprogression.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	12
2. INTRODUÇÃO	15
2.1 DESFECHOS CLÍNICOS E COMORBIDADES.....	15
2.2 INFLAMAÇÃO E RESPOSTA CRÔNICA AO ESTRESSE.....	19
2.3 CONTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE NEUROIMAGEM.....	23
2.4 FUNCIONALIDADE COMO DESFECHO	27
2.5 INTERVENÇÕES PERSONALIZADAS.....	29
3. JUSTIFICATIVA	31
4.OBJETIVOS	32
4.1 OBJETIVO GERAL.....	32
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
5. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	33
6. ARTIGO #1	
<i>Heterogeneous trajectories in schizophrenia: insights of neurodevelopment and neuroprogression models</i>	34
7. ARTIGO #2	
<i>Bipolar disorder: an association of body mass index and cingulate gyrus fractional anisotropy not mediated by systemic inflammation</i>	53
8. ARTIGO #3	
<i>Psychosocial functioning impairment, aging and obesity in individuals with and without schizophrenia</i>	62
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	76
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
11. ANEXOS	84

OBESIDADE E NEUROPROGRESSÃO: ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO COM ENFOQUE NA FUNCIONALIDADE

Little as we are yet able to account for the details of these occurrences, regular and continuous weighings afford us an excellent means of judging of the general state of the disease in this as in most other forms of insanity.

– Kraepelin E. **Lectures on Clinical Psychiatry (1912)**

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho surgiu do interesse em estudar a associação entre obesidade, transtorno bipolar (TB) e esquizofrenia (SZ) sob a perspectiva de neuroprogressão desses transtornos. A inspiração veio da colaboração com outros pesquisadores ao longo da minha trajetória junto ao Laboratório de Pesquisa em Psiquiatria Molecular, com especial afinidade às teses de doutorado de Aline André Rodrigues Wageck e Miréia Fortes Vianna Sulzbach, que deram profundidade ao estudo das consequências multissistêmicas e cardiovasculares da neuroprogressão no TB.

A proposta foi dar continuidade a essa linha de investigação e expandi-la, explorando o comportamento dessas variáveis também na SZ e entre pessoas sem histórico pessoal ou familiar de transtorno psiquiátrico, como um grupo controle (CTR). A amostra avaliada foi proveniente de grandes projetos de coortes de acompanhamento de SZ e TB, sob coordenação da Professora Clarissa Severino Gama, dos quais participei das etapas de elaboração, submissão e coleta de dados, inicialmente como bolsista de Iniciação Científica e, nos últimos 4 anos, como aluno de doutorado.

O resultado é esta tese de doutorado, intitulada “Obesidade e Neuroprogressão: Estudos de Associação com Enfoque na Funcionalidade”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 30 de março de 2022. A apresentação está organizada na

ordem que segue: Introdução, Objetivos, Artigo #1 (*Heterogeneous trajectories in schizophrenia: insights of neurodevelopment and neuroprogression models*), Artigo #2 (*Bipolar disorder: an association of body mass index and cingulate gyrus fractional anisotropy not mediated by systemic inflammation*), Artigo #3 (*Psychosocial functioning impairment, aging and obesity in individuals with and without schizophrenia*) e Considerações Finais.

Na *Introdução*, propus-me a revisar a literatura existente sobre o tema, inicialmente elencando parâmetros do neurodesenvolvimento ligados a uma maior predisposição para obesidade e transtornos mentais. Em contraponto, apresento outra perspectiva complementar à primeira, discutindo aspectos associados à progressão da gravidade dos transtornos e das comorbidades metabólicas. A estrutura dos tópicos da *Introdução* mimetiza a do primeiro artigo, o *Special Article* publicado no *Brazilian Journal of Psychiatry*, que visa apresentar de forma sintetizada as principais evidências dos modelos de neurodesenvolvimento e neuroprogressão na SZ com um enfoque nas trajetórias de funcionalidade.

Já nos outros dois artigos que compõem os resultados deste doutorado parti diretamente para o estudo da obesidade e desfechos clínicos no TB e SZ. No primeiro, busquei testar a hipótese de que a obesidade poderia estar associada à integridade microestrutural da substância branca no TB por um dano inflamatório subjacente. Esse artigo foi publicado na *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. No segundo, submetido ao *Journal of Psychiatric Research*, analisei diretamente a associação entre obesidade e funcionalidade na SZ crônica, cenário em que os efeitos dessa associação ainda são controversos na literatura científica.

Ainda como produto desse doutorado, na seção *Anexos*, encontram-se a tradução ao português da brochura e algoritmo HeAL, do inglês *Healthy Active Lives* (Vidas Ativas e Saudáveis). Trata-se de uma iniciativa do grupo de trabalho *International Physical Health in Youth* para promover o cuidado com a saúde física e prevenção de obesidade em jovens com psicose. Fui convidado a traduzi-la para o português por intermédio da pesquisadora Carmen Paz Castañeda, responsável pela tradução ao espanhol do mesmo material. Essa colaboração foi viabilizada pela Rede Ibero-americana para Estudo da Psicose, ANDES, que desde 2018 está articulando a colaboração entre pesquisadores e

centros de pesquisa de toda América Latina. Também se encontram elencados na seção *Anexos* outros artigos que foram produzidos durante o período de doutorado, decorrentes de colaborações que ultrapassam o escopo da presente tese.

2. INTRODUÇÃO

2.1 DESFECHOS CLÍNICOS E COMORBIDADE

O termo transtorno mental grave e persistente (TMGP) compreende o grupo de condições psiquiátricas de curso crônico associado a prejuízo na funcionalidade (1,2). Juntos, correspondem a 13% de toda carga de doença no mundo medida em anos de vida ajustados para disfunção (DALY), o bastante para colocar os TMGP no mesmo patamar que as doenças cardiovasculares em termos de custo para a sociedade (3).

As condições que se enquadram como TMGP são fundamentalmente os transtornos bipolar (TB), depressão maior grave, esquizofrenia (SZ) e outros transtornos psicóticos (1,2). É alarmante constatar que essa população tem uma mortalidade média de 2-3 vezes a da população em geral, o que se traduz em uma redução da expectativa de vida de mais de 10 anos (4-6). Indivíduos com SZ e TB têm em média de 11 a 20 anos a menos de vida, mesmo em países com acesso universal a atendimento de saúde de excelência (Tabela 1).

Tabela 1. Traduzido e adaptado de: Laursen, 2013.

Redução na expectativa de vida de indivíduos com transtorno bipolar e esquizofrenia comparados com a população em geral na Dinamarca, Finlândia e Suécia.

HOMENS	Dinamarca		Finlândia		Suécia	
	Expectativa de vida	Diferença	Expectativa de vida	Diferença	Expectativa de vida	Diferença
População em geral	60.7	—	60.7	—	63.2	—
Transtorno Bipolar	47.1	13.6	40.9	19.8	50.5	12.7
Esquizofrenia	40.7	20.0	43.6	17.1	44.3	18.9
MULHERES						
População em geral	65.3	—	67.5	—	67.6	—
Transtorno Bipolar	54.3	11.0	51.3	16.2	55.0	12.6
Esquizofrenia	48.8	16.5	51.9	15.6	50.7	16.9

Pessoas com TMGP morrem mais cedo por esses transtornos estarem associados a uma ampla gama de comorbidades clínicas que conferem aumento de risco cardiovascular (7,8). A prevalência de obesidade é estimada em torno de 60% tanto em TB e SZ (9,10), levando a alterações genericamente agrupadas no constructo “síndrome metabólica”, cujos principais fatores são o aumento da pressão arterial sistêmica e da resistência insulínica, levando inclusive ao diabetes. Quando somada ao tabagismo, a síndrome metabólica explica a alta mortalidade por eventos cardiovasculares dessa população (11,12). A Figura 1 apresenta dados populacionais

do Reino Unido estratificados por idade, comparando os dados da população em geral com o grupo de TMGP para obesidade, hipertensão e diabetes, assinalando uma razão de chances aumentada para essas comorbidades em praticamente todas as faixas etárias de indivíduos com TMGP.

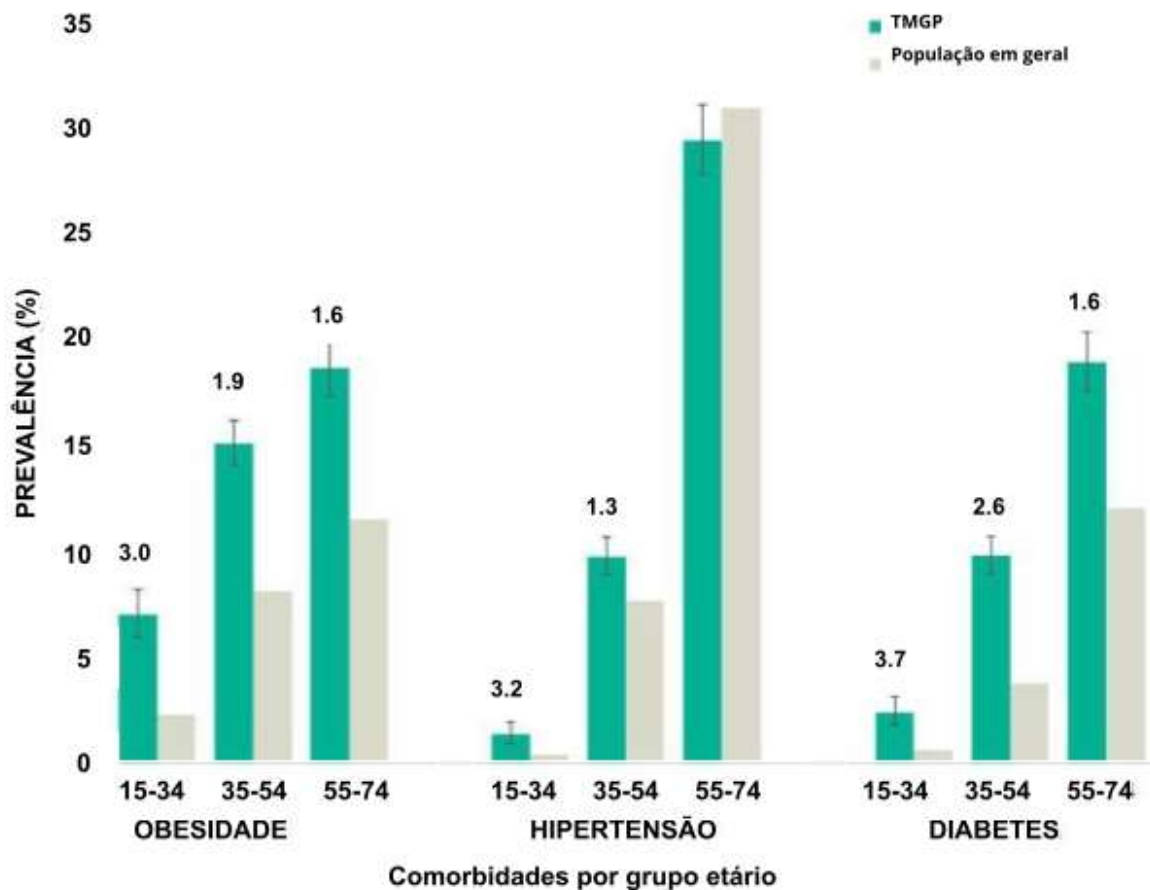


Figura 1. Traduzido e adaptado de: Lachowycz, 2018. Prevalência aumentada de obesidade, hipertensão e diabetes entre indivíduos com transtornos mentais graves e persistentes (TMGP) comparados com a população sem transtornos psiquiátricos.

Apesar de diversos psicofármacos comprovadamente contribuírem para o ganho de peso e alteração do perfil metabólico (14-16), é importante ressaltar que a prevalência de complicações metabólicas e cardiovasculares também encontra-se aumentada mesmo em populações nunca expostas à medicação. A associação desses fatores com TMGP transcende o perfil de efeitos adversos farmacológicos, envolvendo um intrincado panorama de fatores comportamentais de suscetibilidade genética, como abuso de substâncias, sedentarismo, padrões de dieta hipercalórica e tabagismo (17,18). Tais aspectos perfazem o aspecto mais distal de associação entre obesidade e TMGP (Figura 2), dentro de uma perspectiva

neurodesenvolvimento no compartilhamento de suscetibilidade genética anterior às manifestações psiquiátricas do transtorno em si (19-21). Corrobora ainda essa perspectiva o fato de a instituição de tratamento farmacológico, mesmo considerando os medicamentos associados a alterações metabólicas, reduzir a mortalidade dessa população por todas as causas - inclusive por eventos cardiovasculares (22,23).

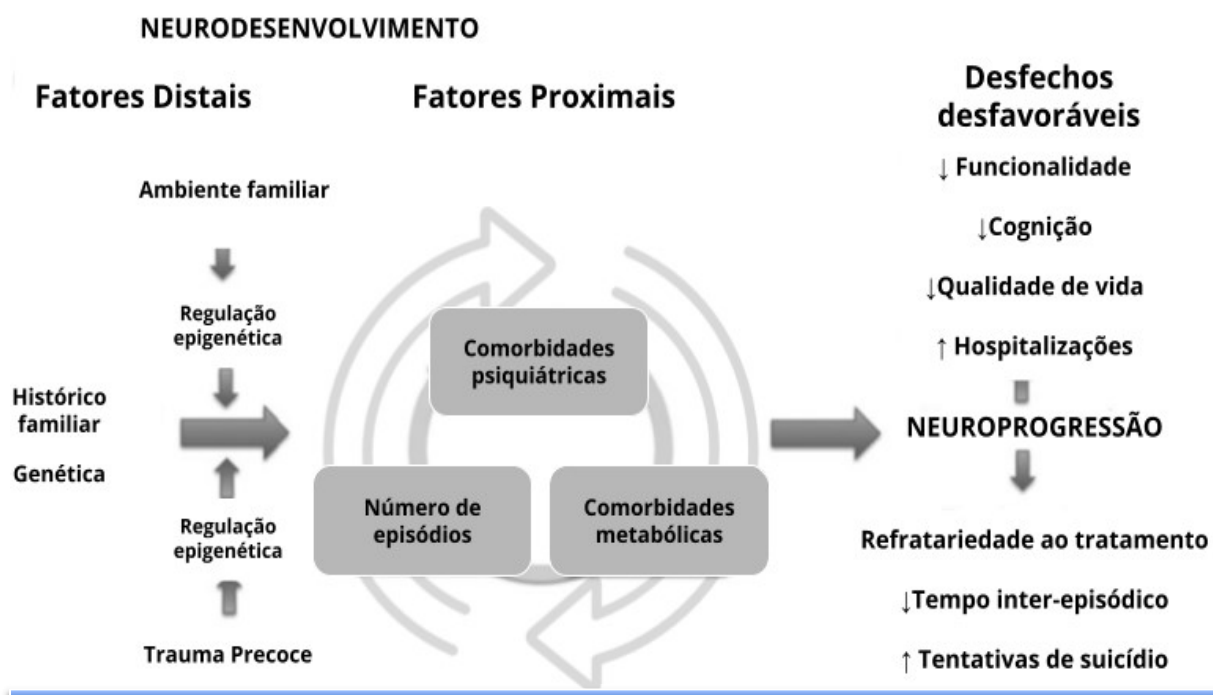


Figura 2. Traduzido e adaptado de: Passos, 2016. Modelo de neuroprogressão no transtorno bipolar: fatores distais, proximais e desfechos clínicos.

Entretanto, as comorbidades metabólicas nos transtornos psiquiátricos não são apenas um desfecho paralelo de base compartilhada no neurodesenvolvimento. Mais que isso, integram um processo circular de neuroprogressão que resulta em agravamento do transtorno e perda da funcionalidade (24). Mesmo em populações sem histórico de doenças psiquiátricas, a obesidade influencia negativamente os desfechos funcionais e cognitivos (25,26). Achados consistentes demonstram déficits em domínios de atenção, memória, fluência verbal, velocidade de processamento psicomotor, possivelmente em decorrência de dano a substratos neurológicos (27,28). Dentre os indivíduos com TB, os obesos apresentam curso mais grave, com aumento da frequência de episódios de doença, maior severidade de sintomas e menor resposta aos tratamentos de primeira linha, muitas vezes com mais ideação e tentativas de suicídio (29-31). Não por coincidência, tais desfechos correspondem exatamente aos mesmos marcadores clínicos de neuroprogressão (Figura 2).

De forma análoga, nosso grupo demonstrou que o aumento de tempo de doença e histórico de hospitalizações, tradicionais marcadores de cronicidade, estão correlacionados diretamente ao aumento do risco cardiovascular medido pelo escore de cálcio coronariano em pacientes com TB (Figura 3). Já nesse trabalho discutimos a hipótese de que o processo de neuroprogressão estava correlacionado a uma repercussão sistêmica, provavelmente por meio de um processo inflamatório crônico (32).

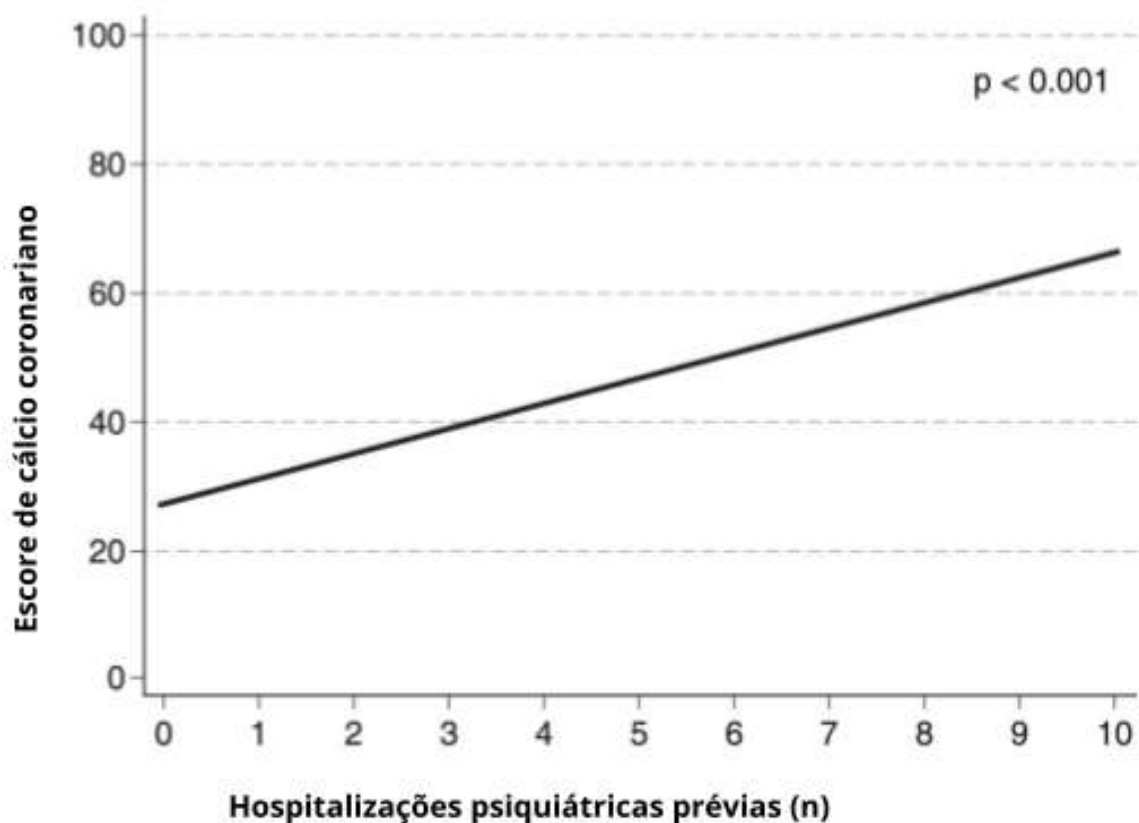


Figura 3. Traduzido e adaptado de: Wageck, 2018. Correlação entre o escore de cálcio coronariano e o número de hospitalizações psiquiátricas prévias em indivíduos com transtorno bipolar.

2.2 INFLAMAÇÃO E RESPOSTA CRÔNICA AO ESTRESSE

Transtornos mentais não podem ser compreendidos de maneira desvinculada do corpo (33). Por um lado, perturbações imunológicas parecem ser capazes de induzir psicopatologia, como a exemplo dos quadros de ansiedade e depressão subsequentes a infecções respiratórias (34). Por outro, os TMGP estão consistentemente associados a disfunções inflamatórias e de aumento de estresse oxidativo sistêmico (35). Esse gradiente pró-inflamatório, especialmente durante as fases agudamente sintomáticas, constituem um padrão pervasivo de toxicidade sistêmica definido como alostase dos transtornos mentais (36,37).

O aumento da carga alostática, justamente, parece ser uma via comum tanto do dano continuado no modelo de neuroprogressão em TMGP quanto dos componentes da síndrome metabólica, responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular (Figura 4). Diversos estudos investigaram o desequilíbrio da resposta imunológica ao estresse com a produção de marcadores inflamatórios e de

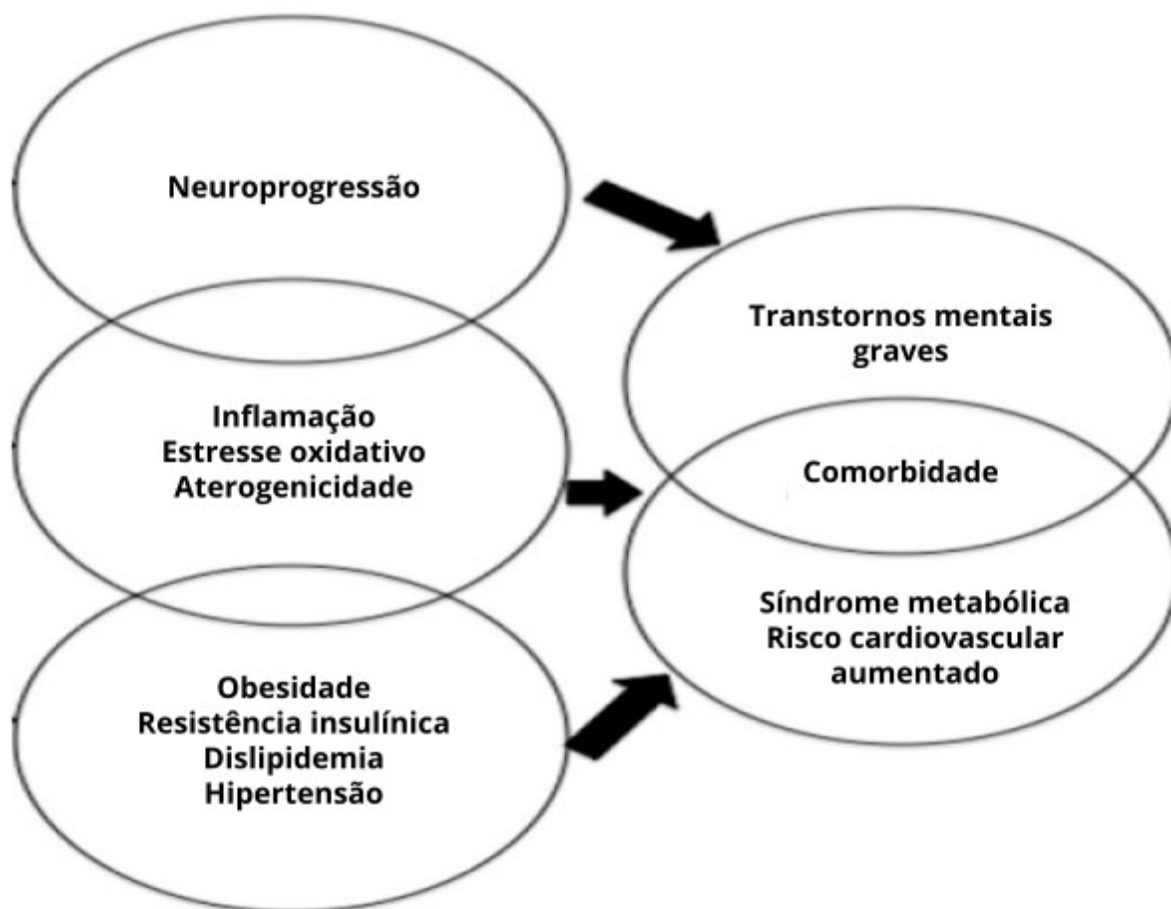


Figura 4. Traduzido e adaptado de: de Melo, 2017. Inflamação, estresse oxidativo e aterogenicidade: vias comuns do modelo de neuroprogressão dos transtornos mentais graves e síndrome metabólica.

estresse oxidativo em populações psiquiátricas e na obesidade, delimitando ambas as condições como pró-inflamatórias (39-41).

Tais processos incluem aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda (como a Proteína C-reativa ultra-sensível, PCR-us), redução nos níveis de antioxidantes como zinco e paraoxonase e aumento de peroxidação lipídica com desbalanço pró-aterogênico das lipoproteínas carreadoras de colesterol (aumento dos níveis de lipoproteína de baixa densidade, LDL, e diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade, HDL) (38).

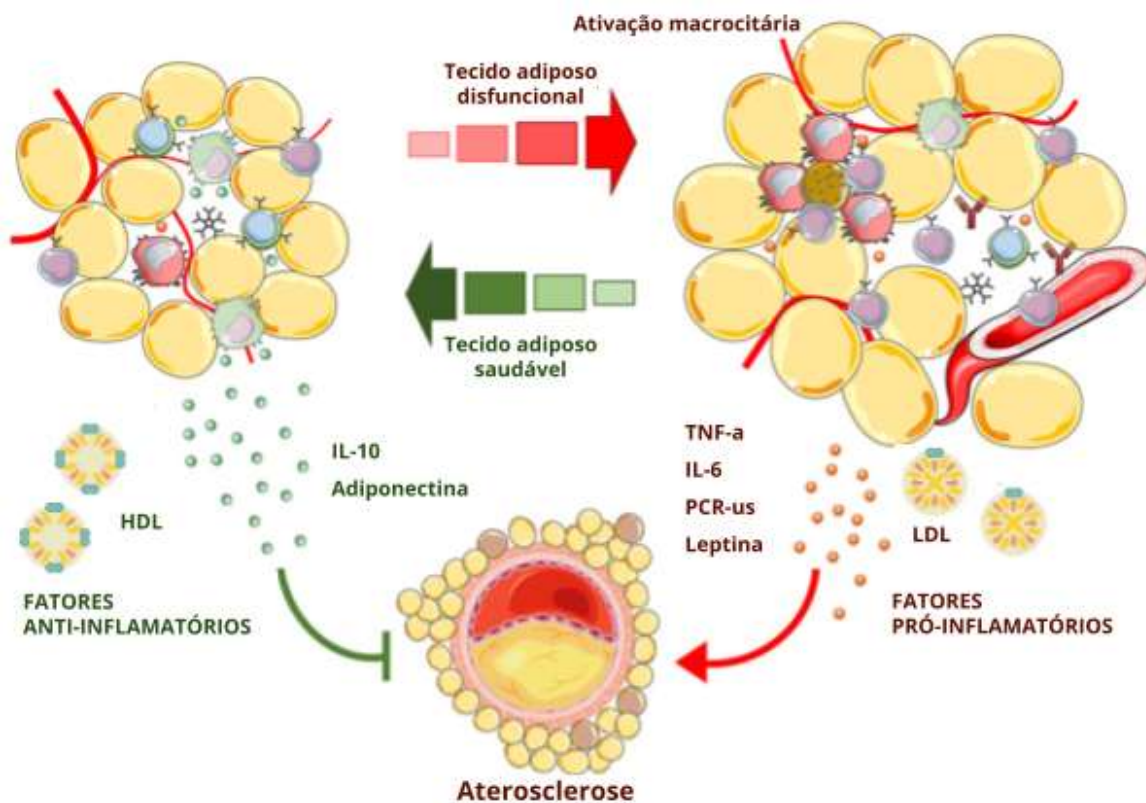


Figura 5. Traduzido e adaptado de: Srikakulapu, 2020.

Ativação macrofocitária no tecido adiposo disfuncional na obesidade levando a desequilíbrio pró-inflamatório com aumento de aterosclerose.

O tecido adiposo *per se* desenvolve um papel modulador no sistema imunológico (Figura 5). Em situações fisiológicas, promove a síntese de moléculas como a interleucina-10 (IL-10) e a adiponectina, resultando em uma ação anti-inflamatória e antiaterosclerótica. Já na obesidade e em resposta a estresse, reage recrutando macrófagos ativados, levando a um aumento na produção de fatores inflamatórios como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina-6 (IL-6) e com

maior resistência tecidual à leptina. Em conjunto, esse contexto disfuncional promove maior formação de placas de ateroma (42).

De maneira ilustrativa ao conteúdo desta seção, é relevante ainda apresentar dados próprios que reproduzem os achados descritos na literatura científica quanto ao painel pró-inflamatório vinculado à obesidade. Em uma amostra de 94 indivíduos, cuja descrição completa encontra-se no Artigo #2 (*Bipolar disorder: an association of body mass index and cingulate gyrus fractional anisotropy not mediated by systemic inflammation*), verificamos a existência de correlações significativas entre o índice de massa corporal (IMC) e os níveis séricos de PCR-us, Leptina e IL-6 (Figura 6).

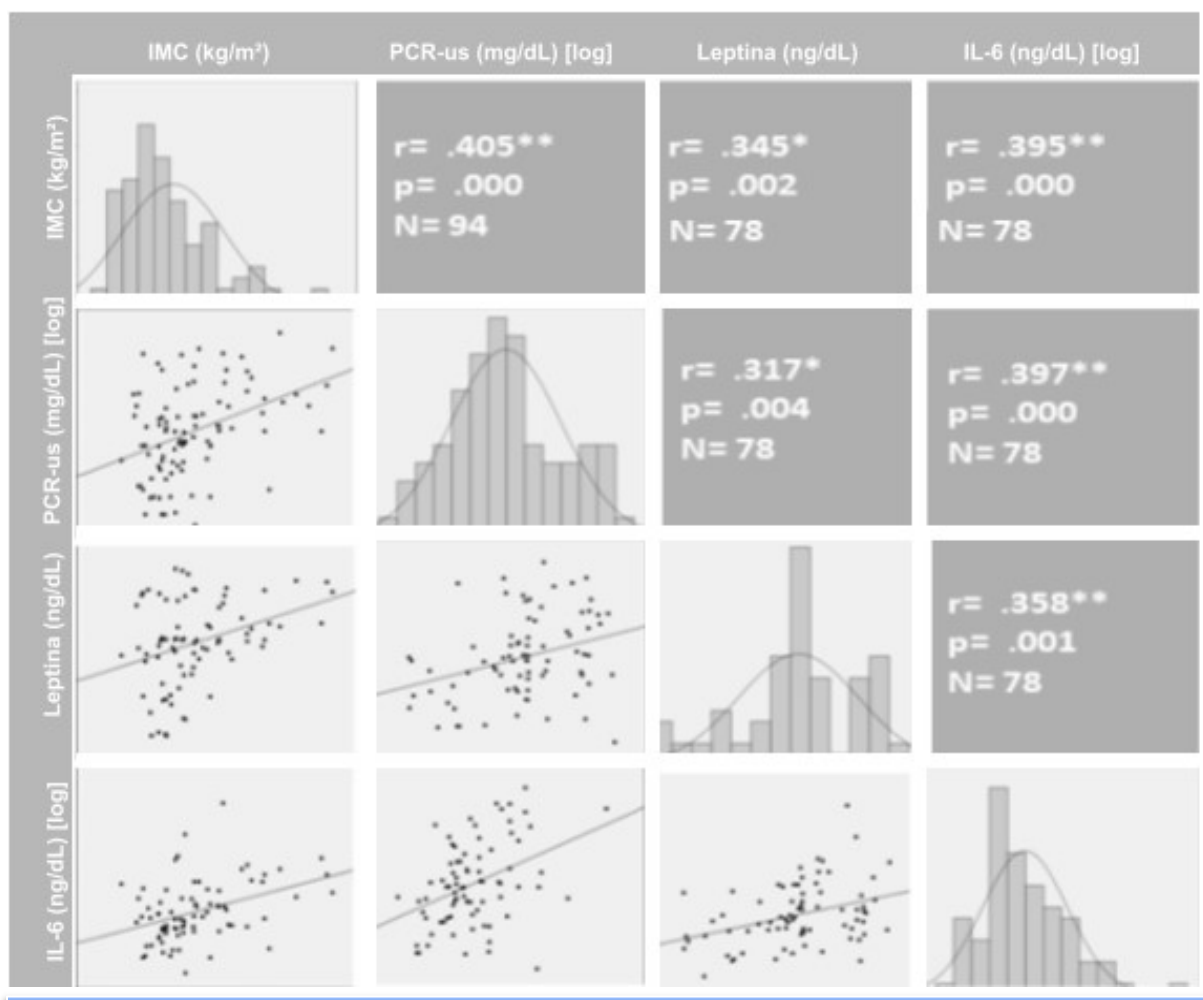


Figura 6. Fonte: dados do autor, não publicados. Matriz de correlação entre o índice de massa corporal (IMC) e os níveis periféricos de proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us), leptina e interleucina 6 (IL-6) em indivíduos com transtorno bipolar.

Ao longo do processo de submissão e revisão por pares, foi sugerido que essa análise não constasse na versão final do manuscrito. O entendimento dos revisores foi de que os demais marcadores não agregavam informações relevantes à discussão

dos objetivos específicos daquele artigo mais do que a PCR-us isoladamente. Outro fator levado em conta foi a perda amostral de 16 indivíduos cujos valores de IL-6 e Leptina não puderam ser analisados em conjunto por ter se excedido o período de congelamento preconizado para este material biológico. De fato, a PCR-us apresenta como vantagem sua padronização laboratorial, possibilitando que cada amostra seja imediatamente analisada e seus valores registrados. Por sua alta reprodutibilidade, a PCR-us vem ganhando espaço como um dos biomarcadores mais promissores no estudo de processos inflamatórios centrais e periféricos em TMGP, além do uso já consagrado na prática clínica (43).

2.3 CONTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE NEUROIMAGEM

Estudos de neuroimagem são outra forma não-invasiva de examinar a fisiopatologia de transtornos mentais em populações clínicas de forma complementar aos biomarcadores periféricos. Em um estudo de espectrometria pós-mortem tanto de pacientes TB quanto SZ, Schwarz (2008) demonstrou alterações na composição de ácidos graxos de cadeia livre, fosfatidilcolina e ceramidas na substância cinzenta e branca do córtex pré-frontal, com achados convergentes na composição de células na corrente sanguínea periférica (44). Da mesma forma, o aumento da inflamação periférica foi consistentemente associado à perda de substância branca e alterações volumétricas corticais (45,46).

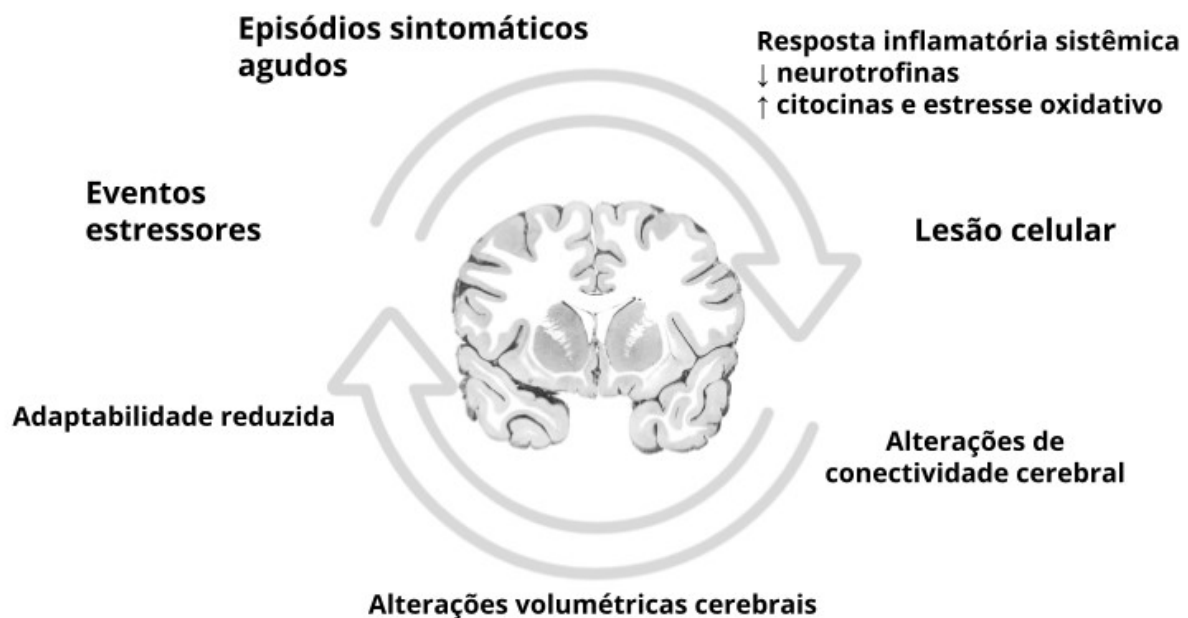


Figura 7. Traduzido e adaptado de: Kapczinski, 2008.

Modelo de neuroprogressão por múltiplos episódios: alterações volumétricas e microestruturais induzidas por estado pró-inflamatório levam a menor adaptabilidade a eventos estressores.

O mapeamento de alterações nos substratos neurológicos associadas aos processos inflamatórios em TMGP consolida o modelo da neuroprogressão, evidenciando as possíveis consequências da sobrecarga alostática aos episódios agudos desses transtornos (Figura 7). De forma semelhante na SZ e no TB, a diminuição de neurotrofinas e o aumento do estresse oxidativo e das citocinas pró-inflamatórias acarreta redução de plasticidade neuronal, resiliência celular e

conectividade cerebral, diminuindo por sua vez a capacidade de adaptabilidade do paciente aos eventos de vida estressores (47).

Para o TB, demonstramos no trabalho de Sartori (2018) que a funcionalidade para as atividades dos indivíduos, medida pela Escala de Funcionamento Breve (FAST), estava correlacionada ao volume cerebral de duas áreas do córtex pré-frontal (Figura 8). Achados como este validam o constructo de instrumentos acessíveis e de fácil aplicação na prática assistencial e de pesquisa, como o da escala FAST, conferindo correlatos estruturais para os marcadores clínicos de neuroprogressão (48).

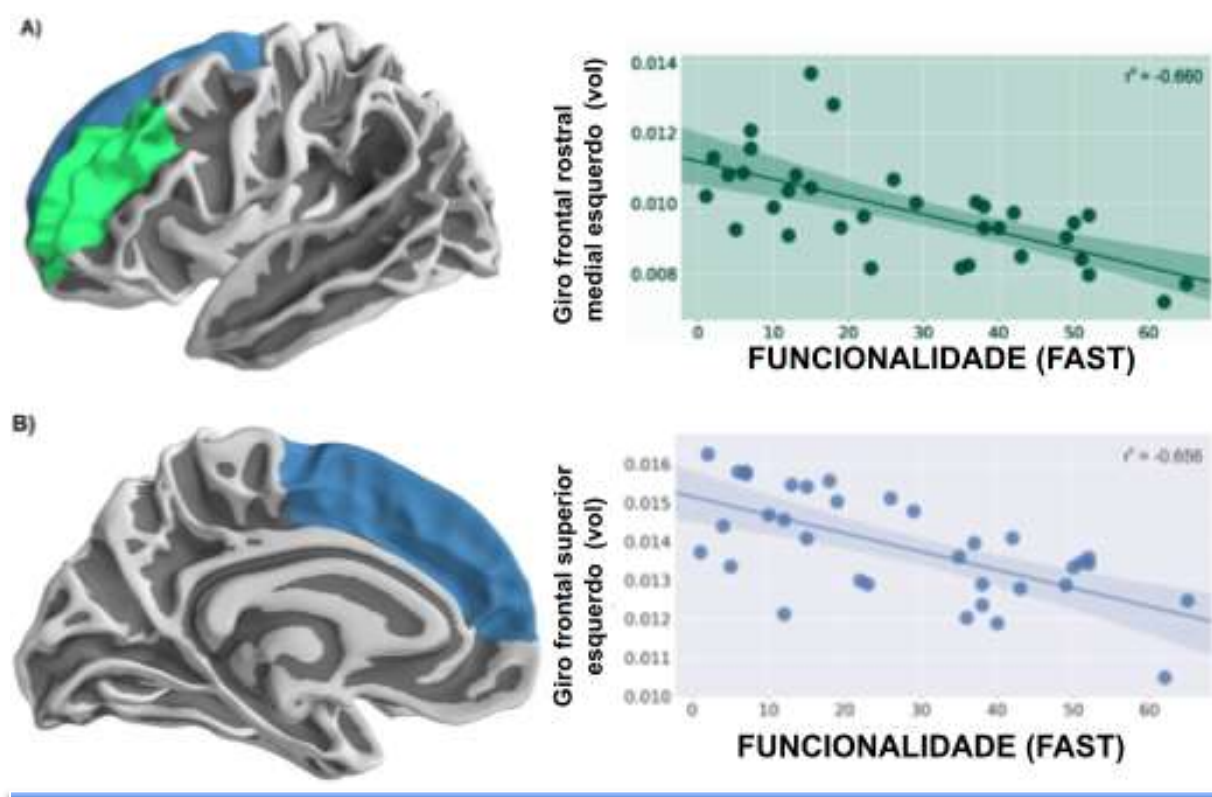


Figura 8. Traduzido e adaptado de: Sartori, 2018.
Regiões cerebrais mais associadas a funcionalidade no transtorno bipolar.
A) Giro frontal rostral medial esquerdo (verde)
B) Giro frontal superior esquerdo (azul)
FAST: Escala Breve de Funcionamento

Outro estudo também do nosso grupo de pesquisa explorou o volume hipocampal com os níveis séricos de leptina, hormônio intimamente correlacionado ao IMC (49). Em indivíduos com TB, mas não em controles sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos (CTR), quanto maiores os níveis de leptina sérica, menor o volume hipocampal direito (Figura 9).

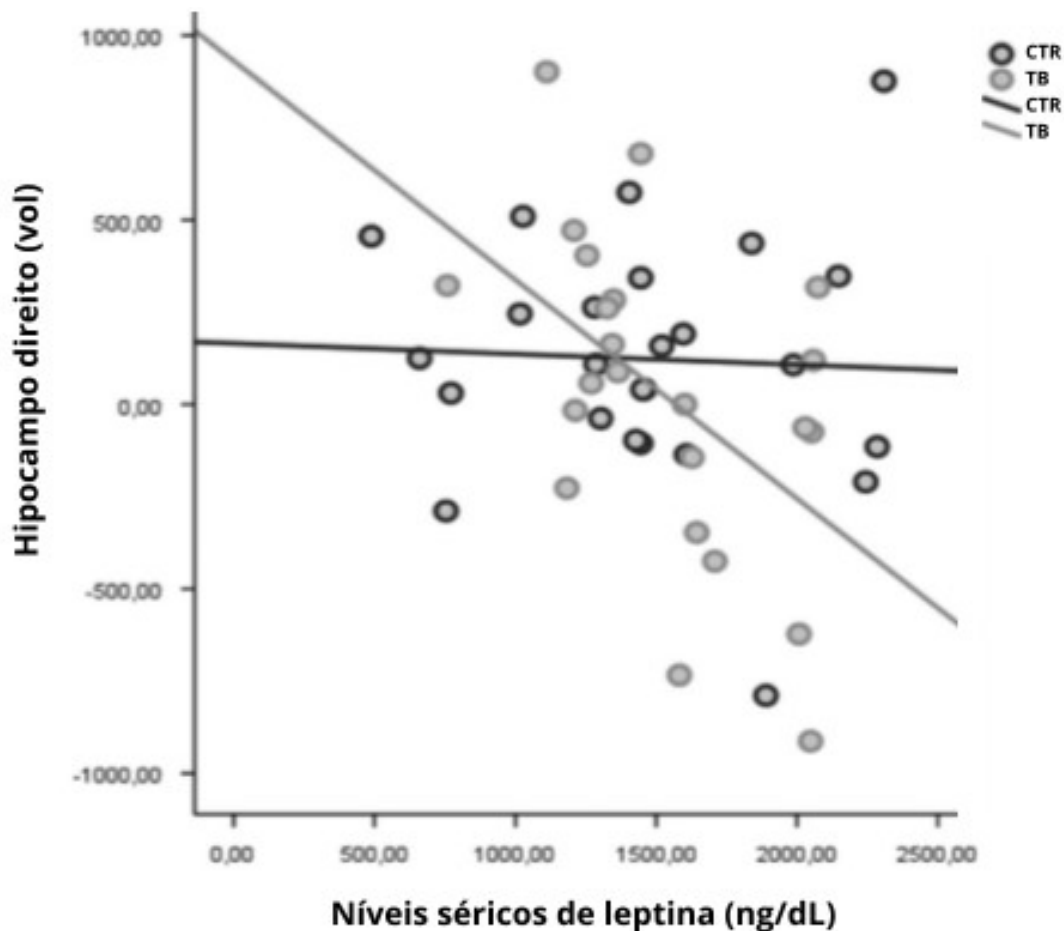


Figura 9. Traduzido e adaptado de: Vianna-Sulzbach, 2015. Alteração volumétrica hipocampal associada aos níveis séricos de leptina em indivíduos com transtorno bipolar (TB), mas não em controles (CTR).

Ambos os estudos apresentados baseiam-se em achados de Ressonância Magnética (RM) de substância cinzenta (volume cortical e subcortical). Em TMGP, bem como na literatura científica como um todo, grande enfoque é dado à substância cinzenta devido à presença dos corpos neuronais (50). Mais recentemente, no entanto, a substância branca tem ganhado terreno, deixando de ser vista como uma simples estrutura de suporte para os neurônios para ser compreendida como um tecido intensamente ativo, de funções complexas e fundamentais para a conectividade cerebral. Ademais, ela é muito sensível a alterações sutis de composição sanguínea, apesar da barreira hematoencefálica, em particular em estados pró-inflamatórios (51).

A microestrutura e integridade dos feixes pode ser inferida por meio de RM com estudo de tensão de difusão cerebral (DTI), análise baseada na ressonância das moléculas de água e sua movimentação em sentidos preferenciais dentro da

substância branca, mapeando o esqueleto de vias de conectividade no cérebro e possibilitando a comparação de integridade dessas vias entre indivíduos vivos (52).

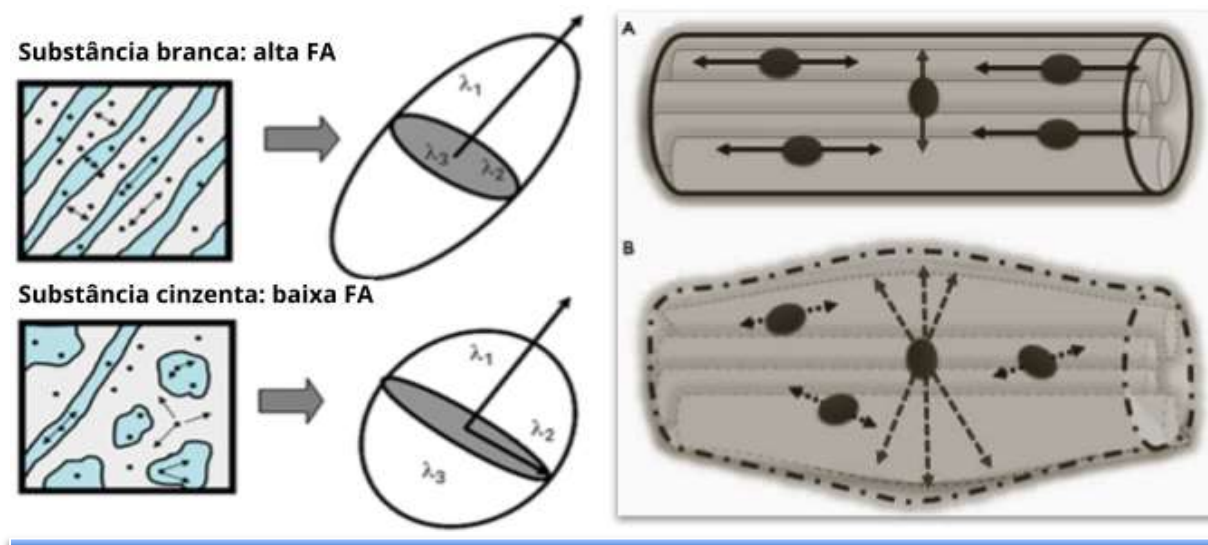


Figura 10. Traduzido e adaptado de: Noguerol, 2017.

Estudo vetorial da difusão das moléculas de água: diferenças na fração de anisotropia (FA) da substância branca e cinzenta e como indicador da integridade microestrutural na tractografia.

A. Integridade estrutural: alta FA

B. Lesão microestrutural: FA reduzida

A fração de anisotropia (FA), um dos principais valores de DTI para estudo microestrutural da substância branca, é o resultado de um dos cálculos vetoriais da movimentação dessas moléculas (53). Na substância branca íntegra, os axônios estão organizados em feixes e revestidos pela bainha de mielina, fazendo com que haja direcionalidade preferencial das moléculas de água no sentido da fibra, e, portanto, alta FA. Já na substância cinzenta, não há um sentido preferencial de difusão, resultando em baixa FA (Figura 10). O dado mais interessante para o estudo de conectividade cerebral, no entanto, é a variância de FA em fibras com perda de integridade microestrutural, em que a FA reduz proporcionalmente à perda de conectividade (53).

Apesar de explorada em pacientes TB em episódio depressivo (54), não há na literatura, até o momento, estudos que tenham avaliado a associação do IMC com a DTI de pacientes TB eutímicos, ou em pacientes com SZ.

2.4 FUNCIONALIDADE COMO DESFECHO

Funcionalidade consiste na performance em atividades básicas para a vida diária, que requeiram planejamento e resolução de problemas, bem como aspectos do convívio social. Essencial enquanto desfecho psiquiátrico, o grau de funcionalidade consiste na preservação ou reabilitação dessas habilidades (55). Apesar de guardar semelhanças e sobreposições com o domínio de qualidade de vida, a funcionalidade não tem por base central a percepção subjetiva do indivíduo, mas sim uma análise objetiva pelo examinador (56).

A Escala Breve do Funcionamento (FAST) foi desenvolvida com o intuito de viabilizar essa avaliação de maneira estruturada e rápida, inicialmente no TB (57), tendo sido posteriormente validada para uso também em indivíduos com SZ (58). A versão brasileira da FAST (59), utilizada neste projeto, foi validada com manutenção de boas propriedades psicométricas (validade, consistência interna e reprodutibilidade inter-examinador), e encontra-se disponível no Anexo 3. São 24 itens para avaliar seis domínios específicos da funcionalidade: autonomia, trabalho, cognição, finanças, relações interpessoais e lazer. Cada item é pontuado usando uma escala *Likert* de 4 pontos para o grau de dificuldade: (0) nenhuma, (1) pouca, (2) bastante, (3) imensa, levando em consideração o intervalo dos últimos 15 dias. Os escores finais são a soma dos escores em cada item, podendo variar de 0 a 72, em que os escores mais altos indicam disfunção. Um manual semiestruturado é usado para assegurar uniformidade no entendimento da pontuação pelos avaliadores (58).

Dentro da perspectiva de neuroprogressão em TMGP, a escala FAST revelou-se um instrumento capaz não apenas de quantificar o grau de disfunção do indivíduo com transtorno em relação ao grupo CTR, como também de estratificar o grau de deterioro funcional no TB em 4 níveis de estadiamento clínico (Figura 11). Dessa maneira, é possível integrar uma avaliação clínica objetiva de funcionamento aos biomarcadores periféricos e de neuroimagem, separando grupos heterogêneos de indivíduos que possam se beneficiar de intervenções distintas (60,61).

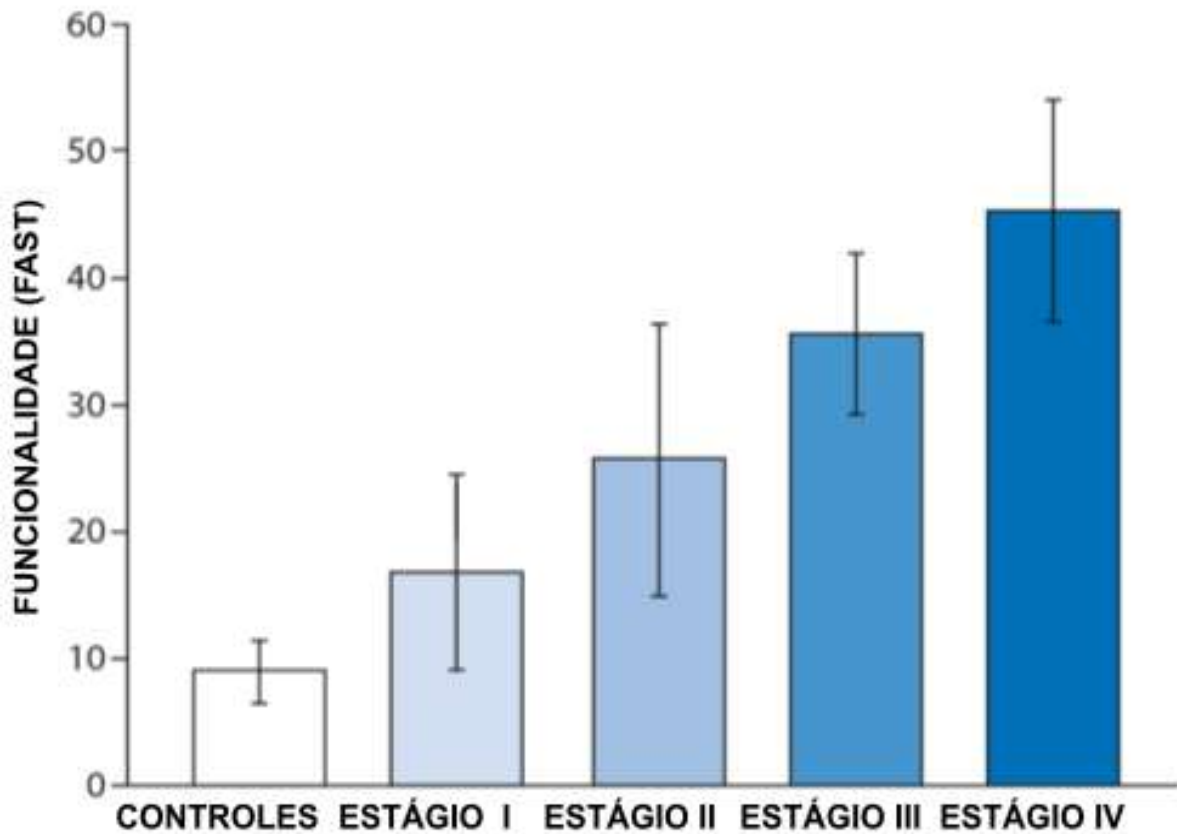


Figura 11. Traduzido e adaptado de: Rosa, 2014. Déficits funcionais progressivos medidos pela Escala Breve de Funcionamento (FAST) no transtorno bipolar por estadiamento (estágios I-IV) e em controles.

Dado o exposto, é legítima a hipótese de que o ganho de peso, enquanto condição pró-inflamatória crônica, poderia afetar a performance dos indivíduos. Na mesma linha, se o paciente sofrer de ambas as condições (TMGP e obesidade) potencializar-se-ia o dano neuroprogressivo (62,63).

Em relação aos desfechos funcionais da obesidade na população em geral, estudos consistentes sugerem que o aumento no peso corporal, ainda que moderado, pode estar associado a prejuízo funcional (64,65). De forma similar, entre pacientes com TB, o aumento do IMC também é associado a pior performance em desfechos funcionais (66,67). Já na SZ, o aumento de IMC foi, na verdade, repetidas vezes descrito em associação com melhora da funcionalidade quando seguindo a introdução de antipsicóticos (vinculados a ganho de peso) em pacientes recém diagnosticados (68-72). Em indivíduos em tratamento crônico, a literatura é escassa e inconclusiva (73,74).

2.5 INTERVENÇÕES PERSONALIZADAS

Apesar de reconhecidamente apresentarem maior morbidade e redução na expectativa de vida em função da prevalência aumentada de comorbidades físicas, indivíduos com TMGP enfrentam baixo acesso e qualidade precária dos serviços de saúde (7,75). Mesmo para fatores relativamente fáceis de medir, como obesidade e pressão arterial, são sub-reconhecidos e subtratados tanto por clínicos quanto por psiquiatras (76-79). Taxas de não-tratamento variam de 30,2% para diabetes, 62,4% para hipertensão e até 88,0% para dislipidemia (80).

Prevenção e monitoramento são a base estratégia proposta pela Organização Mundial da Saúde para mudar essa realidade, definindo recomendações de intervenções personalizadas para informar políticas públicas e profissionais de saúde de como se podem melhorar as condições de saúde física de indivíduos com TMGP para que, em relação à mortalidade precoce, ninguém seja “deixado para trás” (75).

As recomendações preconizadas devem ser implementadas usando uma abordagem integrada e centrada na pessoa, em quatro níveis: (1) rastreio e detecção precoce de comorbidades físicas, (2) aconselhamento sobre fatores de risco comportamentais, (3) avaliação e manejo do risco de doença cardiovascular e (4) manejo das comorbidades existentes. (81)

Para todos os indivíduos com TMGP que estão sob risco de desenvolver ou que já desenvolveram sobrepeso ou obesidade, devem ser consideradas as opções de promover mudanças no estilo de vida, com aconselhamento nutricional e promoção da prática de atividade física regular. Quando possível pelo julgamento clínico, recomenda-se priorizar medicações menos associadas a ganho de peso e alterações metabólicas, e na falha ou impossibilidade de implementação dessas recomendações, considerar o uso de metformina adjuntiva ao tratamento (Figura 12). Em indivíduos com TMGP com sobrepeso ou obesidade, intervenções focadas na redução do peso a níveis saudáveis resultaram em melhora da saúde e qualidade de vida (82-83).

As recomendações para populações que apresentam alterações cardiovasculares ou diabetes mellitus seguem a mesma estrutura, com a recomendação de rastreio frequente para identificação precoce, manejo não-

farmacológico preventivo e encaminhamento para intervenção precoce farmacológica quando identificada a comorbidade, com especial cuidado com as interações medicamentosas que podem ocorrer com o uso concomitante de outros tratamentos contínuos (75).

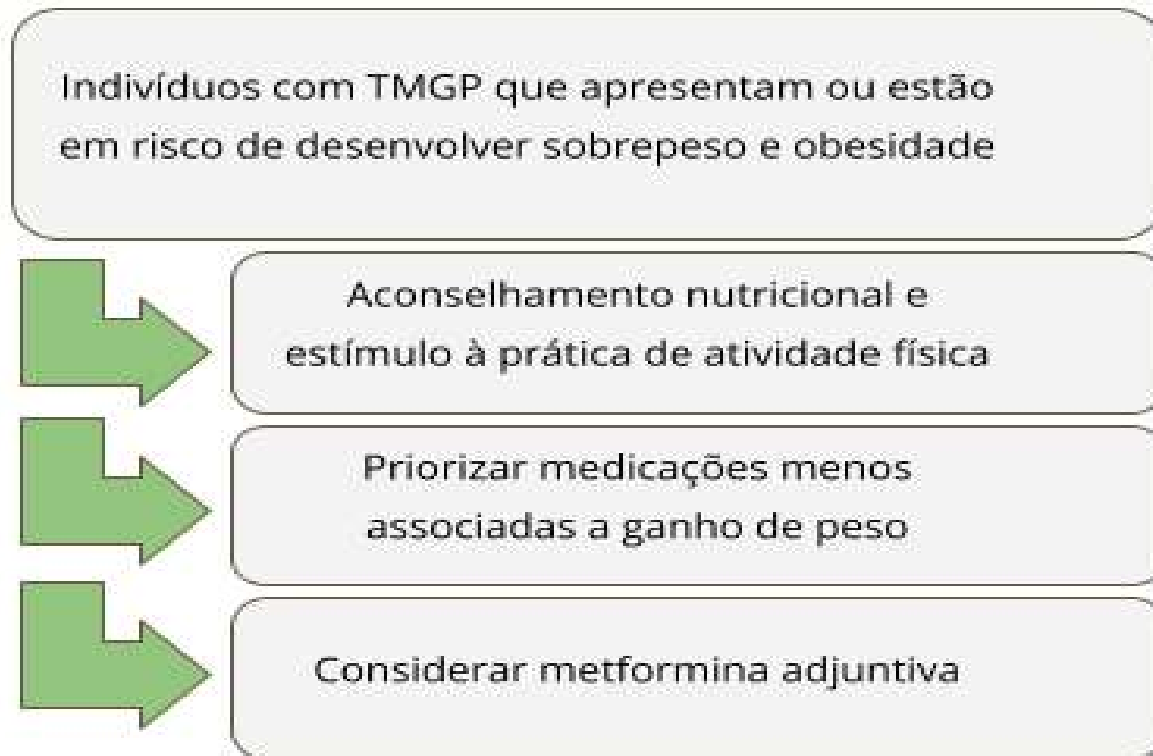


Figura 12. Traduzido e adaptado de: Gronholm, 2021. Intervenções baseadas em evidência preconizadas para o manejo de sobrepeso e obesidade em indivíduos com transtornos mentais graves e persistentes (TMGP).

Os anexos 1 e 2 desta tese consistem na tradução e adaptação de um algoritmo de rastreio e intervenção precoce em jovens com psicose, que sintetiza as recomendações da OMS para indivíduos com TMGP.

3. JUSTIFICATIVA

Encontra-se bem documentada na literatura científica a associação de obesidade com desfechos clínicos desfavoráveis no TB e SZ, incluindo a redução da expectativa de vida. Quanto aos desfechos psiquiátricos como gravidade dos sintomas e necessidade de internação, estão bem estabelecidos no TB, enquanto que são inconclusivos na SZ.

Para ambos os transtornos, o entendimento da fisiopatologia dessa alteração ainda está por ser mais bem elucidado. Esse dado é relevante não apenas para o entendimento neurológico de possíveis vias de dano a longo prazo nesses dois transtornos, mas também porque corrobora a importância de intervenções preventivas em nível primário e secundário, tanto para melhora nos desfechos psiquiátricos quanto na redução da mortalidade e aumento da qualidade e expectativa de vida nesta população.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar a obesidade em uma amostra heterogênea composta por pacientes com TB, SZ e CTR sem doença psiquiátrica, explorando a associação do IMC com desfechos de funcionalidade, integridade da substância branca e status inflamatório.

4.2 Objetivos Específicos

- a) Revisitar e sintetizar as evidências de pesquisa translacional da evolução da funcionalidade na SZ, compilando os marcadores inflamatórios e achados de neuroimagem que sustentam o modelo neurodesenvolvimental e de neuroprogressão. (Artigo #1)
- b) Investigar a associação entre a integridade da substância branca, IMC e inflamação em indivíduos com TB e CTR. (Artigo #2)
- c) Investigar a associação entre o IMC e funcionalidade diária em indivíduos com SZ e CTR. (Artigo #3)

5. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Os resultados apresentados nesta tese são fruto de três projetos de pesquisa devidamente submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob os números 15-0282, 11-0144 e 10-0348. Foram seguidos os princípios de boas práticas clínicas e de ética em pesquisa com seres humanos, de acordo com a Declaração de Helsinki.

Todas as participações foram voluntárias. Os procedimentos relacionados ao estudo só foram realizados após a assinatura no termo de consentimento informado, realizada seguindo a descrição completa do estudo, dos possíveis riscos envolvidos e de tempo hábil para sanar quaisquer dúvidas dos participantes.

6. ARTIGO 1

Publicado no Brazilian Journal of Psychiatry. Fator de Impacto (2020): 3.00

Reckziegel R, Czepielewski LS, Hasse-Sousa M, et al. Heterogeneous trajectories in schizophrenia: insights from neurodevelopment and neuroprogression models. *Braz J Psychiatry*. 2022;44(1):74-80. doi:[10.1590/1516-4446-2020-1670](https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1670)

Versão do Manuscrito Aceita:

Heterogeneous trajectories in schizophrenia: insights of neurodevelopment and neuroprogression models

Special Article

Authors: Ramiro Reckziegel¹, Leticia Sanguinetti Czepielewski^{1,2}, Mathias Hasse-Sousa¹, Dayane Santos Martins¹, Maria Julia Silva de Britto¹, Clara de Oliveira Lapa¹, Alexandre Willi Schwartzhaupt¹, Clarissa Severino Gama¹.

Affiliations:

- 1) Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 2) Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Departamento de Psicologia do Desenvolvimento e da Personalidade, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Corresponding Author:

Clarissa Severino Gama

E-mail: cgama@hcpa.edu.br

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/CPE, Laboratório de Psiquiatria Molecular

Avenida Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre-RS, Brazil.

Phone +55 51 3359 8845/ FAX +55 51 3359 8846

Running title: Heterogeneous trajectories in schizophrenia

Abstract: The notion that schizophrenia (SZ) is a neuroprogressive disorder lies in a clinical perception of cumulative impairments over time, endorsed by neuroimaging and biomarkers research. Nevertheless, increasing evidence has indicated that SZ first emerges as a neurodevelopmental disorder that could follow various pathways, some of them neuroprogressive. The objective of this review is to revisit basic research focusing on cognitive processes and neuroimaging findings as candidate central keys to understanding the intricate connections between neurodevelopment and neuroprogression in SZ. The complete panorama pictures schizophrenia as a neurodevelopmental disorder, possibly associated with an additional burden over the course of the disease throughout pathological accelerated aging. Finally, cognitive heterogeneity may explain the different trajectories followed by each patient.

Keywords: schizophrenia, cognition, aging, neurodevelopment, neuroprogression

Introduction

Decades of extensive research have shed some light on one of the most challenging clinical conditions in psychiatry: schizophrenia (SZ) ¹⁻⁴. A better understanding of the biological process of the inflammatory response and oxidative stress in individuals living with the disorder endorsed accelerated aging models in a neuroprogressive course³. However, the existence of different trajectories of the disorder associated with premorbid alterations resulted in a critical turnabout in SZ's neuroscience, with an escalating emphasis on a neurodevelopmental perspective ^{1,2}.

Although this might sound conflicting at first glance, cumulative evidence has supported the notion that SZ first emerges as a neurodevelopmental disorder that could eventually follow a neuroprogressive course ⁵. Ultimately, neurodevelopment is suggested to act as one of the most important variables to predict outcomes associated with preserved functioning despite the illness ⁶. We believe that cognitive processes and neuroimaging findings may be keys to understanding the intricate connections between neurodevelopment and neuroprogression in SZ ^{7,8}.

Therefore, in this review, we summarize current knowledge of SZ's neurobiology and cognition, revisiting neuroimaging and peripheral biomarkers research. We aim to discuss the role of neurodevelopment and neuroprogression models in SZ as distinct trajectories, each associated with particular outcomes. Finally,

we discuss the applicability of the concept of heterogeneous trajectories to the development of personalized interventions.

Disease Outcomes and Health Burden

With an estimated prevalence of about 1% of the population, SZ remains one of the top ten causes of health burden in the world ⁹. Even before the diagnosis, the functionality could be impaired. People who develop SZ tend to show slight cognitive, social, and motor deficits early in childhood, in the premorbid phase ^{7,10}. This is followed in adolescence and early adulthood by anxiety, depressive symptoms and social withdrawal, and then the emergence of prodromal symptoms leading to the first episode of psychosis (FEP) ⁵. Clinically, it is logical to assume that, at least in part, there is a neurodevelopment component related with premorbid and prodromal presentation and early deficits. However, it is difficult to unravel its magnitude ⁵.

After the FEP, positive symptoms have a course marked by relapses and remissions. Available treatments (antipsychotic medications) are effective against positive symptoms, although some patients can still present long term residual manifestations ⁷. Negative and cognitive symptoms tend to be chronic and with poor response to current treatment options ⁵, resulting in devastating deficits in social and occupational functioning ¹⁰. As much as 30 to 50% of individuals with the disorder follow a progressive course with cumulative residual symptoms, suggesting that there may be a neuroprogressive component in addition to the neurodevelopmental one ^{3,10}. Unraveling the pathogenesis of the disorder is crucial to design more appropriate and effective treatment strategies ^{11,12}.

Further, offering better treatment might be a matter of life and death: if compared to the general population, individuals with SZ have the life expectancy reduced by 15 to 20 years ¹³⁻¹⁶, and the relative risk (RR) of all causes of death in SZ is 2.54, which is significantly higher than in the mood and anxiety disorders ¹⁷. The reasons for the higher mortality in those patients can be related to late diagnosis and insufficient treatment of somatic diseases, detrimental side effects of antipsychotics, and unhealthy lifestyle (smoking, poor diet, excessive alcohol consumption, and sedentarism), besides suicidal and accidental risks ^{1,16}.

Vulnerability and Somatic Response to Stress

There is growing evidence about the biological underpinnings of increased physical morbidity and early mortality seen in SZ. Biomarkers are the objective measures of these biological processes, thereby having the potential to be used for diagnostic, prognostic, and therapeutic response assessments¹⁸. No matter how diverse and complex are the changes observed in individuals diagnosed with SZ¹⁹, there is consistent evidence of dysfunctions in the immune system²⁰ and changes in oxidative stress²¹. Such immune alterations were reported from the FEP²² to chronic populations²³.

There are also findings of early inflammatory unbalance even preceding FEP, while associated with impaired functioning in individuals with ultrahigh risk of developing psychosis²⁴. Indeed, long before the diagnosis, known risk factors for SZ may influence neurodevelopment and result in vulnerability to psychosis later in life, such as pre and perinatal (infection, placental pathology, low birth weight), and premorbid exposure to stress (urban environment, childhood trauma, ethnic minority, migrant status)². For instance, transcriptome and methylome studies in schizophrenia point towards alterations in immune system related genes, pathways and cells involved in neurodevelopment and neural functioning²⁵. Although heterogeneous, immune-related genes alterations could lead to candidates for diagnostic biomarkers, at least for a subset of patients²⁶.

The continuous pro-inflammatory state in individuals with SZ appears to be the result of a genetic vulnerability and somatic response to stress, described in the vulnerability-stress-inflammation model of SZ²⁷. The pattern of serum oxidative stress and inflammatory cytokines appears to be similar among patients early after the diagnosis and late in the course of illness, supporting the notion of an early degenerative component preceding the illness onset in SZ²⁸. This low inflammatory status level is a constant neurotoxic insult that possibly accelerates the biological aging of individuals with SZ estimated by telomere length^{29,30} (Figure 1). Telomeres are structures at the ends of chromosomes crucial to preserving DNA information and being consumed at each cell division. When they reach a minimum size, the cells enter in senescence or apoptosis. Therefore, the telomere length can be understood as a “biological clock” related to the cell’s and the organism’s life spans. It indicates the

speed of biological aging³¹ and the body's ability to absorb damage over time³². Such process is consistent with a comprehensive meta-analysis that showed that telomere length is slightly decreased in SZ compared to controls³³. Although the length of telomeres is an inherited trait, it can be influenced by epigenetics, environment³⁴, inflammation, and oxidative stress^{35,36}.

Moreover, telomere shortage in individuals with SZ was associated with illness duration, memory deficits, reduced gray matter, and increased chemokine levels, suggesting that, at least to some extent, the cognitive impairment in SZ is the result of pathological accelerated aging in a neuroprogressive way³⁰. In summary, biomarkers research unravels an early neurodevelopmental trajectory leading to increased vulnerability to stress that follows neuroprogressive courses with unbalanced inflammatory response^{27,30}.

Neuroimaging Insights

Beyond blood measurements, neuroimaging findings could also act as candidate biomarkers. Although not sufficiently specific yet to be of diagnostic value, substantive evidence of brain structural, functional, and neurochemical alterations in SZ corroborates both neurodevelopmental and neurodegenerative models of this illness³⁷.

A comprehensive meta-analysis with more than 18,000 individuals demonstrated a reduction in brain volumes compared with controls, both globally (total volumes) and specifically in several cortical and subcortical structures. Curiously, findings were similar in patients that have never used antipsychotics³⁸. Optimized treatment with antipsychotic medication appears to reduce such processes with a neuroprotective effect⁴, although there is also evidence of decrease in gray matter with chronic antipsychotic exposure³⁹.

Brain change is most severe during the early stages of the illness and are not homogeneously distributed among patients⁴⁰. The greater effect sizes were total gray matter and cortical gray matter volumes reduction, and lateral ventricles enlargement³⁸. The subcortical structures analysis shows that individuals with SZ had smaller hippocampus, amygdala, thalamus, accumbens⁴¹, while caudate, putamen, and pallidum were increased in volume compared to healthy controls^{41,42}. Moreover,

individuals with SZ can have a brain age eight times older, reinforcing reinforces the hypothesis of accelerated aging⁴³. The evolution of progressive brain loss over time is highly variable among patients, and more pronounced shortly after onset and with the acceleration rate slowing down to almost zero in five years⁴⁴.

There is also evidence of functional change in neural networks in individuals with SZ⁴⁵. The ENIGMA consortium efforts of compiling data showed that global structural connectivity is significantly compromised in patients compared with healthy controls, and that such alterations are associated with impaired cognitive ability⁴⁶. Nevertheless, it is unclear if such alterations are the markers of a compromised neurodevelopment or cumulative damage of neuroprogression.

There are subtle differences among the reductions in brain volume if we consider the intellectual and cognitive performances. Although SZ patients with current cognitive impairment might show reduction in gray matter volume, only those with lower estimated premorbid crystallized intelligence quotient (IQ) may have diminished total intracranial volume (ICV). Those with intact estimated premorbid IQ, even when presenting with cumulative cognitive deficits after the diagnosis, do not differ in ICV from controls⁴⁷. This suggests that abnormal neurodevelopment is associated with brain hypoplasia, while neuroprogression would lead to localized atrophy in gray matter volume consistent with later cerebral dysmaturation⁴⁸.

In typical development, ICV and whole-brain volumes (WBV) increase between early childhood and early adolescence. ICV then remains relatively stable across the life course, while WBV starts to reduce during adulthood. Thus, changes in ICV vs. WBV relative to ICV can be thought of as neurodevelopmental and neurodegenerative impairment indexes, respectively⁴⁹.

Cognitive Trajectories

Individuals with SZ can present global and heterogeneous impairments in several cognitive domains^{50,51}. These changes appear similar to those of other severe mental illnesses such as bipolar disorder, but with a greater extent and severity^{52,53}. A consistent aspect of the literature is that most cognitive impairments seem to have their origin during neurodevelopment, that is, in the process of the acquisition of the skills and not in the loss of it. Therefore, heterogeneity could result from different

impacts that occurred during the development of the individual with SZ⁵⁴. A possible marker of this change in development would be intellectual functioning, which may also be reduced in these patients^{55,56}.

General cognition is impaired in individuals who later develop SZ even before the FEP⁵⁷⁻⁵⁹, with consistent IQ deficits^{60,61}. Previous studies have established an increase in the risk of SZ onset of around 3.8% per 1-point decrease in IQ from national samples⁵⁵ and meta-analysis⁶². Further, the risk of developing SZ was strongly related to the deviation in school performance based on family cognitive aptitude and not to the cognitive performance itself⁶³, indicating environmental impacts to neurodevelopment. Specific cognitive functions are also impaired before psychosis onset, such as executive functioning, attention, memory, and processing speed^{60,64}. Processing speed seems to be a particularly crucial function, as it has been implicated as a central component of cognition in SZ⁶⁵ that possibly mediates other cognitive functions such as executive functioning⁶⁶.

Another domain widely studied in SZ due to its relationship with functional outcomes is the verbal episodic memory, which may be considered an endophenotype for SZ^{67,68}. This ability is potentially vulnerable to aging and is responsible for storing facts and events, having a crucial role in different aspects of everyday life, such as study, work, independent living, and interpersonal relationships^{68,69}. Verbal episodic memory is impaired in SZ, early following the diagnosis and worsening with time⁵³. This progression pattern in deficits is corroborated by neuroimaging and biomarker studies that show signs of accelerated aging associated with such impairment^{30,47,70}. Notwithstanding this progressive course of memory deficits, a more comprehensive assessment of cognition in SZ appears to be already moderately impaired long before diagnosis, supporting the neurodevelopmental model of the disorder⁴³. Overall, as these results are reported even in drug-naive individuals⁷¹, the association between neurodevelopment, cognition, and their role in psychosocial functioning in SZ are virtually undeniable⁶⁹.

A classic discussion has taken place over the years on whether cognitive deficits in SZ are stable during the illness or progressively worsen over time. Overall, studies tend to favor the former rather than the latter^{64,72}. For instance, the performance by individuals early in the course of SZ on the MATRICS Consensus

Cognitive Battery (MCCB) is similar to those with a chronic course of illness ⁷³. No progressive course was found among SZ when looking at subjects with exceptionally long duration of untreated psychosis as chronic sample with no treatment effect ⁷⁴. Likewise, a 10-year follow up study since onset observed a stable course of cognitive functioning over time ⁷⁵. On the other hand, longitudinal studies had also found some evidence of cognitive decline after onset ⁶⁰, even when individuals with SZ were already impaired at baseline. Further findings show that over half of individuals with SZ display a difference of 10 points or more between estimated premorbid and current IQ ^{76,77}. However, the course of cognitive changes is still controversial in the literature, mainly due to the heterogeneity of their presentations ⁷⁸.

Indeed, different cognitive profiles in SZ have been established ⁷⁹, even among individuals with high premorbid intellectual functioning ⁶⁵. A recent systematic review showed that the results vary widely concerning cognitive subtypes, ranging from 3 to 5 clusters with different profiles. The most consistent findings point to 3 clusters (Figure 2): 1) cognitively globally impaired, 2) intermediate impairment, and 3) a subtype close to normal, with few impairments and a more preserved cognitive profile ⁸⁰. A similar classification was observed in a large sample of individuals with SZ (n=534) based on estimated premorbid IQ. Nearly half of the sample (44%) presented a decline from premorbid cognitive functioning, followed by preserved intellectual functioning (29%) and compromised group (26%) ⁸¹. Thus, cognitive heterogeneity seems to be an essential aspect of SZ, with crucial markers during development that might explain these individuals' different trajectories.

Functional Outcomes

Individuals with SZ have been consistently reported to experience impairment in everyday functioning, and lower quality of life, including difficulties in cognitive, social and real-world activities ^{82,83}. Functioning reflects the objective perspective of health and health-related domains, while the quality of life is an individual's perceptions of these domains ⁸⁴. Even though SZ is known to have its onset during adolescence or young adulthood, social functioning changes appear even earlier, long before the first episode ¹⁰.

A couple of decades ago, associations with social adjustment in young children many years before SZ's onset were reported. A higher incidence of poor premorbid social adjustment in childhood was associated with an increased risk of developing SZ⁸⁵. Furthermore, at that time, one of the first studies that compared social functioning in childhood and adolescence of patients with SZ, bipolar disorder, and healthy subjects found that both patient groups exhibited functional deterioration in adolescence. The study results established a clear association between poor social functioning in childhood and adult psychosis, as well as significant differences in premorbid social ability and school functioning between patients with SZ and healthy controls. Individuals with SZ were found to have social impairments from a young age, experiencing significant deterioration during adolescence, while also showing poor school adjustment, even when differences between groups in premorbid IQ were taken into account⁸⁶. Since then, the neurodevelopmental aspect of SZ has been well researched and established, being found to have an important role in predicting functional outcomes, and making it possible to suggest that poor social adjustment in childhood and adolescence can be seen as an early manifestation of vulnerability to adult psychotic illnesses.

Thinking forward to disease's onset, the premorbid impairments can later be affected by the severity of symptoms, disease course, and medication side effects. Both negative and positive symptoms of SZ are long-lasting throughout the illness course and are associated with the diagnosis since the time of the first episode, negatively impacting cognitive and social functioning, along with side effects of some antipsychotics^{82,87}. More specifically, cognitive deficits and negative symptoms have been established as stable over time and have a persistent impact in patients' functional outcomes⁸⁸. It appears that as the disease progresses, patients' functional outcomes are even more related to neurocognitive deficits than before onset^{89,90}.

Literature from the past decades has already demonstrated a connection between cognition and everyday functioning, with cognitive deficits being relevant determinants of impairments in most functional domains^{91,92}. For example, verbal memory impairments are reported to impact in real-world functioning of the patient. At the same time, the speed of processing correlates with several measures of functioning, including daily life activities, occupational functioning, and independent

living status⁹³. Additionally, impairment in social cognition is shown to largely mediate the effects of neurocognition on the functional outcome⁹⁴. Longitudinal studies have explored long-term data to assess the disease's neuroprogression regarding the association between cognition and functioning. In a Norwegian longitudinal study of FEP, the relationship between neurocognition, remission, and recovery was assessed with multiple follow-up points (baseline, 6 months after, and subsequently once a year for 10 years). It was found that attention/vigilance and working memory scores at baseline significantly predicted social functioning outcomes since adapting to social settings requires flexibility and the ability to process and maintain a large amount of information, skills to which these cognitive domains are essential. Also, attention and vigilance were related to role functioning (activities of daily living, performance in school, at work or managing a home) at follow-up, demonstrating the crucial role of attention in daily problem solving and skill acquisition, as well as its progress throughout the illness⁸⁹.

Personalized Interventions

These characteristics of neurodevelopment and neuroprogression of SZ and the relationships between them are being explored, studied, and evaluated continuously to search for the best possible treatment for the patients who live with the disease. According to Beck et al.⁹⁵, a higher functioning level was achieved by some patients with SZ when they were motivated to engage in meaningful, enjoyable, and social activities. Furthermore, another study has found that exercise showed beneficial effects on clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depressive symptoms in patients with SZ⁹⁶. Therefore, the goals of current treatments should be to facilitate recovery by improving the functioning of patients past remission of psychotic symptoms, which brings to light the importance of focusing on the patient's subjective well-being, quality of life, real-world adaptation, and addressing motivation and beliefs, as well as social functioning, including independent living skills, and capacity to work or study^{97,98}.

Individuals with SZ, even those with moderate disabilities, maintain the ability to learn⁵³. A recent systematic review reported that an increased cognitive reserve, which is the ability to maintain skills developed throughout life, could be a protective factor in SZ and decrease the severity of symptoms related to better functional

outcomes⁹⁹. To that end, cognition in SZ should not be viewed as a “lost cause” but a potential target for clinicians to encourage rehabilitation and remediation techniques as promissory treatment for psychiatric patients¹⁰⁰.

Such interventions tailored for a specific cluster of patients could only be properly tested if we recognize the concept of different trajectories in SZ⁷⁸. Further research on this field would help to consolidate the concept and test targeted interventions for each trajectory. This idea is in consonance with stratified psychiatry or personalized medicine, looking for the best treatment possible for each patient rather than average treatment response¹⁰¹. Nonetheless, there is not enough evidence to date to endorse particular interventions according to cognitive trajectory.

Conclusion

In conclusion, it is suggested that SZ is a neurodevelopmental disorder that leads to early impairments. However, there is also an additional burden over the years of disorder that could lead to accelerated aging. The different possible influences could explain the heterogeneity that individuals could suffer in their development and aging processes. These differences would lead to distinct trajectories of the disorder.

The present review aimed to contribute to a better understanding of SZ’s pathophysiology, considering biological and cognitive variables. We hope that the proper comprehension of such variables could make it possible to develop individualized treatments and more effective interventions for each patient.

Acknowledgements

This study was supported by grants from CNPq (153081/2018-0), FAPERGS (PRONEM 11/2057-2) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE:15-0282). These agencies had no role in the interpretation of the data, or in writing the manuscript.

Disclosure

The authors have no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

References

1. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* [Internet]. 2010;468(7321):187–93. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature09552>
2. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012/04/10. 2012 Dec;17(12):1228–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22488257>
3. Müller N. Neuroprogression in Schizophrenia and Psychotic Disorders: The Possible Role of Inflammation. In: *Modern Trends in Psychiatry* [Internet]. 2017. p. 1–9. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000470802>
4. Chen AT, Nasrallah HA. Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophr Res* [Internet]. 2019;208:1–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996419301343>
5. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2010 Jan;52(1):21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20174514>
6. Weinberger DR. Future of Days Past: Neurodevelopment and Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2017 Oct 21;43(6):1164–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx118>
7. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2013/12/06. 2014 May 10;383(9929):1677–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315522>
8. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014/05/27. 2014 Jul;40(4):721–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24870447>
9. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2012 Dec 15;380(9859):2129–43. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61680-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61680-8)
10. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul 2;388(10039):86–97. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
11. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2016;15(7):485–515. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
12. Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr*. 2014 Dec;19 Suppl 1:37-38,53.
13. Lumme S, Pirkola S, Manderbacka K, Keskimäki I. Excess Mortality in Patients with Severe Mental Disorders in 1996-2010 in Finland. *PLoS One* [Internet]. 2016 Mar 24;11(3):e0152223. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152223>
14. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2014 Mar 28;10(1):425–48. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
15. Chang C-K, Hayes RD, Perera G, Broadbent MTM, Fernandes AC, Lee WE, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*. 2011;6(5):e19590.

16. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One*. 2013;8(1):e55176.
17. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2015 Apr;72(4):334–41.
18. Ma J, Yan L, Guo T, Yang S, Ni D, Liu Y, et al. A pilot study of biomarkers of oxidative stress in serum and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2020 Feb;284:112757.
19. Goff DC, Romero K, Paul J, Mercedes Perez-Rodriguez M, Crandall D, Potkin SG. Biomarkers for drug development in early psychosis: Current issues and promising directions. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2016 Jun;26(6):923–37.
20. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct;70(7):663–71.
21. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013 Sep;74(6):400–9.
22. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Rodríguez-Quiroga A, Arango C. Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Jun;20(6):435–44.
23. Boll KM, Noto C, Bonifácio KL, Bortolasci CC, Gadelha A, Bressan RA, et al. Oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2017 Jul;253:43–8.
24. Berger M, Lavoie S, McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen H-P, et al. Relationship between allostatic load and clinical outcomes in youth at ultra-high risk for psychosis in the NEURAPRO study. *Schizophr Res*. 2018 Oct;
25. van Mierlo HC, Schot A, Boks MPM, de Witte LD. The association between schizophrenia and the immune system: Review of the evidence from unbiased “omic-studies”. *Schizophr Res*. 2020 Mar;217:114–23.
26. Trossbach S V, Hecher L, Schafflick D, Deenen R, Popa O, Lautwein T, et al. Dysregulation of a specific immune-related network of genes biologically defines a subset of schizophrenia. *Transl Psychiatry [Internet]*. 2019;9(1):156. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0486-6>
27. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci [Internet]*. 2015 Oct 21;9:372. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26539073>
28. Pedrini M, Massuda R, Fries GR, de Bittencourt Pasquali MA, Schnorr CE, Moreira JCF, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *J Psychiatr Res*. 2012 Jun;46(6):819–24.
29. Nguyen TT, Eyler LT, Jeste D V. Systemic Biomarkers of Accelerated Aging in Schizophrenia: A Critical Review and Future Directions. *Schizophr Bull*. 2018 Feb;44(2):398–408.
30. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, Grun LK, Barbe-Tuana FM, Teixeira AL, et al. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated With Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. *Schizophr Bull*. 2018 Jan;44(1):158–67.
31. Reynolds CF. Telomere Attrition: A Window Into Common Mental Disorders and Cellular Aging. *Am J Psychiatry [Internet]*. 2016 Jun 1;173(6):556–8. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020164>
32. Boonekamp JJ, Simons MJP, Hemerik L, Verhulst S. Telomere length behaves as biomarker of somatic redundancy rather than biological age. *Aging Cell*

- [Internet]. 2013;12(2):330—332. Available from: <https://doi.org/10.1111/accel.12050>
33. Polho GB, De-Paula VJ, Cardillo G, dos Santos B, Kerr DS. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2015 Jul;165(2–3):195–200.
 34. Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH, Penninx BW, Révész D, Verhoeven JE, et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug;55:333–64.
 35. Baylis D, Ntani G, Edwards MH, Syddall HE, Bartlett DB, Dennison EM, et al. Inflammation, telomere length, and grip strength: a 10-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int*. 2014 Jul;95(1):54–63.
 36. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*. 2002 Jul;27(7):339–44.
 37. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020 Feb;30(1):73–83.
 38. Haijma S V, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013 Sep;39(5):1129–38.
 39. Ho B-C, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Feb;68(2):128–37.
 40. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho B-C. Progressive Brain Change in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011;70(7):672–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322311005464>
 41. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. 2016 Apr;21(4):547–53.
 42. Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, et al. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016;21(10):1460–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/mp.2015.209>
 43. Shahab S, Mulsant BH, Levesque ML, Calarco N, Nazeri A, Wheeler AL, et al. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019;44(5):898–906. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0298-z>
 44. Schnack HG, van Haren NEM, Nieuwenhuis M, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn RS. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am J Psychiatry*. 2016 Jun;173(6):607–16.
 45. Kambeitz J, Kambeitz-Ilanovic L, Cabral C, Dwyer DB, Calhoun VD, van den Heuvel MP, et al. Aberrant Functional Whole-Brain Network Architecture in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016 Jul;42 Suppl 1(Suppl 1):S13-21.
 46. Holleran L, Kelly S, Alloza C, Agartz I, Andreassen OA, Arango C, et al. The Relationship Between White Matter Microstructure and General Cognitive Ability in Patients With Schizophrenia and Healthy Participants in the ENIGMA Consortium. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2020 Mar 26;177(6):537–47. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030225>
 47. Czepielewski LS, Wang L, Gama CS, Barch DM. The Relationship of Intellectual Functioning and Cognitive Performance to Brain Structure in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017 Mar;43(2):355–64.

48. Woodward ND, Heckers S. Brain Structure in Neuropsychologically Defined Subgroups of Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Schizophr Bull.* 2015 Nov;41(6):1349–59.
49. Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, et al. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology.* 2000 Sep;216(3):672–82.
50. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry.* 2012 Jun;12:64.
51. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim [Internet].* 2015;1(1):15067. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
52. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:3111–25.
53. Czepielewski LS, Massuda R, Goi P, Sulzbach-Vianna M, Reckziegel R, Costanzi M, et al. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: a new perspective. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Feb;25(2):169–75.
54. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. Vol. 45, *Psychological medicine.* England; 2015. p. 1–9.
55. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. IQ and schizophrenia in a Swedish national sample: their causal relationship and the interaction of IQ with genetic risk. *Am J Psychiatry.* 2015 Mar;172(3):259–65.
56. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2008 May;165(5):579–87.
57. Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychol Med.* 2018 Feb;48(3):392–403.
58. Lee SJ, Kim KR, Lee SY, An SK. Impaired Social and Role Function in Ultra-High Risk for Psychosis and First-Episode Schizophrenia: Its Relations with Negative Symptoms. *Psychiatry Investig.* 2017 Mar;14(2):186–92.
59. Anda L, Brønneck KK, Johannessen JO, Joa I, Kroken RA, Johnsen E, et al. Cognitive Profile in Ultra High Risk for Psychosis and Schizophrenia: A Comparison Using Coordinated Norms. *Front psychiatry [Internet].* 2019 Oct 1;10:695. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632305>
60. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RSE, Fisher HL, Harrington H, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry.* 2014 Jan;171(1):91–101.
61. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med [Internet].* 2011/09/06. 2012;42(4):743–55. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/metaanalyses-of-cognitive-and-motor-function-in-youth-aged-16-years-and-younger-who-subsequently-develop-schizophrenia/0CBBFA4C796A735B8E4E893C43920D0C>
62. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Nov;132(2–3):220–7.
63. Kendler KS, Ohlsson H, Mezuk B, Sundquist JO, Sundquist K. Observed Cognitive Performance and Deviation From Familial Cognitive Aptitude at Age 16 Years and Ages 18 to 20 Years and Risk for Schizophrenia and Bipolar Illness in a Swedish National Sample. *JAMA psychiatry.* 2016 May;73(5):465–71.
64. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev [Internet].* 2018/10/20. 2018 Dec;28(4):509–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343458>

65. Bechi M, Spangaro M, Agostoni G, Bosinelli F, Buonocore M, Bianchi L, et al. Intellectual and cognitive profiles in patients affected by schizophrenia. *J Neuropsychol*. 2019 Sep;13(3):589–602.
66. Thuaire F, Rondepierre F, Vallet GT, Jalenques I, Izaute M. Executive deficits in schizophrenia: mediation by processing speed and its relationships with aging. *Psychol Med [Internet]*. 2020/08/25. 2020;1–9.
67. Massuda R, Bücker J, Czepielewski LS, Narvaez JC, Pedrini M, Santos BT, et al. Verbal memory impairment in healthy siblings of patients with schizophrenia. *Schizophr Res [Internet]*. 2013;150(2):580–2. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996413004556>
68. Luperdi SC, Tabarés-Seisdedos R, Livianos L, Vieta E, Cuesta MJ, Balanzá-Martínez V. Neurocognitive endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review of longitudinal family studies. *Schizophr Res*. 2019 Aug;210:21–9.
69. Oschwald J, Guye S, Liem F, Rast P, Willis S, Röcke C, et al. Brain structure and cognitive ability in healthy aging: a review on longitudinal correlated change. *Rev Neurosci*. 2019 Dec;31(1):1–57.
70. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, da Rosa ED, de Lucena D, Macêdo D, et al. Telomere length in subjects with schizophrenia, their unaffected siblings and healthy controls: Evidence of accelerated aging. *Schizophr Res*. 2016 Jul;174(1–3):39–42.
71. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Sep;158(1–3):156–62.
72. Woodward ND. The course of neuropsychological impairment and brain structure abnormalities in psychotic disorders. *Neurosci Res*. 2016 Jan;102:39–46.
73. McCleery A, Ventura J, Kern RS, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, Green MF, et al. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophr Res*. 2014 Aug;157(1–3):33–9.
74. Solís-Vivanco R, Rangel-Hassey F, León-Ortiz P, Mondragón-Maya A, Reyes-Madrigal F, de la Fuente-Sandoval C. Cognitive Impairment in Never-Medicated Individuals on the Schizophrenia Spectrum. *JAMA psychiatry*. 2020 May;77(5):543–5.
75. Rund BR, Barder HE, Evensen J, Haahr U, ten Velden Hegelstad W, Joa I, et al. Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophr Bull*. 2016 Jan;42(1):87–95.
76. Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, et al. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci [Internet]*. 2017 May 1;71(5):294–300. Available from: <https://doi.org/10.1111/pcn.12474>
77. Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. *Arch Gen Psychiatry [Internet]*. 2000 Sep 1;57(9):907–13. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907>
78. Shmukler AB, Gurovich IY, Agius M, Zaytseva Y. Long-term trajectories of cognitive deficits in schizophrenia: A critical overview. *Eur Psychiatry [Internet]*. 2015;30(8):1002–10. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933815001510>
79. Bosia M, Bechi M, Bosinelli F, Politi E, Buonocore M, Spangaro M, et al. From cognitive and clinical substrates to functional profiles: Disentangling heterogeneity in schizophrenia. *Psychiatry Res [Internet]*. 2019;271:446–53. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178118312885>

80. Green MJ, Girshkin L, Kremerskothen K, Watkeys O, Quidé Y. A Systematic Review of Studies Reporting Data-Driven Cognitive Subtypes across the Psychosis Spectrum. *Neuropsychol Rev*. 2019 Dec;
81. Wells R, Swaminathan V, Sundram S, Weinberg D, Bruggemann J, Jacomb I, et al. The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: cognitive, symptom, and functional outcomes. *npj Schizophr* [Internet]. 2015;1(1):15043. Available from: <https://doi.org/10.1038/npjrschz.2015.43>
82. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull*. 2000;26(1):119–36.
83. Saarni SI, Viertiö S, Perälä J, Koskinen S, Lönnqvist J, Suvisaari J. Quality of life of people with schizophrenia, bipolar disorder and other psychotic disorders. *Br J Psychiatry*. 2010 Nov;197(5):386–94.
84. Cieza A, Stucki G. The International Classification of Functioning Disability and Health: its development process and content validity. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008 Sep;44(3):303–13.
85. Malmberg A, Lewis G, David A, Allebeck P. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998 Apr;172:305–8.
86. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry*. 1997 Nov;154(11):1544–50.
87. Kaneko K. Negative Symptoms and Cognitive Impairments in Schizophrenia: Two Key Symptoms Negatively Influencing Social Functioning. *Yonago Acta Med* [Internet]. 2018 Jun 18;61(2):91–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946215>
88. Green MF, Helleman G, Horan WP, Lee J, Wynn JK. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Dec;69(12):1216–24.
89. Torgalsbøen A-K, Mohn C, Rishovd Rund B. Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014 Apr;216(1):1–5.
90. Rund BR. The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scand J Psychol*. 2018 Feb;59(1):49–58.
91. Matza LS, Buchanan R, Purdon S, Brewster-Jordan J, Zhao Y, Revicki DA. Measuring changes in functional status among patients with schizophrenia: the link with cognitive impairment. *Schizophr Bull* [Internet]. 2006/07/07. 2006 Oct;32(4):666–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829550>
92. Reichenberg A, Feo C, Prestia D, Bowie CR, Patterson TL, Harvey PD. The Course and Correlates of Everyday Functioning in Schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* [Internet]. 2014 Mar 1;1(1):e47–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25045625>
93. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull*. 2007 Sep;133(5):833–58.
94. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(213):11–37.
95. Beck AT, Himelstein R, Bredemeier K, Silverstein SM, Grant P. What accounts for poor functioning in people with schizophrenia: a re-evaluation of the contributions of neurocognitive v. attitudinal and motivational factors. *Psychol Med*. 2018 Dec;48(16):2776–85.
96. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016 May;42(3):588–99.

97. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*. 2011 May;168(5):472–85.
98. Best MW, Bowie CR. A review of cognitive remediation approaches for schizophrenia: from top-down to bottom-up, brain training to psychotherapy. *Expert Rev Neurother*. 2017 Jul;17(7):713–23.
99. Herrero P, Contador I, Stern Y, Fernández-Calvo B, Sánchez A, Ramos F. Influence of cognitive reserve in schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2020;108:149–59.
100. Green MF. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016 Feb;77 Suppl 2:8–11.
101. Joyce DW, Kehagia AA, Tracy DK, Proctor J, Shergill SS. Realising stratified psychiatry using multidimensional signatures and trajectories. *J Transl Med* [Internet]. 2017;15(1):15.

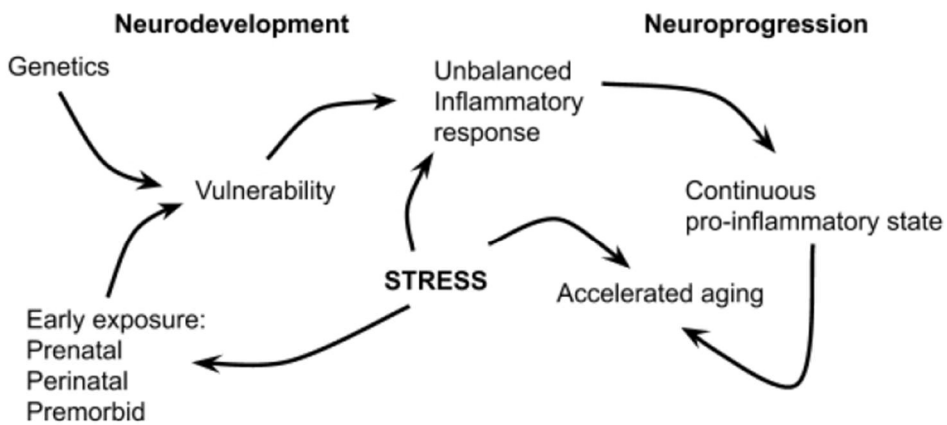


Figure 1. Accelerated aging as a result of a chronic unbalanced inflammatory response to stress.

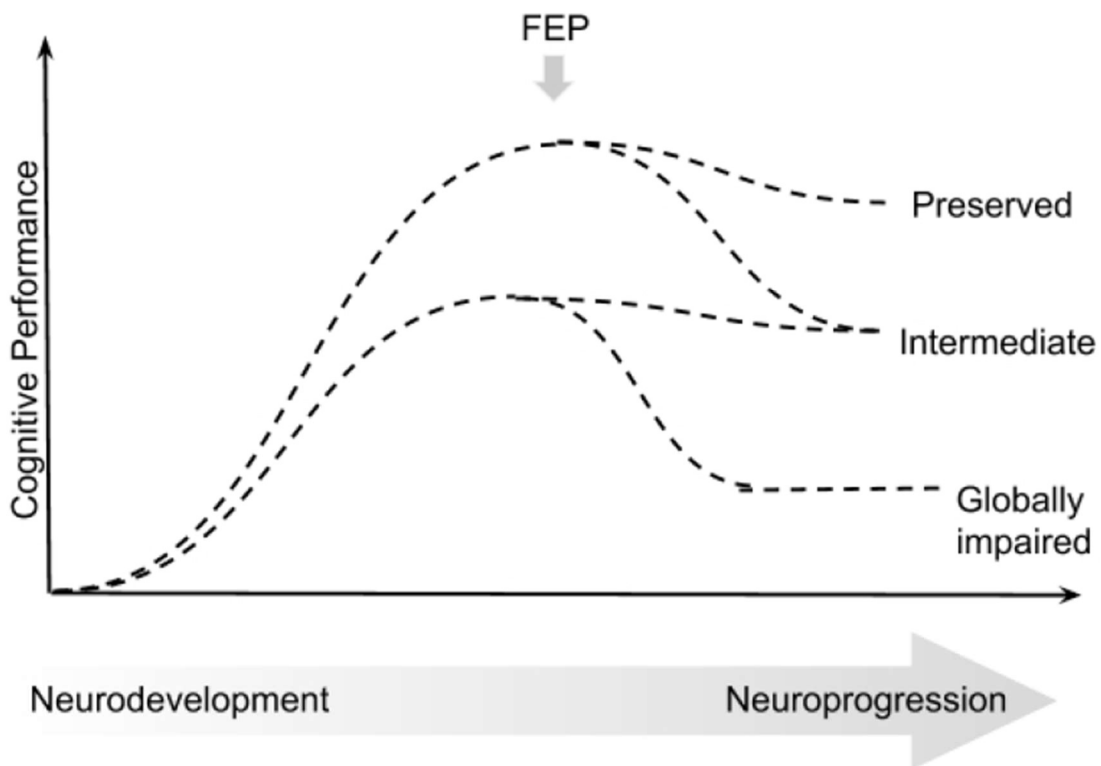


Figure 2. Heterogeneous cognitive trajectories in schizophrenia.
FEP: first episode of psychosis

7. ARTIGO 2

Publicado na Trends in Psychiatry and Psychotherapy. Fator de Impacto (2021): 1.50

Reckziegel R, Rabelo-da-Ponte FD, Feiten JG, et al. Bipolar disorder: an association of body mass index and cingulate gyrus fractional anisotropy not mediated by systemic inflammation [published online ahead of print, 2021 May 4]. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021. doi:[10.47626/2237-6089-2020-0132](https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0132)

Versão do Manuscrito Aceita:

Bipolar disorder: an association of body mass index and cingulate gyrus fractional anisotropy not mediated by systemic inflammation

Short Title: BMI and cingulate FA in euthymic bipolar patients

Authors: Ramiro Reckziegel^a; Francisco Diego Rabelo-da-Ponte^a, Jacson Gabriel Feiten^a; Isadora Bosini Remus^a; Pedro Domingues Goi^a; Miréia Fortes Vianna-Sulzbach^a; Raffael Massuda^b; Danielle Macedo^c, David de Lucena^c; Letícia Sanguinetti Czepielewski^a; Clarissa Severino Gama^a.

a) Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Ramiro Barcelos, 2350, CEP: 90035-903, Porto Alegre-RS, Brazil.

b) Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Paraná. XV de Novembro, 1299 CEP: 80060-000, Curitiba - PR, Brazil.

c) Laboratory of Translational Psychiatry and Neuropharmacology, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará. Coronel Nunes de Melo, 1000 CEP: 60430-27 Fortaleza - CE, Brazil.

Corresponding author

Ramiro Reckziegel

E-mail: rreckziegel@hcpa.edu.br

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/CPE, Laboratório de Psiquiatria Molecular

Avenida Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre-RS, Brazil.

Phone +55 51 3359 8845/ FAX +55 51 3359 8846

This work was supported by The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (443526/2014-1, 470326/2011-5, 304443/2014-0 and 153081/2018-0); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - FAPERGS (PRONEM 11/2057-2) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE:15-0282, FIPE:11-0144 and FIPE:10-0348). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance code 001. The funding sources had no role in the design, execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results of this study. All the authors have no conflicts of interest to disclose.

Word count: 1906

Date of the last literature review: March 28th, 2021

ABSTRACT

Objective: To investigate body mass index (BMI) associations with white matter fractional anisotropy (FA) and C-reactive protein (CRP) in individuals with bipolar disorder (BD) during euthymia in comparison with a control group of healthy subjects(CTR).

Methods: The sample consisted of 101 individuals (BD n=35 and CTR n=66). Regions of interest (ROI) were defined through machine learning approach. For each ROI, a regression model tested the association of FA and BMI controlling for covariates. Peripheral levels of CRP were dosed, correlated with BMI and included in a mediational analysis.

Results: BMI predicted FA of the right cingulate gyrus in BD ($\text{AdjR}^2=.312$ $F_{(3)}=5.537$ $p=.004$; $\beta=-.340$ $p=.034$), while in CTR, there was no association. There was an interaction effect of BMI and BD diagnosis ($F_{(5)}=3.5857$ $p=.012$; $F_{\text{change}}=.227$ $\text{AdjR}^2=.093$; $\beta=-1.093$, $p=.048$). Furthermore, there was a positive correlation between BMI and CRP in both groups ($\text{AdjR}^2=.170$ $F_{(3)}=7.337$ $p<.001$; $\beta=.364$ $p=.001$), but it did not act as a mediator of the effect on the FA.

Conclusion: Higher BMI is associated with right cingulate microstructure in BD, but not in CTR, and this effect could not be explained by an inflammatory mediation only.

Keywords: bipolar disorder, obesity, white matter, diffusion tensor imaging

Manuscript Text

Introduction

Obesity is disquietingly common among individuals living with bipolar disorder (BD).^{1,2} Higher body mass index (BMI) is not only associated with increased cardiovascular risk,³ but also associated with illness severity, worse global functioning status and cognitive impairment,^{4,5} possibly through damage to neural substrates.⁶ Compromised white matter (WM) integrity estimated by fiber fractional anisotropy (FA) could be a candidate pathway for such deficits.^{7,8}

The association of BMI and FA has been previously explored in the context of mood episodes in BD.^{9,10} During depression, BMI associates with structural connectivity in cortico-limbic networks.⁹ Following the first episode of mania, the main findings are disruptions in right parietal, temporal and occipital regions of overweight and obese patients.¹⁰ To our knowledge, there are no studies in euthymic patients. Although less expressive, alterations during euthymia seem to reflect long-term and possibly irreversible structural damage and act as more stable markers in BD.¹¹

Although the association of BMI and WM microstructure have been previously described,^{9,10} the neurobiological pathway linking the conditions remains unclear. The authors discussed a possible inflammatory process, but no inflammatory marker was effectively dosed.^{9,10} C-Reactive Protein (CRP) is a sensitive marker of peripheral inflammation that has been extensively reported in obesity.¹² Also, it has already been associated with WM microstructural damage in severe mental illness,¹³ so a promising candidate to test the hypothesis of an inflammatory damage in obese bipolar patients.

We hypothesize obese individuals with BD in a euthymic phase present WM microstructural damage related to BMI, as a possible consequence of an unbalanced allostatic and pro-inflammatory profile.⁴ Therefore, this is a proof-of-concept study that aims to: 1) investigate BMI associations with FA in individuals with BD during euthymia in comparison with a control group of healthy individuals (CTR), and 2) test if a possible association is mediated by inflammation measured by CRP.

Material and Methods

This is a cross-sectional observational study that includes 101 subjects, 35 BD and 66 CTR. To be included in the study, all participants needed to be adults (age > 18 years) at the time of enrollment and sign an informed consent. The project was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, Project ID 10-0348), according to the Declaration of Helsinki.

BD patients diagnosed with type I BD receiving outpatient psychiatric care in HCPA were eligible for entering the study if euthymic. A trained psychiatrist confirmed the diagnosis by structured clinical interview for DSM-IV (SCID), and euthymia was defined as Hamilton Rating Scale for Depression¹⁴ and Young Mania Rating Scale¹⁵ scores less than 7. Recruitment of CTR followed the same logistics among companions of individuals attending outpatient care of another medical specialty in the HCPA or community volunteers from the same socioeconomic background of cases. For each CTR, the psychiatrist performed a clinical interview to rule out personal or first-degree relatives' history of mental illness.

For both groups, the following exclusion criteria were applied: 1) age > 70 years; 2) pregnancy; 3) substance abuse or addiction (other than smoking); 3) endocrine or cardiovascular disease requiring medical attention or treatment adjustment; 4) rheumatological, neurological, autoimmune, infectious or chronic inflammatory diseases; 5) immunosuppressive therapy; and 6) any Magnetic Resonance Imaging (MRI) scan contraindication.

Weight and height were obtained for each individual to calculate BMI (weight/height²; kg/m²). The same instruments (scale and height ruler) were used for all participants, with light clothes but no shoes. A trained technician collected five milliliters of blood by venipuncture from each subject. High sensitivity CRP was measured using a latex particle-enhanced immunoturbidimetric assay following the manufacturer's instructions (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN).

MRI images were acquired by a Philips Achieva 1.5T (Bethesda/Netherlands, 2009) with a dedicated 8 channel headcoil. The diffusion weighted MRI images were acquired using single-shot spin-echo echo-planar imaging (SE-EPI) sequence: TR/TE/Flip, angle (10000 ms/124 ms/90); b-value of 0 and 1000 s/mm² with 15 directions; voxel sizes: 2×2×3mm³ (high resolution). A trained researcher was responsible for processing and verifying all the volumetric segmentation through Freesurfer image analysis suite v.5.1.0, (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). TRACULA, a toolbox package within Freesurfer, segmented major WM tracts in an automated way.¹⁶

T-test for independent samples assessed group differences in age, BMI and years of education, and chi-square test was applied for sex and smoking status. Continuous variables are described as mean and standard deviation and categorical variables as percentage unless otherwise specified. Lithium use, age and sex were included as covariates in all subsequent analyses because they are intimately related with brain microstructure.¹⁷ The Kolmogorov-Smirnov test checked the parametric distribution of the variables, including the residues of the regressions. Because serum levels CRP were not normally distributed, we used the parametric distribution of logarithmic-transformed data for all analysis of this variable.

To avoid multiple comparisons problem, we applied a feature selection algorithm titled least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) to select the most important regions of interest (ROI), using leaving-one-out cross validation (LOOCV). Afterwards, we ran Linear Regression Models of BMI main effect on ROI FA included by the LASSO, and then a mediation analysis by CRP serum levels. The statistical program IBM SPSS Statistics 18.0 was used for compiling and statistical analysis of the data in the regression models, while statistical software R version 3.6.1 and the package caret version 6.0 was used to the feature selection algorithm.

Results

The sample groups did not differ in age, smoking status and years of education, as summarized at Table 1. As expected, the average BMI was greater among patients with BD. Nineteen (54%) of the individuals with BD were taking lithium. Other medication in use by patients included valproate and atypical antipsychotics.

The LASSO feature selection model consisted of 4 variables: sex (male as reference), left corticospinal tract FA, right cingulate gyrus endings FA and forceps major of the corpus callosum FA with coefficients -0.5 , 0.16 , -0.08 , -0.06 , respectively. The area under the curve was 0.62 , sensitivity 0.63 , specificity 0.62 , balanced accuracy 0.63 .

Each of the tracts that were identified in the LASSO model were considered ROI for further analysis and were entered into linear regression models. BMI and left corticospinal tract FA were positively associated in the overall sample (BD + CTR), controlled for covariates ($\text{AdjR}^2=.319$ $F_{(4)}=10.841$ $p<.001$; $\beta=.247$ $t=2.460$ $p=.016$).

In the right cingulate gyrus, BMI showed a trend but did not reach statistical significance to predict the FA of the overall sample ($\text{AdjR}^2=.139$ $F_{(4)}=4.396$ $p=.003$; $\beta=-.209$ $t=-1.855$ $p=.067$). There was an interaction effect of BMI and diagnostic group ($F_{(5)}=3.5857$ $p=.012$; F change $=.227$; $\text{AdjR}^2=.093$; BMI*Group effect: $t=-2.011$, $\beta = -1.093$, $p = .048$). This effect was not mediated by inflammation measured by CRP, since the direct effect of BMI*Group on right cingulate gyrus ($c' = -.0009$ $p=.0086$) was greater than the total effect counting the indirect effect of CRP ($c=-.0008$ $p=.0203$). In the BD subgroup analysis, BMI showed a negative correlation ($\text{AdjR}^2=.312$ $F_{(3)}=5.537$ $p=.004$; $\beta=-.340$ $t=-2.235$ $p=.034$), while in CTR there was no association (Figure 1).

The forceps major of the corpus callosum showed no significant correlation with BMI of the sample ($\text{AdjR}^2=.088$ $F_{(4)}=3.015$ $p=.023$; $\beta=.118$ $t=1.014$ $p=.313$).

In the overall sample, BMI was strongly correlated with higher levels of CRP ($\text{AdjR}^2=.170$ $F_{(3)}=7.337$ $p<.001$; $\beta=.364$ $t=3.549$ $p=.001$). In the analysis by group, this effect was prominent and probably driven by CTR group ($\text{AdjR}^2=.268$ $F_{(3)} = 8.327$ $p < .001$; $\beta=.418$ $t=3.092$ $p=.003$). Among BD individuals, however, there was no significant correlation ($\text{AdjR}^2= -.003$ $F_{(3)}=.095$ $p = .422$; $\beta=.289$ $t=1.622$ $p=.116$).

Discussion

The results of this study point to an association between BMI and decreased FA in the right cingulate gyrus of individuals with BD, but not CTR. This association could indicate a WM microstructural damage in this region.¹⁸ Decreased cingulate FA is one of the most consistent findings in BD.^{18,19} The loss of integrity in this structure is highly deleterious considering its central role of connection in the limbic system.¹⁸ Its posterior portion subserves an integrative network of cognitive tasks, top-down attentional control, visual processing and memory systems for recognition,²⁰ while the anterior portion is fundamental for the processing of executive functions related to emotional and visceromotor stimuli.²¹ The cingulum indeed links together regions critical for these processes, including the cingulate cortex, the ventral visual stream and the hippocampal complex.²⁰ In sum, decreased FA in association fibers such as the cingulate gyrus provide evidence of WM dysconnectivity in BD¹⁷, and our findings suggest that it may be associated with BMI.

Accelerated aging of the WM, especially in limbic communication structures, could be the pathway underlying such microstructural damage associated with BMI in BD, but with uncertain etiology.⁷ Chronic inflammatory status is a good candidate for the neuroimmunological abnormalities that occur in severe psychiatric disorders⁸ and could mediate the deleterious effect of BMI in WM.^{9,10} In our study, higher BMI was indeed correlated with increased pro-inflammatory cytokines in our population measured by CRP, but this correlation was not seen in BD but only among CTR.

Different from what we expected, the right cingulate fibers decrease in FA in BD was not mediated by CRP. This suggests that a metabolic process other than inflammation may be playing a role in the structures we studied, conferring microstructural damage or protection related to changes in BMI. Cholesterol, triglycerides and glucose levels also had been correlated with FA structures in BD.⁹ Insulin resistance has a prominent role in obese BD, modulating white matter abnormalities and synaptic plasticity alongside inflammatory dysfunction and oxidative stress.⁴ Furthermore, adipose tissue hormonal secretion, and behavioral challenges such as food intake and exercise balance had been consistently reported among obese BD patients^{2,3} and could be mediating WM microstructural damage.⁶

A possible explanation for the lack of mediation effect of CRP in the FA of cingulate fibers is that our BD sample was out of episode during the assessment, when inflammation may decrease.^{8,11} Our hypothesis was that even in recovery obese patients present higher inflammatory status, which was not confirmed.

We also find a positive association of BMI and the left corticospinal tract among BD and CTR. Contrarily to right cingulate fibers, corticospinal tracts in BD are reported to have higher FA than the general population.²² Higher FA in this essentially motor tract could perpetuate deficits in motor inhibition,¹⁷ which in turn can contribute to behavioral features observed in obese BD as they struggle with inhibition of exaggerated physical and emotional responses.²³

There are important limitations to address in the present study. The lack of association of BMI in CTR should be interpreted with caution, because of limited variability of BMI among CTR. Compromised WM had been described in larger obese non-psychiatric populations.⁷ The cross-sectional design of this study allows no inferences about causality, and this limitation cannot be adequately mitigated without a longitudinal follow-up. Sample size was modest, which limited the possibility to include more covariates and perform sensitivity analyses. Also, patients were in continuous use of medications that might influence the integrity of the neural bundles,²⁴ such as anticonvulsants and antipsychotics, that we could not control for because of the small sample size. Nonetheless, we were able to control for lithium use.

In summary, we found that BMI was associated with WM microstructure of euthymic bipolar patients. Such results reinforce the hypothesis that there are convergent pathways between BD and systemic alterations associated with obesity, contributing to the understanding of both conditions and their bilateral relations. Furthermore, our findings do not corroborate an inflammatory pathophysiology to this association, and future efforts in this field may include the endocrine profile beyond inflammatory markers.

Acknowledgements

All the authors have no conflicts of interest to disclose. This work was supported by The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (443526/2014-1, 470326/2011-5, 304443/2014-0 and 153081/2018-0); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - FAPERGS (PRONEM 11/2057-2) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE:15-0282, FIPE:11-0144 and FIPE:10-0348). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance code 001. The funding sources had no role in the design, execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results of this study.

References

- 1) Czepielewski L, Daruy Filho L, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2013;35:88-93.
- 2) Zhao Z, Okusaga OO, Quevedo J, Soares JC, Teixeira AL. The potential association between obesity and bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;202:120-3.
- 3) Magalhães PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, Deckersbach T, Weisinger D, Dodds S et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:303–308
- 4) Brietzke E, Kapczinski FP, Grassi-Oliveira R, Grande I, Vieta E, McIntyre RS. Insulin dysfunction and allostatic load in bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother*. 2011;1017–1028.
- 5) Calkin C, van de Velde C, Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Hajek T, et al. Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2009;11:650-656.
- 6) Bora E, McIntyre RS, Ozerdem A. Neurocognitive and neuroimaging correlates of obesity and components of metabolic syndrome in bipolar disorder: a systematic review. *Psychol Med*. 2019;49:738-749.
- 7) Kullmann S, Schweizer F, Veit R, Fritsche A, Preissl H. Compromised white matter integrity in obesity. *Obes Rev*. 2015;16:273-81.
- 8) Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 2013;10: 43.
- 9) Mazza E, Poletti S, Bollettini I, Locatelli C, Falini A, Colombo C et al. Body mass index associates with white matter microstructure in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2017;19:116-127.
- 10) Kuswanto CN, Sum MY, Yang GL, Nowinski WL, McIntyre RS, Sim K. Increased body mass index makes an impact on brain white-matter integrity in adults with remitted first-episode mania. *Psychol Med*. 2014 Feb;44(3):533-41

- 11) Favre P, Polosan M, Pichat C, Bougerol T, Baciú M. Cerebral Correlates of Abnormal Emotion Conflict Processing in Euthymic Bipolar Patients: A Functional MRI Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134961.
- 12) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999 Dec 8;282(22):2131-5
- 13) Frodl T, Amico F. Is there an association between peripheral immune markers and structural/functional neuroimaging findings? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:295-303.
- 14) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- 15) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-435
- 16) Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, Stevens A, Zollei L, Augustinack J, et al. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform*. 2011;5:23.
- 17) Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010 May;117(5):639-54.
- 18) Duarte JA, de Araújo e Silva JQ, Goldani AA, Massuda R, Gama CS. Neurobiological underpinnings of bipolar disorder focusing on findings of diffusion tensor imaging: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2016;38:167-75.
- 19) Favre P, Pauling M, Stout J, Hozer F, Sarrazin S, Abé C et al. Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44:2285-2293. Erratum in: *Neuropsychopharmacology*. 2019.
- 20) Rudrauf D, Mehta S, Grabowski TJ. Disconnection's renaissance takes shape: formal incorporation in group-level lesion studies. *Cortex* 2008;44:1084–1096.
- 21) Axer H, Beck S, Axer M, Schuchardt F, Heepe J, Flücken A et al. Microstructural Analysis of Human White Matter Architecture Using Polarized Light Imaging: Views from Neuroanatomy. *Front Neuroinform*. 2011;5:28.
- 22) Mahon K, Wu J, Malhotra AK, Burdick KE, DeRosse P, Ardekani BA, et al. A voxel-based diffusion tensor imaging study of white matter in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009 May;34(6):1590-600.
- 23) Soares JC, Young AH (2007) *Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications*, 2nd edn
- 24) Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. 2012;14:375-410.

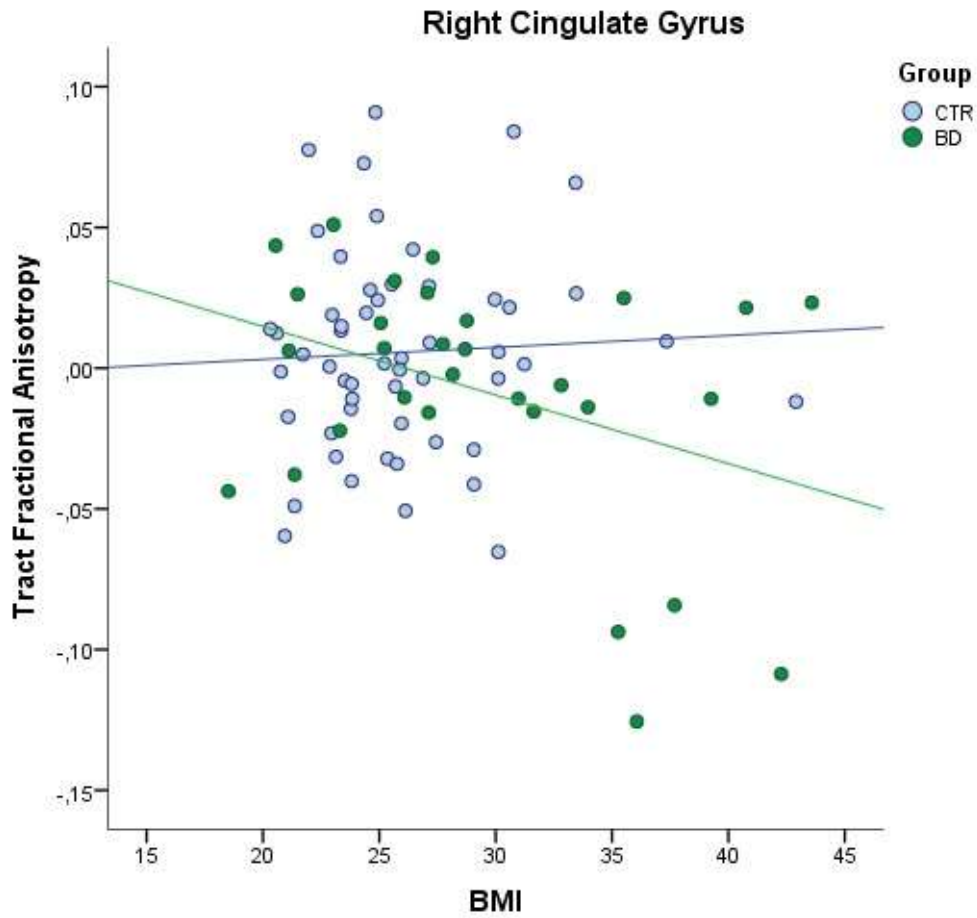


Figure 1. Regression analysis of BMI and FA of the right cingulate fibers across groups
 Values shown are corrected for age and sex.
 BD: Bipolar Disorder patients, CTR: control group.
 BMI: body mass index (kg/m²) FA: Fractional Anisotropy

Table 1. Sociodemographic data of the sample across groups

	Individuals with bipolar disorder (N=35)	Unaffected controls (N=66)	Group comparisons
Age ^a Mean (SD)	42.35 (15.05)	37.58 (14.05)	$t_{(100)} = -1.57$ $p = .119$
Sex ^b M/F n (%)	11 (31) / 24 (69)	38 (58) / 28 (42)	$\chi^2_{(1)} = 6.26$ $p = .012^*$
Smoking Status ^b n (%)	8 (23)	8 (12)	$\chi^2_{(1)} = 1.70$ $p = .192$
Education years ^a Mean (SD)	9.94 (3.02)	10.88 (3.52)	$t_{(100)} = 1.31$ $p = .193$
BMI ^a kg/m ² Mean (SD)	29.70 (6.55)	25.54 (4.24)	$t_{(48.57)} = -3.34$ $p = .002^*$
Obese individuals ^b n (%)	14 (40)	11 (16)	$\chi^2_{(1)} = 6.26$ $p = .012^*$
YMRS Median (IR)	.50 (3.00)	-	-
HAM-D Median (IR)	2.0 (5.00)	-	-
Lithium users n (%)	19 (54)	-	-
Valproate users n (%)	15 (42)	-	-
Atypical antipsychotic users n (%)	22 (63)	-	-

M, Male; F, Female; SD, standard deviation; IR, Interquartile Range; BMI, body mass index, YMRS, Young Mania Rating Scale; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale.

8. ARTIGO 3

Submetido ao Journal of Psychiatric Research. Fator de Impacto: 4.075

Manuscript Number: JPSYSCHIATRRES-S-22-00500

Psychosocial functioning impairment, aging and obesity in individuals with and without schizophrenia

Authors: Ramiro Reckziegel^{a,b}; Jeferson Ferraz Goularte^{a,b}, Isadora Bosini Remus^a; Clara de Oliveira Lapa^{a,b}; Mathias Hasse-Sousa^{a,b}, Dayane dos Santos Martins^{a,b}; Letícia Sanguinetti Czepielewski^{a,c}, Clarissa Severino Gama^{a,b}

- a. Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, Zip Code: 90035-903, Porto Alegre, Brazil;
- b. Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar. Zip Code: 90035-003, Porto Alegre, Brazil;
- c. Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Departamento de Psicologia do Desenvolvimento e da Personalidade, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Ramiro Barcelos, 2600 – Térreo. Zip Code:90035-003, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author

Clarissa Severino Gama

E-mail: cgama@hcpa.edu.br

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/CPE, Laboratório de Psiquiatria Molecular

Avenida Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre-RS, Brazil.

Phone +55 51 3359 8845/ FAX +55 51 3359 8846

Abstract

Early weight gain following the diagnosis of schizophrenia (SCZ) has been associated with improved daily functioning. Conversely, in the general population and in other psychiatric conditions such as bipolar disorder, increased body mass index (BMI) has been associated with worse functioning. The data of this association in chronic individuals with SCZ is still scarce. Our objective was to evaluate the association between BMI and psychosocial functioning in chronic outpatients with SCZ and in healthy individuals. The sample consisted of a total of 600 individuals, 312 patients with schizophrenia (SCZ) and 288 individuals with no personal or family history of severe mental illness (CTR). All underwent weight, height and psychosocial functioning score (FAST) assessment. Linear regression models tested the association between FAST as dependent variable and BMI as independent variable, controlling for age, sex, use of clozapine and years of illness. In the CTR group, the highest BMI could predict a worse result in FAST, explaining about 22% of the variation found (Model: $\text{AdjR}^2 = .225$ $F_{(3,284)} = 28.79$ $p < .001$; BMI main effect: $\beta = .509$ $t = 9.240$ $p < .001$). In the SCZ group, there was no statistically significant association. Our findings corroborate the perception that increased BMI is associated with worse functioning status in the general population. In chronic SCZ, whatsoever, there is no association. These results suggest that patients with a higher BMI could be more adherent and responsive to the prescribed psychopharmacological treatment, with better control of psychiatric symptoms, being able to compensate for the possible impairment of functionality due to increased body weight.

Key-words: obesity, daily functioning, psychosocial performance, chronic schizophrenia, healthy population

Introduction

The prevalence of obesity among people living with schizophrenia (SCZ) is twice as high as the general population (Dickerson et al., 2006). The putative causes are numerous: premorbid genetic vulnerabilities, psychosocial and socioeconomic risk factors, adverse effects of antipsychotics, higher intake of calories in the form of high-density food, and lower energy expenditure (Manu et al., 2015). The major concern is because obesity itself and related disorders such as adult-onset diabetes mellitus, dyslipidemia, and metabolic syndrome are unequivocal risk factors for cardiovascular disorders (Manu et al., 2015; Ayerbe et al., 2018), the cause of death of more than two thirds of patients with SCZ (Hennekens et al., 2005). In the same direction the life expectancy of individuals with SCZ is reduced by 15 to 20 years compared with the general population (Dickerson et al., 2006; Chang et al., 2011).

In addition to its physical health hazards, obesity damages psychological well-being and may compound the effects of mental illness (Pendlebury et al., 2007), being associated with non-adherence with pharmacological interventions, quality of life, and psychiatric readmissions (Manu et al., 2015). Indeed, consistent results suggests that even a moderate increase in body weight may be associated with a decrease in executive performances in the general population (Favieri et al., 2019; Sellaro and Colzato, 2017). In bipolar disorder, increased body mass index (BMI) is associated with worse performance in functional outcomes (Calkin et al., 2009; Bond et al., 2010; Bonnín et al., 2015). In SCZ, however, higher BMI has already been associated with improved functionality early in the course of illness (Meltzer et al., 2003; Ascher-Svanum et al., 2005; Kemp et al., 2013; Hui et al., 2015; Hermes et al., 2011). In chronic patients the literature is scarce and the relationship is still controversial (Salokangas et al., 2007; Kimhy et al., 2014).

As much as 30 to 50% of the people with SCZ follow a progressive course (Müller, 2017). Although the biology of chronification in SCZ is still open for debate (Müller, 2017; Reckziegel et al., 202) it has been consistently associated with a chronic inflammatory status shared with obesity (Shelton and Miller, 2010; Lopresti and Drummond, 2013). White fat tissue secrete adipocytokines (leptin, resistin, vistatin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α and chemokines) that lead to a chronic pro-inflammatory status (Shelton and Miller, 2010; Das, 2001; Gregor and Hotamisligil, 2011). Obesity is also associated with oxidative stress, demonstrated by elevations in lipid and protein peroxidation (Furukawa et al., 2004; Vincent et al., 2007). Potentially, suffering from both conditions may increase inflammatory pathways and lead to worsening treatment outcomes, relapse or treatment resistance (Lopresti and Drummond, 2013; Morris et al., 2019).

Therefore, our objective was to evaluate the association between BMI and psychosocial functioning in chronic outpatients with schizophrenia and in healthy individuals as a control group (CTR). We hypothesized that BMI would be associated with worse functioning status both in SCZ and CTR. As a secondary objective, we aim to investigate the effect of age and years of illness in functioning scores in a neuroprogressive perspective.

Methods

This is an observational cross-sectional study that includes a total of 600 individuals, 312 patients with schizophrenia (SCZ) and 288 individuals with no personal or family history of severe mental illness (CTR). To be included in the study, each participant needed to be an adult (age>18years) at the time of enrollment and sign an informed consent. The project was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, Project ID 15-0282) according to the Declaration of Helsinki.

Individuals diagnosed with schizophrenia, confirmed by structured clinical interview for DSM-IV (SCID), receiving outpatient psychiatric care in HCPA were eligible to SCZ group if they had stable doses of oral antipsychotic drugs for at least 12 months before enrollment. Recruitment of CTR followed the same logistics among companions of individuals attending outpatient care of another medical specialty in the HCPA or community volunteers from the same socioeconomic background of cases. For each CTR, a psychiatrist performed a clinical interview to rule out personal or first-degree relatives' history of mental illness.

For both groups, the following exclusion criteria were applied: 1) age > 70 years; 2) pregnancy; 3) substance abuse or addiction (other than smoking); 4) endocrine or cardiovascular disease requiring medical attention or treatment adjustment.

Sociodemographic, clinical and pharmacologic data were collected by using a structured interview and examining the patients' clinical records. BMI was calculated by dividing each participant's weight (in kilograms) by the square of the height (in meters). The same instruments (scale and height ruler) were used for all participants, barefooted and standing upright in light indoor clothing. BMI alone has been criticized as not sufficient to properly assess or manage the cardiometabolic risk associated with increased adiposity in adults (Ross et al., 2020), being suggested to be completed by waist circumference in populations with SCZ (Kato et al., 2005). Such measurements were obtained following the WHO protocol, at the midpoint between the lower border of the rib cage and the iliac crest (Ross et al., 2020).

Functional Status

Functioning was assessed using the Functioning Assessment Short Test (FAST), an instrument primarily developed to assess functional impairment in bipolar disorder (Rosa et al., 2007) and later structurally validated for SCZ (Zórtea et al., 2012). The Brazilian version of the FAST scale has 24 items to assess six specific domains of functioning: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships, and leisure time. Items are rated using a 4-point Likert scale, where (0) no difficulty, (1) mild difficulty, (2) moderate difficulty, and (3) severe difficulty in performing different tasks in the preceding 15 days. Final scores are the sum of the scores for individual items. They may range from 0 to 72 with high scores indicating greater disability. A semi-structured manual is used to ensure uniform understanding of item scoring (Cacilhas et al., 2009). The FAST has been validated for use in the Brazilian population, with good psychometric properties (validity, internal consistency, and interrater reliability) (Viertio et al., 2012). Although not exhaustive, FAST assesses the most relevant functioning domains and may, therefore, provide a reliable index of functioning. Its simplicity, availability and short duration also contribute to its popularity and applicability, in both clinical and research settings (Rosa et al., 2007).

Statistical analysis

We conducted t-test for independent samples to assess for group differences in continuous variables, while chi-square test was applied for categorical variables. Continuous variables are described as mean and standard deviation and categorical variables as percentage unless otherwise specified. Sex was included as covariate in all subsequent analyses because the male-female ratio was different across groups, and it is intimately related with BMI and waist circumference. We used the Kolmogorov-Smirnov test to check for variables' parametric distribution, including the residuals of the regressions.

First, we conduct a linear regression model of the whole sample (SCZ and CTR) considering FAST scores as the dependent variable and group (SCZ or CTR), BMI, and age as independent variables. Then we repeated this analysis including the group by BMI interaction. Subsequently, we ran separate analyses for each group, maintaining FAST scores as the dependent variable and BMI and age as independent variables. Analyses for the SCZ group also included years living with the illness and clozapine use, besides BMI and age. Finally, we explored the results by subdomains of the FAST scale, using each subscore as the dependent variable. All steps were repeated changing BMI values for waist circumference. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results

The sample groups differed in age and sex distribution, as summarized at **Table 1**. As expected, the average BMI and WC were greater among patients with SCZ. Two hundred six (66%) of the individuals with SCZ were taking clozapine. Other antipsychotics in use by the remaining patients ($n=106$) included haloperidol, risperidone, quetiapine and olanzapine.

FAST total scores were positively associated with BMI in the overall sample (Model: $\text{AdjR}^2=.693$ $F_{(4,594)}=274.71$ $p < .001$; BMI main effect: $\beta=.089$ $t=3.843$ $p < .001$). Group (SCZ or CTR) had the greater main effect in the model ($\beta=.838$ $t=33.70$ $p < .001$). The interaction analysis corroborated the impression that BMI association with FAST scores was dependent to the diagnostic group (Model: $\text{AdjR}^2=.696$ $F_{(5,593)}=339.331$ $p < .001$; $F_{\text{change}}=64.62$; BMI*Group interaction effect: $\beta=.327$ $t=2.375$, $p=.018$).

After stratified by each group (**Figure 1**), there was a positive association of higher BMI and worse FAST scores among CTR, explaining about 22% of the variation found (Model: $\text{AdjR}^2=.225$ $F_{(3,284)}=28.79$ $p < .001$; BMI main effect: $\beta=.509$ $t=9.240$ $p < .001$). Age also had a significant main effect in the model (Age main effect: $\beta=.174$ $t=3.118$ $p=.002$). Among SCZ, the model including BMI, age, sex, use of clozapine and years of illness was significant (Model: $\text{AdjR}^2=.040$ $F_{(3,306)}=6.602$ $p=.004$), but with no statistically significant main effect of BMI ($\beta=.074$ $t=1.323$ $p=.187$). Different from CTR, age was not associated with FAST scores among patients, but years of illness were ($\beta=.197$ $t=2.615$ $p=.009$).

The analyses by FAST subdomains are presented in the **Table 2**. BMI main effects were statistically significant for each one of the scale subdomains among CTR, but no

association was significant among SCZ. The results did not differ significantly when using waist circumference rather than BMI. These results are available as supplementary material.

Discussion

To the best of our knowledge, our study is the first to investigate whether BMI associates with daily functioning in chronic patients with schizophrenia with a control group for comparison. Our findings showed that functioning performance associated differently with clinical variables in SCZ and CTR, indicating that BMI is more important to predict functioning outcomes for CTR than SCZ.

In the model that included the whole sample, the diagnosis of SCZ was the most important factor associated with higher FAST scores, meaning that patients have much more difficulty than CTR in daily functioning tasks. This is consistently supported by the literature, particularly for chronic patients (Viertio et al., 2012). With smaller effect, but still reaching statistical significance, higher BMI contributed to worse functioning in the whole sample.

There is indeed growing evidence supporting that high BMI is associated with impaired functioning status (Favieri et al., 2019; Sellaro and Colzato, 2017). So the next step was to stratify the sample by diagnosis (SCZ and CTR) to investigate the specificity of associations in each group. Among CTR, BMI was undisputedly associated with worse functioning. Even not reaching criteria for a psychiatric disorder, obese CTR tended to have higher difficulty in daily activities than those with normal weight, consistent with a recent meta-analysis that found significant associations between higher BMI and poorer performance on measures of memory, attention and executive functioning among non-clinical individuals (Siervo et al., 2011). The underlying pathway is suggested to be a vicious circle through which excess weight contributes to poor health outcomes via inflammatory activity and changes in cognitive processes (Shields et al., 2021). In our sample, individuals with SCZ displayed significantly higher mean BMI and waist circumference than CTR, which is in consonance with published reports (Dickerson et al., 2006; Manu et al., 2015; Ayerbe et al., 2018; Hennekens et al., 2005). Interventions to reduce weight to healthy levels would result in both improved health and quality of life among patients with SCZ (Vancampfort et al., 2012; Soundy et al., 2015).

Also of note, age was independently associated with poorer functioning status in CTR in our sample. It is not surprising that when individuals become old, they may lose their abilities of performing tasks well and their functioning decreases (Harada et al., 2013). Furthermore, BMI differs across age, and it has been suggested that obesity may accelerate the cognitive aging process (Kirton and Dotson, 2016). Among individuals with SCZ, however, there was a positive association between higher FAST scores (i.e, dysfunction in daily activities) and years of illness rather than age. This finding is consistent with the idea of a neuroprogressive course in schizophrenia

(Reckziegel et al., 2022), with chronic unbalanced inflammatory response to stress leading to accelerated aging and functioning impairment (Müller, 2017). Growing evidence suggests that a process of pathological accelerated aging occurs in SZ, leading to early development of severe clinical diseases and worse morbimortality (Rebouças et al., 2021).

Contrary to what we expected, higher BMI did not associate with worse functioning in SCZ. A possible explanation for this is that the diagnosis of SCZ, as well as years living with it, had such a strong association with functioning status that it mitigated its association with other variables such as BMI. Moreover, our sample was under medication, and antipsychotic treatment does influence psychosocial function in a way that a higher dose strengthens patients' psychosocial functioning (Schaub et al., 2010). Patients with a higher BMI could be more adherent and responsive to the prescribed psychopharmacological treatment, with better control of psychiatric symptoms, being able to compensate for the possible impairment of functionality due to increased body weight.

Some limitations of the present study need to be pointed out. As the given design only permits a cross-sectional analysis, further studies need to have a closer look on how weight gain or reduction impacts on psychosocial functioning in the course of SCZ. Nevertheless, the respectable size of our sample is enough to show and discuss associations. As already mentioned in the methods, the use of BMI as a measure of obesity has been criticized because it is not an accurate indicator of regional fat distribution (Rothman, 2008; Nuttal, 2015). As waist circumference has been proposed to be a better predictor of cardiovascular risk factors in patients with SCZ (Kato et al., 2005), we decided to use both metrics in our study to reduce its individual limitations.

Interestingly enough, our study showed that increased BMI is associated with worse functioning status in the general population. It adds evidence to the growing notion that the dangers of obesity and the importance of weight loss in mental health prevention and treatment should be better recognized (Lopresti and Drummond, 2013). Although in chronic SCZ we found no association with functioning impairment, obesity is undisputedly associated with increased morbimortality and needs to be addressed by the health professionals taking care of this population.

References

- 1) Ascher-Svanum, H., Stensland, M. D., Kinon, B. J., Tollefson, G. D., 2005. Weight gain as a prognostic indicator of therapeutic improvement during acute treatment of schizophrenia with placebo or active antipsychotic. *J. Psychopharmacol.* 19(6 Suppl), 110–117. <https://doi.org/10.1177/0269881105058978>
- 2) Ayerbe, L., Forgnone, I., Addo, J., Sigüero, A., Gelati, S., Ayis, S., 2018. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 225, 665–670. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.002>
- 3) Bond, D. J., Kunz, M., Torres, I. J., Lam, R. W., Yatham, L. N., 2010. The association of weight gain with mood symptoms and functional outcomes following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar. Disord.* 12(6), 616–626. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00855.x>
- 4) Bonnín, C. M., Reinares, M., Hidalgo-Mazzei, D., Undurraga, J., Mur, M., Sáez, C., Nieto, E., Vázquez, G. H., Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Vieta, E., 2015. Predictors of functional outcome after a manic episode. *J. Affect. Disord.* 182, 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.043>
- 5) Cacilhas, A. A., Magalhães, P. V., Ceresér, K. M., Walz, J. C., Weyne, F., Rosa, A. R., Vieta, E., Kapczinski, F., 2009. Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value. Health.* 12(4), 624–627. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00481.x>
- 6) Calkin, C., van de Velde, C., Růzicková, M., Slaney, C., Garnham, J., Hajek, T., O'Donovan, C., Alda, M., 2009. Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder?. *Bipolar. Disord.* 11(6), 650–656. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00730.x>
- 7) Chang, C. K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T., Fernandes, A. C., Lee, W. E., Hotopf, M., Stewart, R., 2011. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PloS. One.* 6(5), e19590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019590>
- 8) Das U. N., 2001. Is obesity an inflammatory condition?. *Nutrition.* 17(11-12), 953–966. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00672-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00672-4)
- 9) Dickerson, F. B., Brown, C. H., Kreyenbuhl, J. A., Fang, L., Goldberg, R. W., Wohlheiter, K., Dixon, L. B., 2006. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta. Psychiatr. Scand.* 113(4), 306–313. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00637.x>
- 10) Favieri, F., Forte, G., Casagrande, M., 2019. The Executive Functions in Overweight and Obesity: A Systematic Review of Neuropsychological Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Front. Psychol.* 10, 2126. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02126>
- 11) Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., Shimomura, I., 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 114(12), 1752–1761. <https://doi.org/10.1172/JCI21625>
- 12) Gregor, M. F., Hotamisligil, G. S., 2011. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 415–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
- 13) Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., Casey, D. E., 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am. Heart. J.* 150(6), 1115–1121. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>
- 14) Harada, C. N., Natelson Love, M. C., Triebel, K. L., 2013. Normal cognitive aging. *Clin. Geriatr. Med.* 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- 15) Hermes, E., Nasrallah, H., Davis, V., Meyer, J., McEvoy, J., Goff, D., Davis, S., Stroup, T. S., Swartz, M., Lieberman, J., Rosenheck, R., 2011. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr. Res.* 128(1-3), 166–170. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.022>
- 16) Hui, L., Ye, M., Tang, W., Zhang, F., Liu, J., Liu, L., Chen, Y., Chen, D. C., Tan, Y. L., Yang, F. D., Zhang, X. Y., 2015. Obesity correlates with fewer symptoms in schizophrenia treated with long-term clozapine: gender difference. *Psychiatry. Res.* 225(3), 741–742. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.035>
- 17) Kato, M. M., Currier, M. B., Villaverde, O., Gonzalez-Blanco, M., 2005. The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional pilot study. *Prim. Care. Companion. J. Clin. Psychiatry.* 7(3), 115–120. <https://doi.org/10.4088/pcc.v07n0307>

- 18) Kemp, D. E., Correll, C. U., Tohen, M., Delbello, M. P., Ganocy, S. J., Findling, R. L., Chang, K., 2013. Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 23(8), 522–530. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0099>
- 19) Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M. N., Armstrong, H. F., Ballon, J. S., Khan, S., Chang, R. W., Hansen, M. C., Ayanruoh, L., Smith, E. E., Sloan, R. P., 2014. Aerobic fitness and body mass index in individuals with schizophrenia: Implications for neurocognition and daily functioning. *Psychiatry. Res.* 220(3), 784–791. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.052>
- 20) Kirton, J. W., Dotson, V. M., 2016. The interactive effects of age, education, and BMI on cognitive functioning. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging. Neuropsychol. Cogn.* 23(2), 253–262. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1082531>
- 21) Lopresti, A. L., Drummond, P. D., 2013. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 45, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.05.005>
- 22) Manu, P., Dima, L., Shulman, M., Vancampfort, D., De Hert, M., Correll, C. U., 2015. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta. Psychiatr. Scand.* 132(2), 97–108. <https://doi.org/10.1111/acps.12445>
- 23) Meltzer, H. Y., Perry, E., Jayathilake, K., 2003. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr. Res.* 59(1), 19–27. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00326-7](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00326-7)
- 24) Morris, G., Puri, B. K., Walker, A. J., Maes, M., Carvalho, A. F., Bortolasci, C. C., Walder, K., Berk, M., 2019. Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 107, 862–882. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.025>
- 25) Müller N., 2017. Neuroprogression in Schizophrenia and Psychotic Disorders: The Possible Role of Inflammation. *Mod. Trends. Pharmacopsychiatry.* 31, 1–9. <https://doi.org/10.1159/000470802>
- 26) Nuttall F. Q., 2015. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr. Today.* 50(3), 117–128. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000092>
- 27) Pendlebury, J., Bushe, C. J., Wildgust, H. J., Holt, R. I., 2007. Long-term maintenance of weight loss in patients with severe mental illness through a behavioural treatment programme in the UK. *Acta. Psychiatr. Scand.* 115(4), 286–294. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00906.x>
- 28) Rebouças, D. B., Sartori, J. M., Librenza-Garcia, D., Rabelo-da-Ponte, F. D., Massuda, R., Czepielewski, L. S., Passos, I. C., Gama, C. S., 2021. Accelerated aging signatures in subjects with schizophrenia and their unaffected siblings. *J. Psychiatr. Res.* 139, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.04.029>
- 29) Reckziegel, R., Czepielewski, L. S., Hasse-Sousa, M., Martins, D. S., de Britto, M. J., Lapa, C. O., Schwartzaupt, A. W., Gama, C. S., 2022. Heterogeneous trajectories in schizophrenia: insights from neurodevelopment and neuroprogression models. *Braz. J. Psychiatry.* 44(1), 74–80. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1670>
- 30) Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J. L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- 31) Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B. A., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J. C., Eckel, R. H., Matsuzawa, Y., Després, J. P., 2020. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Obesity. Nat. Rev. Endocrinol.* 16(3), 177–189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
- 32) Rothman K. J., 2008. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int. J. Obes. (Lond).* 32 Suppl 3, S56–S59. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.87>
- 33) Salokangas, R. K., Honkonen, T., Stengård, E., Hietala, J., 2007. Body mass index and functioning in long-term schizophrenia. Results of the DSP project. *Eur. Psychiatry.* 22(5), 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.10.001>
- 34) Schaub, D., Brüne, M., Jaspen, E., Pajonk, F. G., Bierhoff, H. W., Juckel, G., 2011. The illness and everyday living: close interplay of psychopathological syndromes and psychosocial functioning in chronic schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 261(2), 85–93. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0122-1>

- 35) Sellaro, R., Colzato, L. S., 2017. High body mass index is associated with impaired cognitive control. *Appetite*. 113, 301–309. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.03.008>
- 36) Shelton, R. C., Miller, A. H., 2010. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog. Neurobiol.* 91(4), 275–299. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.04.004>
- 37) Shields, G. S., Deer, L. K., Hastings, P. D., Hostinar, C. E., 2021. Adiposity, Inflammation, and Working Memory: Evidence for a Vicious Cycle. *Brain. Behav. Immun. Health.* 13, 100202. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100202>
- 38) Siervo, M., Arnold, R., Wells, J. C., Tagliabue, A., Colantuoni, A., Albanese, E., Brayne, C., Stephan, B. C., 2011. Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 12(11), 968–983. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00903.x>
- 39) Soundy, A., Roskell, C., Stubbs, B., Probst, M., Vancampfort, D., 2015. Investigating the benefits of sport participation for individuals with schizophrenia: a systematic review. *Psychiatr. Danub.* 27(1), 2–13.
- 40) Vancampfort, D., Probst, M., Helvik Skjaerven, L., Catalán-Matamoros, D., Lundvik-Gyllensten, A., Gómez-Conesa, A., Ijntema, R., De Hert, M., 2012. Systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia. *Phys. Ther.* 92(1), 11–23. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110218>
- 41) Viertiö, S., Tuulio-Henriksson, A., Perälä, J., Saarni, S. I., Koskinen, S., Sihvonen, M., Lönnqvist, J., Suvisaari, J., 2012. Activities of daily living, social functioning and their determinants in persons with psychotic disorder. *Eur. Psychiatry.* 27(6), 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.12.005>
- 42) Vincent, H. K., Innes, K. E., Vincent, K. R., 2007. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes. Obes. Metab.* 9(6), 813–839. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00692.x>
- 43) Zortéa, K., da Silva Magalhães, P. V., Rosa, A. R., de Lucena, D. F., Guimarães, L. R., Petter Francesconi, L. P., Pedrini, M., Cesar Walz, J., Severino Gama, C., Kapczinski, F., Belmonte-de-Abreu, P. S., 2012. Concurrent Validity and Reliability of the Brazilian Version of the Functioning Assessment Short Test in Patients with Schizophrenia. *Value. Health. Reg. Issues.* 1(2), 244–247. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2012.08.001>

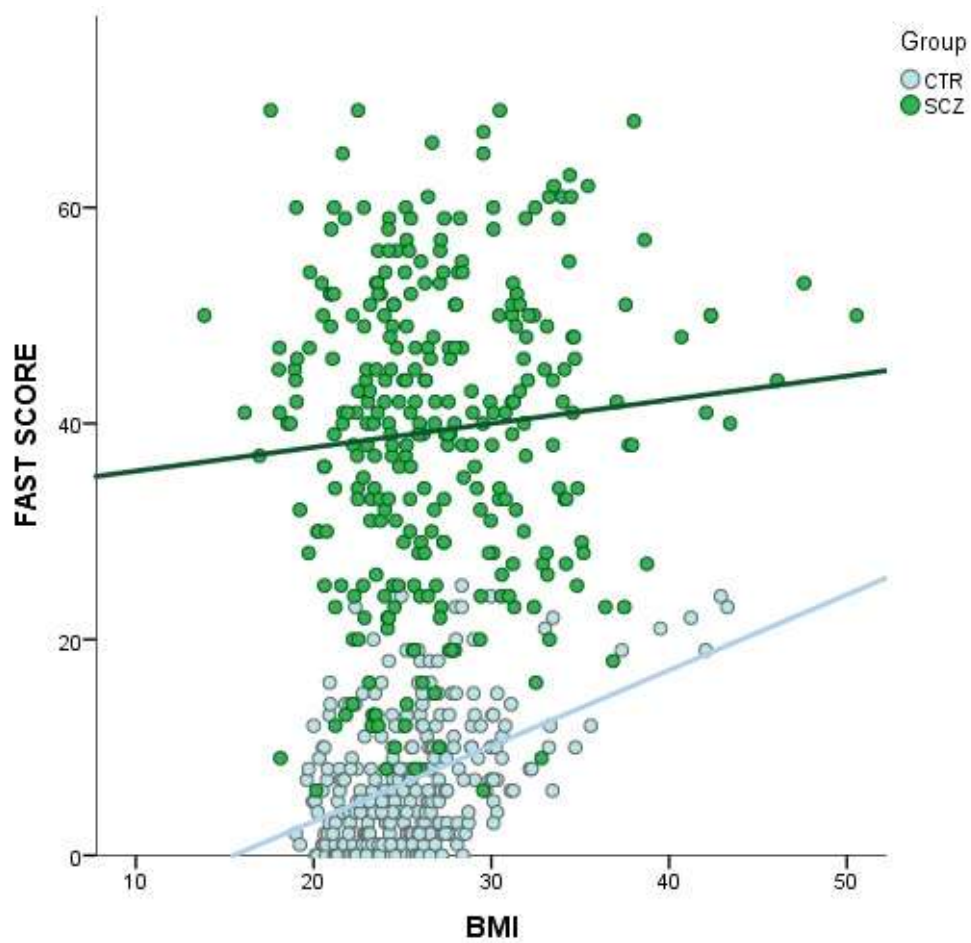


FIGURE 1. Regression analysis of BMI and Functioning Assessment Short Test (FAST) scores across groups. SCZ: Individuals with Schizophrenia, CTR: Control Group. BMI: Body Mass Index (kg/m^2)

TABLE 1. Sociodemographic data of the sample across groups

	SCZ (n=312)	CTR (n=288)	statistics
Age Mean (SD)	38.29 (11.61)	40.51 (14.36)	$t_{(552.32)}=-2.08$ $p= .038$
Sex M/F (%)	220 (70) / 92 (30)	112 (39) / 176 (61)	$\chi^2_{(1)}= 60.59$ $p< .001$
FAST Scores Mean (SD)	39.27 (13.94)	7.06 (6.06)	$t_{(431.92)}=37.18$ $p< .001$
Waist Circumference Mean (SD) M/F	97.72 (13.62) 101.93(13.84)/90.20(13.14)	92.58 (9.71) 97.20(8.68)/82.51(10.35)	$t_{(563.02)}=5.35$ $p< .001$
BMI kg/m² Mean (SD)	27.14 (5.52)	25.56 (3.90)	$t_{(560.38)}=4.09$ $p< .001$
BMI category Obese (%) Overweight (%) Normal (%)	89 (29) 100 (32) 123 (39)	30 (10) 117 (41) 141 (49)	$\chi^2_{(2)}= 30.90$ $p< .001$
Illness years Median (IR)	15 (13)	-	-
Medication Clozapine (%) Other (%)	206 (66) 106 (34)	-	-

SCZ: individuals with schizophrenia, CTR: control group, M: male, F: female, SD: standard deviation, IR: interquartile range, BMI: body mass index (kg/m²).

TABLE 2. Body Mass Index Main Effects in Functioning Assessment Short Test (FAST) Scores Subdomains

	SCZ (n=312)	CTR (n=288)
Total Scores	$\beta=.074$ $t=1.323$ $p=.187$	$\beta=.509$ $t=9.240$ $p<.001$
Autonomy	$\beta=.044$ $t=.734$ $p=.464$	$\beta=.186$ $t=3.093$ $p=.002$
Occupational Functioning	$\beta=.031$ $t=.520$ $p=.603$	$\beta=.407$ $t=7.026$ $p<.001$
Cognitive Functioning	$\beta=.022$ $t=.370$ $p=.712$	$\beta=.349$ $t=5.891$ $p<.001$
Financial Issues	$\beta=.057$ $t=.957$ $p=.340$	$\beta=.204$ $t=3.332$ $p=.001$
Interpersonal Relationships	$\beta=.114$ $t=1.936$ $p=.054$	$\beta=.283$ $t=4.690$ $p<.001$
Leisure Time	$\beta=.085$ $t=1.429$ $p=.154$	$\beta=.322$ $t=5.509$ $p<.001$

SCZ: Individuals with Schizophrenia, CTR: Control Group.

TABLE S1. Waist Circumference Main Effects in Functioning Assessment Short Test (FAST) Scores Subdomains

	SCZ (n=312)	CTR (n=288)
Total Scores	$\beta=.054$ $t=.955$ $p=.340$	$\beta=.367$ $t=6.082$ $p<.001$
Autonomy	$\beta=.029$ $t=.476$ $p=.634$	$\beta=.084$ $t=1.342$ $p=.181$
Occupational Functioning	$\beta=.042$ $t=.701$ $p=.484$	$\beta=.307$ $t=4.993$ $p<.001$
Cognitive Functioning	$\beta=-.003$ $t=-.052$ $p=.959$	$\beta=.193$ $t=3.060$ $p=.002$
Financial Issues	$\beta=.067$ $t=1.127$ $p=.261$	$\beta=.136$ $t=2.143$ $p=.033$
Interpersonal Relationships	$\beta=.096$ $t=1.616$ $p=.107$	$\beta=.243$ $t=3.901$ $p<.001$
Leisure Time	$\beta=.098$ $t=1.637$ $p=.103$	$\beta=.313$ $t=5.231$ $p<.001$

SCZ: Individuals with Schizophrenia, CTR: Control Group.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Na frase de epígrafe da apresentação desta tese, completando 120 anos de publicação, Emil Kraepelin destaca o registro regular do peso dos indivíduos como um dos sinais clínicos de maior valia na avaliação psiquiátrica. Essa pérola clínica, entretanto, parece ter passado tempo demais adormecida. Os mecanismos fisiopatológicos comuns à obesidade e TMGP são ainda muito pouco estudados para uma comorbidade tão prevalente e com uma morbimortalidade tão elevada (62, 63). Não restam dúvidas acerca da importância da prevenção e tratamento da obesidade nessa população, devido à redução da expectativa de vida e excesso de mortalidade (4-6). Contudo, mesmo em países desenvolvidos, a identificação e manejo de comorbidades clínicas em TMGP seguem sendo injustificavelmente insuficientes (76-80).

Na contramão dessa tendência, o objetivo desta tese foi estudar a obesidade em TMGP a partir da perspectiva da neuroprogressão, analisando a associação do IMC com um marcador de conectividade cerebral em TB e de funcionalidade na SZ. A partir das revisões da literatura e resultados obtidos nos estudos desenhados como testes de hipóteses, novas evidências científicas foram produzidas colaborando para a compreensão da obesidade em TMGP.

Em síntese, os resultados desta tese podem ser assim apontados:

- 1) Tanto o modelo neurodesenvolvimental quanto o modelo de neuroprogressão oferecem contribuições ao entendimento da fisiopatologia da SZ e de suas trajetórias heterogêneas, no campo da vulnerabilidade e resposta inflamatória sistêmica ao estresse, dos marcadores estruturais de neuroimagem e nos desfechos cognitivos e funcionais.
- 2) O IMC está associado à alteração de conectividade na microestrutura do giro do cíngulo direito em indivíduos com TB, mas não em CTR, sugerindo que a interação entre TB e obesidade esteja associada à diminuição de conectividade límbica.
- 3) O IMC e a idade estão associados à diminuição da funcionalidade em CTR. Em indivíduos com SZ, o IMC não se correlacionou com a funcionalidade. Corroborando o modelo de neuroprogressão, anos vividos com a doença se associaram a pior funcionamento.

Tais resultados contribuem para o melhor entendimento do vínculo entre TMGP e obesidade, incluindo variáveis objetivas no estudo dos mecanismos fisiopatológicos dessa interação. O modelo de trajetórias heterogêneas em SZ relacionado a achados neurodesenvolvimentais e de neuroprogressão parece um bom ponto de partida para se ampliar a compreensão de alterações percebidas nas trajetórias heterogêneas de outros TMGP, como a depressão maior e o TB. O aprofundamento da compreensão desses mecanismos é um passo fundamental para que seja possível desenvolver, testar e oferecer tratamentos e intervenções mais personalizadas a esses pacientes.

À luz desses modelos, o estudo com indivíduos com TB apontou que a integridade do giro do cíngulo direito, já consistentemente implicada na fisiopatologia do TB, (84) estava inversamente associada ao IMC dos pacientes. Tais resultados reforçam a hipótese de que existam vias convergentes entre TB e as alterações sistêmicas decorrentes da obesidade, embora não tenha sido corroborado que essa associação seja de natureza pró-inflamatória. Menor integridade microestrutural da substância branca emerge como uma das possíveis vias fisiopatológicas subjacentes à maior gravidade de sintomas psiquiátricos e à menor funcionalidade vistos em indivíduos TB obesos (29-31).

Já na SZ, os dados até então disponíveis na literatura apontavam na direção contrária, pelo menos seguindo a introdução de tratamento em indivíduos recém diagnosticados (68-72). A relação aparentemente positiva de IMC e funcionalidade na SZ não se manteve em nossa amostra de indivíduos cronicamente medicados, ao passo que, na população CTR, foi significativamente deletéria. Provavelmente o deterioro funcional associado à obesidade em CTR e no TB acaba não sendo evidenciado entre indivíduos com SZ, em função de ser pequeno se comparada à disfunção associada ao transtorno em si (62). Neste cenário, a adesão ao tratamento farmacológico gera uma diferença de tão grande monta, que mesmo que esteja associada a ganho de peso, o saldo final é a diminuição do estado inflamatório sistêmico (Figura 13).

É possível que este efeito também possa ter contribuído para que não tenha sido significativa a mediação da PCR-us no modelo de regressão entre IMC e FA do giro do cíngulo descrita no Artigo #2 em indivíduos com TB. Além disso, é importante ressaltar que nos dois trabalhos a população em estudo era ambulatorial e encontrava-se fora de episódio, em tratamento contínuo estável. É sabido que,

nessas situações, a carga alostática diminui quando comparada à das fases agudas (51).

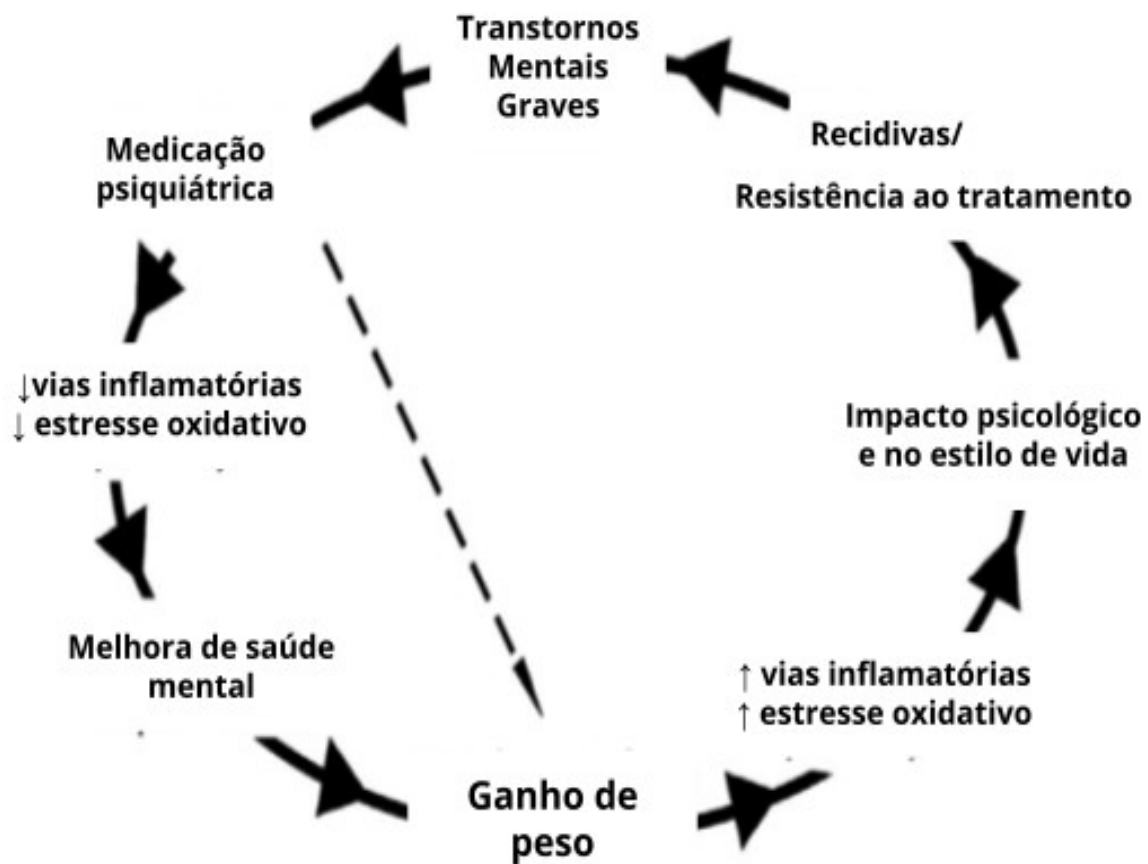


Figura 13. Traduzido e adaptado de: Lopresti, 2013.

Dupla associação do ganho de peso em transtornos mentais graves, integrando o processo inflamatório sistêmico e como marcador da adesão ao tratamento farmacológico.

Não menos importante, o achado de que o aumento do IMC está associado à pior funcionalidade em CTR corrobora a impressão de que a obesidade traz prejuízos ao funcionamento diário na população em geral, embasando a importância de estratégias de combate à obesidade para a promoção de saúde mental na comunidade. Além disso, dada a inquestionável associação do excesso de peso com aumento da morbimortalidade em todos os indivíduos (85), sua identificação e manejo devem ser uma prioridade dos profissionais de saúde que atendem essa população.

Outro resultado dessa tese visa colaborar com esse propósito, consistindo na tradução e adaptação da brochura *Healthy Active Lives (HeAL) Keeping the body in mind in Youth with Psychosis* (Anexo 1) e do algoritmo *Positive Cardiometabolic Health* (Anexo 2). Trata-se de uma iniciativa do grupo de trabalho *International*

Physical Health in Youth, que sintetiza recomendações baseadas em evidência (75) para promover o cuidado com a saúde física e prevenção de obesidade em jovens com psicose.

Por fim, este estudo se insere na crescente literatura explorando a associação de TMGP com o caráter inflamatório, focando o papel da obesidade na neuroprogressão do TB e SZ. É desejável que novos estudos busquem aprofundar a compreensão desses mecanismos fisiopatológicos e, nesse cenário, coortes longitudinais seriam de extrema valia para verificar o comportamento dessa relação ao longo de diferentes fases de vida e doença psiquiátrica. Rastreio, diagnóstico e intervenção precoce de comorbidades já são preconizadas, mas precisam ser postas em prática pelos profissionais de saúde para produzir novas estatísticas referentes à mortalidade em indivíduos com TMGP.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G, Bisoffi G, Tansella M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br J Psychiatry*. 2000;177:149-55.
- 2) Gronholm PC, Chowdhary N, Barbui C, et al. Prevention and management of physical health conditions in adults with severe mental disorders: WHO recommendations. *Int J Ment Health Syst*. 2021;15(1):22.
- 3) Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171–8.
- 4) Liu NH, Daumit GL, Dua T, Aquila R, Charlson F, Cuijpers P, et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry*. 2017;16(1):30–40.
- 5) Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, Gissler M, Nordentoft M. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. 2013; *PLoS ONE* 8, e67133
- 6) Correll CU, Solmi M, Vernose N, Bortolato B, Rosson S, Santonastato P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale metaanalysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163–80.
- 7) De Hert, M. et al. (2011) 'Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care', *World Psychiatry*, 10(1), pp. 52–77.
- 8) Ayerbe L, Forgnone I, Addo J, Siguero A, Gelati S, Ayis S. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018 Jan 1;225:665-670.
- 9) McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl 3):12-21.
- 10) Pety NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*. 2008;70:288-297.
- 11) Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20:131-137.
- 12) McEvoy, J.P., Meyer, J.M., Goff, D.C., Nasrallah, H.A., Davis, S.M., Sullivan, L., Meltzer, H.Y., Hsiao, J., Scott Stroup, T., Lieberman, J.A., 2005. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res*. 80, 19–32
- 13) Lachowycz K, Celebi S, Price G, Lugton C, Roche R. Severe mental illness (SMI) and physical health inequalities: technical supplement. *Public Health England*, 2018.
- 14) Fagiolini A, Frank E, Houck PR, et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:528-533.
- 15) Kim B, Kim SJ, Son JI, Joo YH. Weight change in the acute treatment of bipolar I disorder: a naturalistic observational study of psychiatric inpatients. *J Affect Disord*. 2008;105:45-52.
- 16) Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:4-18.
- 17) Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;110:149-155.
- 18) Vancampfort, D., Wampers, M., Mitchell, A.J., Correll, C.U., De Herdt, A., Probst, M., De Hert, M., 2013. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 12, 240–250
- 19) McElroy SL, Frye MA, Suppes T, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:207-213.
- 20) Becker KG. The common variants/multiple disease hypothesis of common complex genetic disorders. *Med Hypotheses*. 2004;62:309-317.
- 21) Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, Schork AJ, Kendler KS, O'Donovan MC, Rujescu D, Werge T, van de Bunt M, Morris AP, McCarthy MI, Roddey JC, McEvoy LK, Desikan RS, Dale AM. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging

- pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am. J. Hum. Genet.* 2013;92:197–209
- 22) Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res.* 2005;9(3):279-300.
 - 23) Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al: Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:686–693
 - 24) Passos, IC, Mwangi, B, Vieta, E, et al., 2016. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 134(2):91-10.
 - 25) Cohen RA. Obesity-associated cognitive decline: excess weight affects more than the waistline. *Neuroepidemiology.* 2010;34:230-231.
 - 26) Sellbom KS, Gunstad J. Cognitive function and decline in obesity. *J Alzheimers Dis.* 2012a;30(Suppl2):S89-S95.
 - 27) Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2012a;27:223-228.
 - 28) Bond DJ, Kunz M, Torres IJ, Lam RW, Yatham LN. The association of weight gain with mood symptoms and functional outcomes following a first manic episode: prospective 12-month data from the systematic treatment optimization program for early mania (STOP-EM). *Bipolar Disord.* 2010;12:616-626
 - 29) Calkin C, van de Velde C, Ruzickova M, et al. Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disord.* 2009;11:650-656.
 - 30) Fagiolini A, Kupfer DJ, Rucci P, Scott JA, Novick DM, Frank E. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:509-514.
 - 31) Goldstein BI, Liu SM, Schaffer A, Sala R, Blanco C. Obesity and the three-year longitudinal course of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013;15:284-293
 - 32) Wageck AR, Torres FS, Gama CS, Martins DS, Scotton E, Reckziegel R, Costanzi M, Rosa RG, Kapczynski F, Kunz M. Cardiovascular risk and bipolar disorder: factors associated with a positive coronary calcium score in patients with bipolar disorder type 1. *Rev Bras Psiquiatr.* 2017 Oct 2:0.
 - 33) Pariante CM. Neuroscience, mental health and the immune system: overcoming the brain-mind-body trichotomy. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2016;25(2):101-105. doi:10.1017/S204579601500089X
 - 34) Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600.
 - 35) Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):233. Published 2019 Sep 18. doi:10.1038/s41398-019-0570-y
 - 36) Grande I, Magalhães PV, Kunz M, Vieta E, Kapczynski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav.* 2012 Apr 12;106(1):46-50.
 - 37) Bizik G, Picard M, Nijjar R, Tourjman V, McEwen BS, Lupien SJ, Juster RP. Allostatic load as a tool for monitoring physiological dysregulations and comorbidities in patients with severe mental illnesses. *Harv Rev Psychiatry.* 2013 Nov-Dec;21(6):296-313
 - 38) de Melo LGP, Nunes SOV, Anderson G, et al. Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;78:34-50.
 - 39) Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediat Inflamm.* 2010;513948.
 - 40) Karalis KP, Giannogonas P, Kodela E, Koutmani Y, Zoumakis M, Teli T. Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune responses to metabolic stress. *FEBS J.* 2009;276:5747-5754.
 - 41) Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314:1-16
 - 42) Srikakulapu P, McNamara CA. B Lymphocytes and Adipose Tissue Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1110-1122.
 - 43) Felger JC, Haroon E, Patel TA, et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression?. *Mol Psychiatry.* 2020;25(6):1301-1311.
 - 44) Schwarz E, Prabakaran S, Whitfield P, et al. High throughput lipidomic profiling of schizophrenia and bipolar disorder brain tissue reveals alterations of free fatty acids, phosphatidylcholines, and ceramides. *J Proteome Res.* 2008;7:4266-4277

- 45) Schmitz T, Chew LJ. Cytokines and myelination in the central nervous system. *ScientificWorldJournal*. 2008;8:1119-1147.
- 46) Yang P, Gao Z, Zhang H, et al. Changes in proinflammatory cytokines and white matter in chronically stressed rats. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:597-607.
- 47) Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(7):1101-1113.
- 48) Sartori JM, Reckziegel R, Passos IC, et al. Volumetric brain magnetic resonance imaging predicts functioning in bipolar disorder: A machine learning approach. *J Psychiatr Res*. 2018;103:237-243.
- 49) Vianna-Sulzbach M, Rocha NP, Teixeira AL, et al. Right hippocampus size is negatively correlated with leptin serum levels in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):719-721.
- 50) Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder-a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophr*. 2017 Apr 3;3:15.
- 51) Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 2013; 10: 43.
- 52) Taylor WD, Hsu E, Krishnan KR, et al. Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry* 2004;55:201-207.
- 53) Martín Noguerol T, Barousse R, Socolovsky M, Luna A. Quantitative magnetic resonance (MR) neurography for evaluation of peripheral nerves and plexus injuries. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(4):398-421.
- 54) Mazza E, Poletti S, Bollettini I, Locatelli C, Falini A, Colombo C et al. Body mass index associates with white matter microstructure in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2017;19:116-127.
- 55) Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*. 2000;26(1):119–36.
- 56) Cieza A, Stucki G. The International Classification of Functioning Disability and Health: its development process and content validity. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008 Sep;44(3):303–13.
- 57) Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5.
- 58) Zortéa K, da Silva Magalhães PV, Rosa AR, de Lucena DF, Guimarães LR, Petter Francesconi LP, Pedrini M, Cesar Walz J, Severino Gama C, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS. Concurrent Validity and Reliability of the Brazilian Version of the Functioning Assessment Short Test in Patients with Schizophrenia. *Value Health Reg Issues*. 2012 Dec;1(2):244-247.
- 59) Cacilhas AA, Magalhães PV, Ceresér KM, Walz JC, Weyne F, Rosa AR, Vieta E, Kapczinski F. Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):624-7.
- 60) Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L, et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):e450-e456.
- 61) Gama CS, Kunz M, Magalhães PV, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Braz J Psychiatry*. 2013;35(1):70-74.
- 62) Lopresti AL, Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Aug 1;45:92-9.
- 63) Morris G, Puri BK, Walker AJ, Maes M, Carvalho AF, Bortolaschi CC, Walder K, Berk M. Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Dec;107:862-882.
- 64) Favieri F, Forte G, Casagrande M. The Executive Functions in Overweight and Obesity: A Systematic Review of Neuropsychological Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Front Psychol*. 2019 Sep 20;10:2126.
- 65) Sellaro R, Colzato LS. High body mass index is associated with impaired cognitive control. *Appetite*. 2017 Jun 1;113:301-309.
- 66) Bond DJ, Kunz M, Torres IJ, Lam RW, Yatham LN. The association of weight gain with mood symptoms and functional outcomes following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar Disord* 2010 12:616–626
- 67) Bonnín CM, Reinares M, Hidalgo-Mazzei D, Undurraga J, Mur M, Sáez C, Nieto E, Vázquez GH, Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E. Predictors of functional outcome after a manic episode. *J Affect Disord*. 2015 Aug 15;182:121-5.

- 68) Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr. Res.* 2003;59:19–27.
- 69) Ascher-Svanum H, Stensland MD, Kinon BJ, Tollefson GD. Weight gain as a prognostic indicator of therapeutic improvement during acute treatment of schizophrenia with placebo or active antipsychotic. *J. Psychopharmacol.* 2005;19(6 Suppl):110–117.
- 70) Kemp DE, et al. Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2013;23:522–530.
- 71) Hui L, et al. Obesity correlates with fewer symptoms in schizophrenia treated with long-term clozapine: gender difference. *Psychiatry Res.* 2015;225:741–742.
- 72) Hermes E, et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr. Res.* 2011;128:166–170.
- 73) Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Hietala J. Body mass index and functioning in long-term schizophrenia. Results of the DSP project. *Eur Psychiatry.* 2007 Jul;22(5):313-8.
- 74) Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, Armstrong HF, Ballon JS, Khan S, Chang RW, Hansen MC, Ayanruoh L, Smith EE, Sloan RP. Aerobic fitness and body mass index in individuals with schizophrenia: Implications for neurocognition and daily functioning. *Psychiatry Res.* 2014 Dec 30;220(3):784-91.
- 75) Gronholm PC, Chowdhary N, Barbui C, et al. Prevention and management of physical health conditions in adults with severe mental disorders: WHO recommendations. *Int J Ment Health Syst.* 2021;15(1):22.
- 76) Buckley PF, Miller DD, Singer B et al. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2005;79:281-8.
- 77) Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:S1-6.
- 78) Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM et al. A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophr Bull* 2007;33:1397-403.
- 79) Lambert TJ, Newcomer JW. Are the cardiometabolic complications of schizophrenia still neglected? Barriers to care. *Med J Aust* 2009;190:S39-42
- 80) Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86:15-22.
- 81) Liu NH, Daumit GL, Dua T, Aquila R, Charlson F, Cuijpers P, et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry.* 2017;16(1):30–40.
- 82) Soundy A, Roskell C, Stubbs B, Probst M, Vancampfort D. Investigating the benefits of sport participation for individuals with schizophrenia: a systematic review. *Psychiatr Danub.* (2015) 27:2–13
- 83) Vancampfort D, Probst M, Skjaerven L, et al. Systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia. *Phys Ther.* 2012;92(1):11Y23.
- 84) Duarte JA, de Araújo e Silva JQ, Goldani AA, Massuda R, Gama CS. Neurobiological underpinnings of bipolar disorder focusing on findings of diffusion tensor imaging: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2016;38:167-75.
- 85) GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.

11. ANEXOS

ANEXO 1

Tradução para o português da brochura **Healthy Active Lives (HeAL) Keeping the body in mind in Youth with Psychosis**; International Physical Health in Youth (iphYs) working group. *Healthy Active Lives (HeAL) consensus statement 2013*. Disponível em:

https://www.iphys.org.au/files/ugd/3536bf_f4ab9a80cd0b4d07bf452274d394eb48.pdf

Vidas ativas e saudáveis (HeAL)



Mantendo em mente o corpo de jovens com psicose

Imagine um mundo em que...

- Jovens com psicose tenham a mesma expectativa de vida e as mesmas oportunidades do que seus pares sem psicose
- Jovens com psicose, suas famílias e cuidadores saibam o que fazer, recebendo auxílio para manter a saúde física e minimizar riscos associados aos tratamentos
- Preocupações sobre os efeitos adversos das medicações usadas para tratar psicose, expressadas por jovens com psicose, suas famílias e cuidadores, sejam respeitadas e façam parte das decisões quanto ao tratamento
- Profissionais e instituições de saúde trabalhem em conjunto para proteger e manter a saúde física de jovens com psicose
- Vidas ativas e saudáveis sejam promovidas de forma rotineira desde o início do tratamento, com foco na nutrição e dieta saudável, atividade física e redução do uso de cigarro



Introdução

Comparados com a população em geral, jovens com psicose têm uma chance maior de morrer prematuramente de doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos como obesidade e diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica e certos cânceres e doenças infecciosas.

Apesar de não serem normalmente ameaçadoras à vida, também são mais prováveis condições como disfunção sexual, osteoporose e doenças dentárias que levam ao estresse e isolamento social.

A combinação de altas taxas de tabagismo, aumento de peso e perfil metabólico alterado explicam por que as doenças cardiovasculares são atualmente a causa mais comum de morte prematura, superando inclusive o suicídio. Essas alterações podem ser explicadas pela soma dos efeitos adversos dos tratamentos, natureza da própria doença psicótica, adversidades sociais e, outras vezes, simplesmente pelo fato de os cuidados de saúde para essa população serem inadequados ou discriminatórios.

Surpreendentemente, muitas dessas mudanças aparecem cedo no curso da psicose, proporcionando novas oportunidades para abordá-las de maneira preventiva. A Declaração para Psicose Precoce (Bertolote & McGorry, 2005) destacou a importância de fornecer ajuda e tratamento nessa fase crítica do tratamento. Estender esses objetivos para abarcar inclusive a saúde física é o propósito da Declaração de *Healthy Active Lives* (HeAL), refletindo um consenso internacional com respeito a um conjunto de princípios-chave, processos e diretrizes.

Para atingir os objetivos da iniciativa HeAL, requer-se um compromisso de mudança no modo como trabalhamos em conjunto com jovens com psicose, suas famílias e redes de apoio, para permitir que eles desfrutem vidas ativas e saudáveis em seu processo de recuperação.

Protagonismo

Os sistemas de saúde mental devem nos fornecer as ferramentas necessárias para recuperar tanto nossa saúde mental quanto física, nos permitindo assumir, a longo prazo, a responsabilidade por nosso próprio bem-estar. Queremos educação e apoio para manter uma boa saúde física durante todo o caminho de recuperação, especialmente nas áreas de nutrição, abandono do tabaco e atividade física.

“Apoio mental e físico são críticos para nos permitir, como jovens com um transtorno mental, viver com alegria, paixão e entusiasmo, em vez de simplesmente existir.”

“Melhorar minha saúde física melhorou minha saúde mental, o que por sua vez melhorou minha saúde física ainda mais. Por isso penso que as duas estão sem dúvida relacionadas.”

“Tudo isso foi me ocorrendo à medida em que fui amadurecendo. Já não quero apenas me ver bem, mas quero me sentir bem também.”

O Desafio

Comparados com seus pares, os jovens com psicose acabam deparando com um conjunto de desigualdades em saúde que seriam evitáveis:

- Expectativa de vida em torno de 15 a 20 anos menor.
- Chance de duas a três vezes maior de ter uma doença cardiovascular, sendo a maior causa de morte precoce evitável (mais que o suicídio).
- Chance de duas a três vezes maior de ter complicações metabólicas (síndrome metabólica) na idade de 40 anos, e portanto risco muito maior de desenvolver doenças cardiovasculares.
- Chance de duas a três vezes maior de ter diabetes tipo 2 durante a vida.
- Chance de três a quatro vezes maior de ser fumante (até 59% já fuma tabaco regularmente no momento do primeiro diagnóstico de psicose).

Aumento de peso significativo e mudanças metabólicas nas primeiras semanas de tratamento antipsicótico:

- A maioria das medicações antipsicóticas podem causar aumento de peso.
- Cerca da metade dos indivíduos ganhará mais de 7% de seu peso inicial no primeiro ano de tratamento (dependendo do tratamento escolhido)
- Perda de autoestima, menor qualidade de vida, estigma e exclusão social como consequência do aumento de peso e saúde física precária.

Apesar de tudo isso, muitos jovens não recebem nenhuma intervenção para prevenir essas causas de desigualdades na saúde:

- Monitoramento inconsistente e frequentemente inadequado dos fatores de risco cardiovasculares e um subtratamento dos fatores de risco são frequentes, inclusive quando esses são evidentes para o profissional de saúde.

Nossas Metas

- Combater o estigma, a discriminação e o preconceito que não permitem que os jovens com psicose possam levar vidas ativas e saudáveis.
- Fomentar atitudes profissionais que inspirem otimismo e esperança com respeito à capacidade de os jovens com psicose atingirem vidas ativas e saudáveis, confrontando ativamente a percepção de que uma má saúde física seja inevitável.
- Fortalecer o processo de tomada de decisão por parte dos jovens, em colaboração com suas famílias, para ajudá-los a tomar a responsabilidade pelas escolhas em seus tratamentos.
- Assegurar que os resultados positivos de saúde física, como a cessação do tabagismo, prática de atividade física regular, dieta saudável e prevenção do aumento de peso sejam valorizados na conquista da recuperação.
- Chamar a atenção de especialistas e profissionais de atenção primária a colaborar com a minimização dos riscos dos jovens com psicose de desenvolver obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes.
- Assegurar que, se os fatores de risco se desenvolverem ou progredirem, o acesso a um cuidado efetivo para a saúde física seja pelo menos tão bom quanto o de seus pares sem psicose.
- Zelar pelo registro de experiências dos usuários do serviço, descrevendo seu caminho rumo ao bem-estar físico.
- Priorizar pesquisas que construam uma base de evidência de tratamentos eficazes para a prevenção do aumento de peso, doenças cardiovasculares e diabetes.

Princípios-Chave

Como jovem que teve um primeiro episódio psicótico, tenho os seguintes direitos:

- Não perderei a saúde física que tenho, como consequência de meu transtorno mental ou de meu cuidado e tratamento.
- Tenho direito a uma vida ativa e saudável.
- Tenho as mesmas expectativas de uma boa saúde física e de cuidados em saúde que meus pares sem psicose.
- Eu, minha família e minha rede de apoio somos respeitados, informados e ajudados a tomar parte nas decisões de tratamento que afetem minha saúde física.
- Não serei discriminado nem estarei em desvantagem no cuidado de minha saúde física devido a minhas dificuldades de saúde mental.
- Espero que os resultados positivos derivados dos cuidados de minha saúde física e mental sejam igualmente valorizados e apoiados.
- Desde o começo do tratamento e como componente fundamental de meu cuidado de saúde, conto com ajuda para minimizar os riscos de desenvolver obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes.

Processos de mudança

- Valorizar a experiência daqueles que usam os serviços, envolvendo-os no projeto, refinamento e garantia de qualidade dos serviços que utilizam.
- Monitorar e documentar de maneira rotineira os fatores de risco para desenvolver obesidade, doenças

cardiovasculares e diabetes, desde o momento do diagnóstico de psicose.

- Minimizar os efeitos adversos e complicações de saúde física relacionadas com o uso de medicamentos para tratar psicose:
- Oferecer baixas doses de tratamento, evitar a polifarmácia, considerar mudanças para antipsicóticos de menor risco.
- Prover intervenções para a melhora do estilo de vida e, se necessário, propor tratamentos baseados em evidência para prevenir o aumento de peso (por exemplo, a metformina).
- Revisar a idoneidade de tratamento farmacológico contínuo, incluindo a diminuição de dose ou um ensaio de tratamento sem medicações antipsicóticas quando for apropriado.
- Prover intervenções baseadas em evidência para mitigar riscos cardiovasculares, em colaboração com serviços de atenção primária e, quando for necessário, com serviços de atenção especializada.
- Prestar atenção aos determinantes sociais que contribuem para uma saúde física precária; por exemplo, más condições de moradia, desemprego, falta de habilidades para cozinhar ou repertório limitado de dietas e programas de exercício.
- Demonstrar como os serviços podem dar a mesma prioridade à saúde física e à saúde mental, mediante auditoria e desenvolvimento profissional.
- Criar incentivos e apoios a organizações comunitárias para que promovam a saúde física e ofereçam intervenções precoces focadas em ajudar os jovens a atingir o objetivo de ter vidas ativas e saudáveis.
- Construir programas de implementação e realizar pesquisa para a melhora da saúde física que incluam enfoques inovadores centrados na recuperação e derivados das perspectivas do usuário e do cuidador.

Objetivos em 5 anos

Dentro dos próximos cinco anos todo jovem que apresente psicose deveria esperar que o risco de futuras complicações em sua saúde física (particularmente a obesidade, doenças cardiovasculares precoces e diabetes) seja equivalente ao de seus pares sem psicose, quando seja avaliado dois anos depois do diagnóstico inicial.

1. 90% das pessoas que tiveram um primeiro episódio de psicose, suas famílias e redes de apoio estejam satisfeitas de ter tomado decisões com respeito ao tratamento partindo da compreensão dos riscos de obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes no futuro.
2. Dentro do primeiro mês de tratamento, 90% das pessoas que tiveram um primeiro episódio de psicose tenham uma avaliação documentada que inclua os riscos de desenvolver obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes:
 - Índice de massa corporal (IMC) e/ou circunferência abdominal; glicemia e perfil lipídico, pressão arterial, histórico de tabagismo e história familiar.

É desejável que os resultados sejam compartilhados entre os profissionais envolvidos no cuidado (e.g. profissionais de atenção primária e especialistas).
3. Todas as pessoas que tenham um primeiro episódio de psicose possam esperar que, quando os fármacos sejam utilizados para tratar a psicose, estes sejam revisados regularmente de acordo com as normas de prescrição recomendadas para a minimização do desenvolvimento de obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes.
4. 75% das pessoas que tenham um primeiro episódio psicótico não aumentem mais do que 7% de seu peso prévio à enfermidade depois de dois anos após ter começado a se tratar.¹
5. 75% das pessoas que tenham um primeiro episódio psicótico mantenham intervalos normais de glicemia, perfil lipídico e pressão arterial dentro de dois anos após ter começado a se tratar.
6. As desigualdades de saúde física diminuam de maneira que, depois de dois anos do começo da psicose:
 - 90% receba conselhos de promoção de saúde sobre alimentação saudável, uso de tabaco e drogas, saúde sexual, cuidado dental e os benefícios de evitar o sedentarismo.
 - Menos de 30% fumem tabaco.
 - Mais de 50% se envolvam em atividades físicas de acordo com sua idade, por exemplo ao menos 150 minutos por semana de atividade de moderada intensidade.

¹ Para os menores de 16 anos, é mais apropriado o monitoramento de mudanças no peso a partir das curvas de crescimento.



Origem da Declaração

O ímpeto para a declaração de HeAL surgiu a partir do trabalho internacional do grupo iphYs (Corrente Internacional de Saúde Física em Jovens), que se desenvolveu na Conferência da Associação Internacional de Psicose Precoce de Amsterdã (2010). HeAL se consolidou nas sucessivas reuniões da iphYs em Sydney (2011, 2013) e em São Francisco (2012) com grupos formados por clínicos, consumidores, membros das famílias e pesquisadores de 11 países.

Colaboradores para a declaração de HeAL:

Mario Alvarez-Jimenez	Eoin Killackey	David Shiers
Jackie Curtis	Helen Lester	Philip Ward
Debra Foley	Katherine Samaras	Stephanie Webster

Para citar: International Physical Health in Youth (iphYs) working group.
Healthy Active Lives (HeAL) consensus statement 2013.

Estamos particularmente agradecidos de:

- Julio de la Torre, Janelle Abbott e aos jovens do Programa de Psicose Precoce de Bondi, Sydney, por contribuir nesta declaração.
- Membros do grupo de trabalho iphYs.
- Christoph Correll, Marc de Hert, Richard Holt, Alex J Mitchell, Davy Vancampfort e Jonathan Champion por seus comentários e revisões técnicas.
- Janet Meagher da Comissão Nacional de Saúde Mental.
- New South Wales Health pelo apoio e financiamento das reuniões do iphYs em Sidney e São Francisco.
- Carmen Paz Castañeda do Programa ITP do Instituto Psiquiátrico Dr. J. Horwitz e Mario Alvarez-Jimenez do Centro Nacional de Excelência em Saúde Mental para Jovens Orygen pela tradução ao espanhol.
- Ramiro Reckziegel e Clarissa Severino Gama do Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela tradução ao português.

Em memória de Helen Lester:

Pelo seu entusiasmo para formar a iphYs, sua contribuição à declaração HeAL e à sua dedicação para a melhora das vidas das pessoas afetadas pelos transtornos mentais e suas famílias.

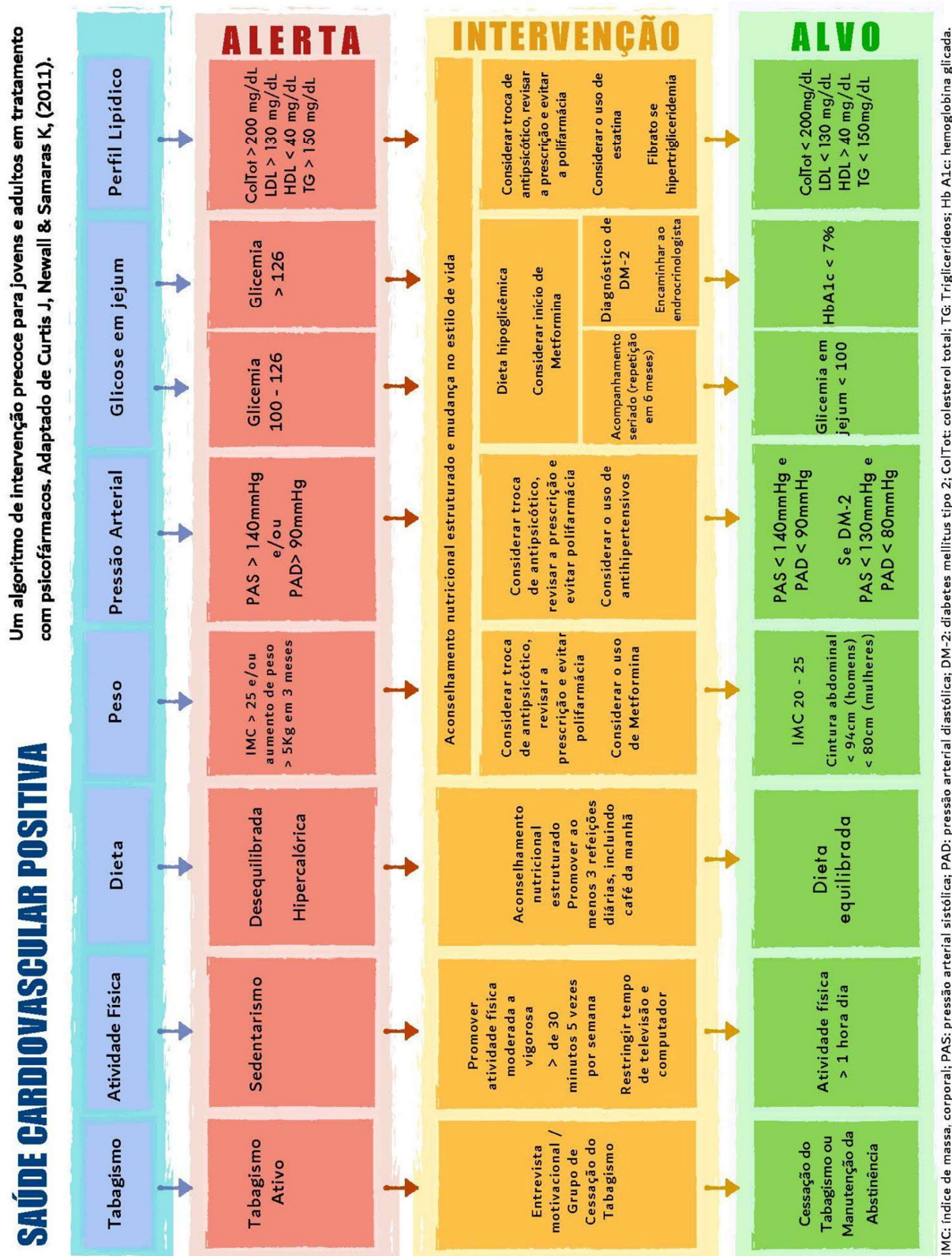
Para maiores informações sobre como apoiar e respaldar essa declaração de consenso internacional, por favor contatar:

Jackie Curtis (Austrália) ou David Shiers (UK): info@iphys.org.au

A declaração do consenso Heal e sua bibliografia podem ser acessadas pelo site: www.iphys.org.au

ANEXO 2

Tradução para o português e adaptação brasileira do algoritmo: **HETI Positive Cardiometabolic Health Algorithm**. An early intervention framework for people on psychotropic medications (Curtis, Newall & Samaras, 2011). Disponível em: https://www.ipphys.org.au/files/ugd/3536bf_55dacaec7479491084183abe042e6f26.pdf



Não basta medir, é preciso
INTERVIR!

Anamnese - Exame físico e laboratorial

Avaliação	Início	Semanal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Dados pessoais e história familiar	●					●
Estilo de vida **	●	●	●	●	●	●
IMC	●	●	●	●	●	●
Circunferência abdominal	●	●	●	●	●	●
Pressão arterial	●	●	●	●	●	●
Glicemia em jejum	●	●	●	●	●	●
Perfil lipídico	●	●	●	●	●	●
ECG em repouso	●	●	●	●	●	●

* Diabetes Mellitus / Hipertensão arterial / Obesidade / Doenças cardiovasculares
** Tabagismo / Dieta / Atividade física e outras atividades

O peso deveria ser medido 1 a 2 vezes por semana nas primeiras 6 a 8 semanas, sempre que iniciar ou trocar a medicação. Os jovens têm uma tendência para ganho de peso mais rápido.

Considerar aumentar a frequência de outras avaliações se ocorre (a) troca de medicação, (b) aumento de peso ou (c) alteração na glicemia, perfil lipídico ou pressão arterial. Ao longo dos primeiros 12 meses, continuar monitorando e aumentar a frequência a cada 3 meses em caso de alguma alteração.

Outros:

- Monitorização adicional para os estabilizadores do humor e clozapina.
- Medir a prolactina somente se apresentar galactorreia, alterações menstruais, acne, hirsutismo e/ou disfunção sexual.
- Se existirem fatores de risco cardiovasculares ou prolongamento do intervalo QT, considerar encaminhamento ao cardiologista.

2 Diagnósticos

Diabetes Mellitus-2

- Duas glicemias em jejum > 126mg/dL
- Teste de tolerância à glicose oral > 200mg/dL
- Glicemia > 200mg/dL + sintomas (poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso)

Hipertensão arterial

- Pressão arterial sistólica > 140mmHg e/ou
- Pressão arterial diastólica > 90mmHg
- Obesidade MC > 30
- Sobre peso IMC > 25

3 Intervenções farmacológicas e aconselhamento

Revisar a medicação antipsicótica: Discutir com os indivíduos e suas famílias a escolha do antipsicótico, dar prioridade àqueles que tenham menor risco metabólico. Reavaliar o diagnóstico e a necessidade de continuar com o mesmo esquema antipsicótico. Considerar a troca para fármacos com menor impacto no peso. Evitar a polifarmácia antipsicótica.

Metformina: considerar usar para pacientes com DM-2, alteração de glicose em jejum, obesidade e ganho rápido de peso. Começar com 500mg por dia antes do almoço e aumentar até o máximo de 2g por dia.

Hipolipemiantes: aumentar de acordo com o tipo e grau de dislipidemia. As metas são mais rígidas de acordo com o risco cardiovascular. Revisar a *Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose* (Faludi et al., 2017).

Antihipertensivos: revisar a *Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial* (Malachias et al., 2016).

Dieta: Promover o consumo de 5 verduras e/ou frutas frescas de distintas cores cada dia, laticínios desnatados 3 vezes ao dia, peixes assados ou grelhados 2 vezes por semana, legumes pelo menos duas vezes por semana. Tomar de 6 a 8 copos de água por dia. Evitar alimentos com muito sal, açúcar, doces, sucos adoçados, frituras e alimentos ricos em gordura.



International Physical Health in Youth (IPHY) Working Group



LABORATÓRIO DE PSICQUIATRIA MOLECULAR



CLÍNICAS BRASILEIRAS

PRODESO - 2022

Referências

1. Curtis J, Newall HD, Samaras K. The heart of the matter: Cardiometabolic care in youth with psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2012;6(3):347–53.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76
3. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

Adaptação e tradução ao Português do Brasil:

Dr. Ramiro de Freitas Xavier Reckziegel e Profa
Clarissa Severino Gama, médicos psiquiatras do
Laboratório de Pesquisa em Psiquiatria
Molecular da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul.



ANEXO 3

ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Nome: _____ Data: _____
Prontuário: _____ Sexo: ()Feminino ()Masculino
Idade: _____
Diagnóstico: _____
Medicação: _____
Tempo: _____ min

Qual é o grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala:

(0) nenhuma ; (1) pouca; (2) bastante; (3) imensa

AUTONOMIA				
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Morar sozinho	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Fazer as compras da casa	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Cuidar de si mesmo (aspecto físico, higiene...)	(0)	(1)	(2)	(3)
TRABALHO				
5. Realizar um trabalho remunerado	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto necessário	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0)	(1)	(2)	(3)
COGNIÇÃO				
10. Concentrar-se em uma leitura ou filme	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Fazer cálculos mentais	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Resolver adequadamente os problemas	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Aprender uma nova informação	(0)	(1)	(2)	(3)
FINANÇAS				
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0)	(1)	(2)	(3)
16. Fazer compras equilibradas	(0)	(1)	(2)	(3)
RELAÇÕES INTERPESSOAIS				
17. Manter uma amizade	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Participar de atividades sociais	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Dar-se bem com as pessoas à sua volta	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Convivência familiar	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Relações sexuais satisfatórias	(0)	(1)	(2)	(3)
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0)	(1)	(2)	(3)
LAZER				
23. Praticar esporte ou exercício	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Ter atividade de lazer	(0)	(1)	(2)	(3)

ANEXO 4

Além dos três trabalhos que compõem essa tese, outros artigos foram produzidos durante o período que compreendeu esse doutorado.

1. CROSSLEY NA, ZUGMAN A, REYES-MADRIGAL F, CZEPIELEWSKI LS, CASTRO MN, DIAZ-ZULUAGA AM, PINEDA-ZAPATA JA, **RECKZIEGEL R**, GADELHA A, JACKOWSKI A, NOTO C, ALLIENDE LM, IRURETAGOYENA B, OSSANDON T, RAMIREZ-MAHALUF JP, CASTAÑEDA CP, GONZALEZ-VALDERRAMA A, NACHAR R, LEÓN-ORTIZ P, UNDURRAGA J, LÓPEZ-JARAMILLO C, GUINJOAN SM, GAMA CS, DE LA FUENTE-SANDOVAL C, BRESSAN RA; ANDES NETWORK. Structural brain abnormalities in schizophrenia in adverse environments: examining the effect of poverty and violence in six Latin American cities. *Br J Psychiatry*. 2020 Aug 18:1-7. [doi: 10.1192/bjp.2020.143]
2. KAUER-SANT'ANNA, M; FREY, BN; FIJTMAN, A; LOREDO-SOUZA, AC; DARGEL, AA; PFAFFENSELLER, B; GAZALLE, FK; COLPO, GD; PASSOS, IC; BÜCKER, J; WALTZ, JC; JANSEN, K; MENDES CERESÉR, KM; BÜRKE, KP; SÓRIA, LS; KUNZ, M; PINHO, M; KAPCZINSKI, NS; GOI, PD; MAGALHÃES, PVS; **RECKZIEGEL, R**; BURQUE, RK; CARDOSO, TA; KAPCZINSKI, FP. Adjunctive tianeptine treatment for bipolar disorder: A 24-week randomized, placebo-controlled, maintenance trial. *Journal of Psychopharmacology*, v.33, p.502-510, 2019. [doi:10.1177/0269881119826602]
3. SARTORI, JM; **RECKZIEGEL, R**; PASSOS, IC; CZEPIELEWSKI, LS; FIJTMAN, A; SODRÉ, LA; MASSUDA, R; GOI, PD; VIANNA-SULZBACH, M; CARDOSO, TA; KAPCZINSKI, FP; MWANGI, B; GAMA, CS. Volumetric brain magnetic resonance imaging predicts functioning in bipolar disorder: A machine learning approach. *Journal of Psychiatric Research*, v. 103, p.237-243, 2018. [doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.05.023]