



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

LUÍSA MONTEIRO BURIN

**GANHO DE PESO, ALTERAÇÕES METABÓLICAS E MORTALIDADE EM
PACIENTES COM TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES: EVIDÊNCIAS DE
ESTUDOS LONGITUDINAIS DO BRASIL E DA HOLANDA**

Porto Alegre

2024

LUÍSA MONTEIRO BURIN

**GANHO DE PESO, ALTERAÇÕES METABÓLICAS E MORTALIDADE EM
PACIENTES COM TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES: EVIDÊNCIAS DE
ESTUDOS LONGITUDINAIS DO BRASIL E DA HOLANDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientadora: Profa. Dra. Neusa Sica da Rocha

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Burin, Luísa Monteiro

Ganho de peso, alterações metabólicas e mortalidade em pacientes com transtornos mentais graves: evidências de estudos longitudinais do Brasil e da Holanda / Luísa Monteiro Burin. -- 2024.

163 f.

Orientadora: Neusa Sica da Rocha.

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, 2024.

1. Síndrome metabólica. 2. Mortalidade. 3. Transtornos mentais graves. 4. Ganho de peso. I. da Rocha, Neusa Sica, orient. II. Título.

LUÍSA MONTEIRO BURIN

**GANHO DE PESO, ALTERAÇÕES METABÓLICAS E MORTALIDADE EM
PACIENTES COM TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES: EVIDÊNCIAS DE
ESTUDOS LONGITUDINAIS DO BRASIL E DA HOLANDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aprovado em: 10 de abril de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Eugênio Horácio Grevet

UFRGS

Dr. Natan Katz

UFRGS

Dr. Raffael Massuda

UFPR

Esta tese é dedicada à minha família.

AGRADECIMENTOS

À minha professora e orientadora, Neusa Sica da Rocha, por ter me transmitido grande parte do conhecimento em pesquisa que tenho hoje, desde os tempos de iniciação científica. Além de ser exemplo de ética e excelência em tudo o que se propõe a fazer, é de uma sensibilidade e generosidade extremas. Agradeço eternamente pelo acolhimento, oportunidade e compreensão que ela teve durante o período do meu doutorado e por todo conhecimento científico que me proporcionou desde 2012.

Aos meus pais, Cristiane e Vitor, que nunca pouparam esforços para me fornecer o melhor em termos de educação. Agradeço por tudo o que vocês fizeram e fazem por mim e por terem me ensinado os mais importantes valores.

À minha irmã, Mariana, que sempre foi minha inspiração. Agradeço por sempre me apoiar, por estar sempre presente na minha vida e por me dar o melhor presente, que é ser dinda da Júlia.

Ao meu esposo, Hugo, que acompanhou de perto a construção desta tese. Sem ele, parte deste trabalho não existiria. Agradeço por todo o amor, afeto, cuidado e por ter sido meu suporte diário e meu maior incentivador durante todo este período. E à nossa filha, Sarah, que mesmo sem ter chegado a este mundo ainda, já me ensina tanto e esteve comigo na escrita desta tese nos últimos 8 meses.

A todos os meus professores, que viabilizaram a construção do meu conhecimento até hoje. Em especial às Professoras Wiepke e Margaret, que me receberam tão bem longe do meu país.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa, que vivenciaram comigo todos os desafios da pós-graduação. Um agradecimento especial aos colegas Antônio, Bruno, Giulio e Marina por todas as contribuições neste trabalho.

À UFRGS, ao HCPA e ao GHC, que me proporcionaram um ambiente de excelência acadêmica para o meu desenvolvimento. À Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, por fornecer dados essenciais para este trabalho.

E por fim, a todos os pacientes que fizeram parte deste estudo, que são sempre a razão principal dos nossos resultados. Agradeço por, generosamente, confiarem no grupo de pesquisa e fornecerem suas informações, mesmo em um momento tão vulnerável das suas vidas, contribuindo para a expansão do conhecimento científico.

RESUMO

Introdução: Indivíduos com transtorno mental grave têm maiores taxas de mortalidade e morrem 10 a 20 anos mais cedo do que a população em geral. A maioria morre devido a causas naturais, sendo doença cardiovascular a principal causa de óbito. Apesar disso, as causas dessa disparidade ainda não são bem explicadas. Esses indivíduos também têm maior risco de desenvolver sobrepeso e obesidade, comparado com a população em geral. As consequências do sobrepeso e da obesidade são diversas, sendo fatores de risco maiores para doenças cardiovasculares, diabetes e vários tipos de cânceres. Além disso, indivíduos com transtorno mental grave apresentam maiores taxas de síndrome metabólica, que está associada a maior risco de eventos cardiovasculares e diabetes tipo 2. As causas para obesidade e alterações metabólicas em pacientes com transtorno mental grave são multifatoriais. Entre elas estão fatores genéticos, comportamentais, como estilo de vida com hábitos alimentares não saudáveis e sedentarismo, e o próprio tratamento do transtorno psiquiátrico. Medicamentos psicotrópicos estão associados ao aumento de peso, principalmente os antipsicóticos. Esses pacientes têm sintomatologia complexa e resistente, o que, muitas vezes, resulta em um tratamento com múltiplos psicofármacos. Poucos estudos exploraram o impacto da associação entre antipsicóticos e outras classes de psicotrópicos no ganho de peso. **Objetivos:** Objetivo geral: avaliar a relação entre ganho de peso e alterações metabólicas, bem como de fatores relacionados ao transtorno psiquiátrico e variáveis sociodemográficas, com a mortalidade em pacientes com transtorno mental grave. **Objetivos específicos:** (1) avaliar ganho de peso em pacientes com transtorno psicótico em uso de apenas antipsicóticos comparados a pacientes em uso de antipsicóticos associado a outros psicotrópicos em tratamento de longo prazo; e (2) avaliar a relação entre síndrome metabólica e parâmetros metabólicos individuais, variáveis relacionadas ao próprio transtorno psiquiátrico e variáveis sociodemográficas com mortalidade em pacientes com transtorno mental grave em um período de 10 anos após sua admissão em uma internação psiquiátrica. **Métodos:** Esta tese avaliou duas populações diferentes para responder aos objetivos. Para o artigo 1, foi feito um estudo de coorte retrospectivo no qual pacientes com transtorno psicótico não-afetivo do estudo GROUP (estudo realizado na Holanda) foram divididos em três grupos: grupo usando apenas antipsicóticos; grupo usando antipsicóticos em combinação com outros psicotrópicos; e grupo sem medicação. A mudança de peso em um intervalo de 3 anos foi avaliada através de teste t para amostras pareadas. Regressão linear foi realizada para avaliar a associação entre covariáveis e peso. Para o artigo 2, foi feito um estudo longitudinal que avaliou pacientes com transtorno mental grave internados em uma unidade psiquiátrica de um hospital terciário no Brasil. Eles foram seguidos 10 anos após a alta hospitalar. O desfecho primário avaliado foi óbito. Os fatores de risco foram glicemia de jejum; hemoglobina glicada; triglicerídeos; colesterol HDL; pressão arterial; diagnóstico de síndrome metabólica; gravidade da doença (de acordo com a escala CGI); psicopatologia geral (de acordo com a escala BPRS); e funcionamento geral (de acordo com a escala GAF). As covariáveis foram gênero, idade, nível socioeconômico, nível educacional, uso de tabaco, diagnóstico psiquiátrico e medicamentos em uso. Para avaliar a associação entre fatores de risco, covariáveis e desfecho, foi utilizada regressão de risco competitivo. **Resultados:** Os principais resultados do artigo 1 foram: pacientes usando apenas antipsicóticos [média = 1,800 kg, $t(99)=2,849$, IC 95%(0,546, 3,054), $p = 0,005$] e usando combinação de antipsicóticos com outros psicofármacos [média = 1,877 kg, $t(72)=2,688$, 95% IC(0,485, 3,268), $p = 0,009$] tiveram ganho de peso significativo no tratamento de longo prazo. Os pacientes que usaram clozapina, olanzapina ou quetiapina apresentaram ganho de peso significativo em comparação com aqueles que não usaram esses medicamentos [diferença

média=1,707 kg, $t(271)=2,061$, IC 95%(0,077, 3,337), $p=0,040$]. Os principais resultados do artigo 2 foram: 21,2% da amostra foi a óbito após 10 anos de seguimento. A principal causa de óbito foi doença cardiovascular (20,2%). A análise univariada mostrou que idade mais avançada; menor nível educacional; pontuações mais altas na BPRS; pontuações mais baixas na GAF; pontuações mais altas no CGI; diagnóstico de síndrome metabólica; e pressão arterial sistólica mais elevada foram associadas a maior risco de mortalidade. As variáveis que permaneceram associadas à mortalidade na análise multivariada foram idade mais avançada [HR=1,07, IC 95% 1,04-1,09, $p<0,001$] e menor nível educacional [HR=0,94, IC 95% 0,89-1,00, $p=0,049$]. Conclusão: Artigo 1: Pacientes que receberam apenas antipsicóticos ou antipsicóticos combinado com outros psicotrópicos seguem ganhando peso durante o tratamento de longo prazo. É possível que o ganho de peso seja impulsionado principalmente pelo uso de antipsicóticos. Artigo 2: O estudo não encontrou associação entre parâmetros metabólicos e mortalidade em pacientes com transtorno mental grave na análise multivariada. Também não foi encontrada associação entre os escores BPRS, CGI e GAF e mortalidade na análise multivariada. Idade mais avançada e menor nível educacional foram as únicas variáveis associadas ao maior risco de mortalidade na análise multivariada. Mortalidade em transtorno mental severo envolve múltiplas variáveis. Doença cardiovascular é a principal causa de óbito nesses pacientes. Estudos que explorem o continuum ganho de peso, alterações metabólicas, eventos cardiovasculares e óbito são necessários para medidas preventivas mais eficazes.

Palavras-chave: antipsicóticos, psicotrópicos, ganho de peso, obesidade, síndrome metabólica, transtornos mentais graves, mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Individuals with severe mental illness have higher mortality rates and die about 10 to 20 years earlier than the general population. Most of them die from natural causes and the leading cause of death is cardiovascular disease. However, despite evidence of this health disparity, it has not led to effective actions to reduce mortality rates. These individuals are also at higher risk of overweight and obesity. Overweight and obesity are associated with greater risk and earlier onset of various diseases, such as type 2 diabetes, cardiovascular disease, and cancer. Furthermore, these individuals have higher rates of metabolic syndrome, which is associated with a higher risk of cardiovascular events and type 2 diabetes. Causes of obesity and metabolic diseases in severe mental illness are multifactorial. These include genetic and behavioral factors, such as a lifestyle with unhealthy diet and a sedentary lifestyle. The treatment of the psychiatric disorder itself also contributes. Psychotropic medications are associated with weight gain, especially antipsychotics. These individuals have complex and often resistant symptoms, which results in treatment with multiple psychotropic drugs. Few studies have explored the impact of the association between antipsychotics and other classes of psychotropics on weight gain.

Objectives: General objective: to evaluate the relationship between weight gain and metabolic parameters, as well as characteristics related to the psychiatric illness and sociodemographic variables, with mortality in patients with severe mental illness. Specific objectives: (1) evaluate weight gain in patients with psychotic disorder using only antipsychotics compared to patients using antipsychotics associated with other psychotropic drugs in long-term treatment; and (2) evaluate the relationship between metabolic syndrome and individual metabolic parameters, variables related to the psychiatric illness itself and sociodemographic variables with mortality in patients with severe mental disorder over a period of 10 years after admission to a psychiatric hospital.

Methods: This thesis evaluated two different sample to answer the objectives. For article 1, patients with non-affective psychotic disorder from the GROUP study (a study performed in the Netherlands) were divided into three groups: (1) taking only antipsychotics; (2) taking antipsychotics in combination with other psychotropics; and (3) taking no medication. Weight change was examined at a three-year interval. We used a paired-sample t-test to calculate weight change. An Independent-sample t-test was performed to evaluate weight change among patients taking clozapine, olanzapine, and quetiapine and individuals not taking these medications. Linear regression was performed to evaluate the association between covariates and weight. For article 2, we included inpatients from a psychiatry unit of a tertiary hospital in Brazil. They were followed for 10 years after discharge. The primary outcome was death. The risk factors were fasting glucose; glycated haemoglobin; triglycerides; HDL cholesterol; blood pressure (BP); metabolic syndrome diagnosis; illness severity (according to the CGI scale); general psychopathology (according to the BPRS scale); and general functioning (according to the GAF scale). The covariates were gender, age, socioeconomic status, educational level, tobacco use, psychiatric diagnosis, and medications in use. To assess the association between risk factors, covariates, and outcome, we used competing-risk regression.

Results: Article 1: patients using only antipsychotics [mean = 1.800 kg, $t(99)=2.849$, 95% CI(0.546, 3.054), $p = 0.005$] and patients using antipsychotics combined with other psychotropics [mean = 1.877 kg, $t(72)=2.688$, 95% CI(0.485, 3.268), $p = 0.009$] showed significant weight gain after long-term treatment. Patients taking clozapine, olanzapine or quetiapine showed significant weight gain compared to those not taking these medications [mean difference=1.707 kg, $t(271)= 2.061$, 95% CI(0.077, 3.337), $p = 0.040$]. Article 2: 21.2% of the sample died after 10 years of follow-up. The most frequent cause of death was cardiovascular diseases (20.2%). Univariate analysis showed that older age; lower

educational level; higher BPRS scores; lower GAF scores; higher CGI scores; metabolic syndrome diagnosis; and higher systolic blood pressure were associated with higher mortality risk. The variables that remained associated with mortality in the multivariate analysis were older age [HR=1.07, 95% CI 1.04-1.09, p<0.001] and lower educational level [HR=0.94, 95% CI 0.89-1.00, p=0.049]. Conclusion: Article 1 showed that patients receiving antipsychotics and antipsychotics with other psychotropics keep gaining weight during long-term treatment. It is possible that weight gain is mainly driven by antipsychotics. Article 2 found no association between metabolic parameters and mortality in patients with SMI in multivariate analysis. It also didn't find association between BPRS, CGI and GAF scores and mortality in multivariate analysis. Older age and lower educational level were the only variables associated with higher mortality risk in the multivariate analysis. Mortality in severe mental illness involves multiple variables. Cardiovascular disease is the main cause of death in these patients. Studies exploring the continuum of weight gain, metabolic abnormalities, cardiovascular events and death are needed for more effective preventive measures.

Keywords: antipsychotics, psychotropics drugs, weight gain, obesity, metabolic syndrome, severe mental illness, mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Questão de pesquisa esquematizada através de fluxograma do continuum ganho de peso, obesidade, síndrome metabólica, eventos cardiovasculares e óbito e variáveis relacionadas.	28
Figura 2. Directed Acyclic Graph (DAG) ilustrando a questão de pesquisa e mostrando como as variáveis se correlacionam de acordo com a literatura.	38
Figura 3. Questão de pesquisa respondida por cada artigo da tese, esquematizada através do fluxograma do continuum ganho de peso, obesidade, síndrome metabólica, eventos cardiovasculares e óbito e variáveis relacionadas.	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre diferentes definições de síndrome metabólica.	22
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
AHA	American Heart Association
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression
CID-10	Código Internacional de Doenças-10
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta
Edição	
GAF	Global Assessment of Functioning
GROUP	Genetic Risk and Outcome of Psychosis
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL-C	lipoproteína de alta densidade
HHA	hipotálamo-hipófise-adrenal
IDF	International Diabetes Federation
IMC	índice de massa corporal
LDL-C	lipoproteína de baixa densidade
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NIMH	National Institute of Mental Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
QI	quociente de inteligência
SM	síndrome metabólica
TCLE	termo de consentimento livre esclarecido
T0	tempo 0
T1	tempo 1
T2	tempo 2

SUMÁRIO

SUMÁRIO	13
1 APRESENTAÇÃO	15
2 INTRODUÇÃO	17
2.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1.1 Definição de Transtorno (ou Doença) Mental Grave	17
2.1.2 Estilo de Vida em Transtorno Mental Grave.....	18
2.1.3 Ganho de peso e Obesidade em Transtorno Mental Grave.....	19
2.1.4 Síndrome Metabólica	21
2.1.5 Síndrome Metabólica em Transtorno Mental Grave	25
2.1.6 Mortalidade em Transtorno Mental Grave	27
2.2 JUSTIFICATIVA	28
2.3 OBJETIVOS.....	30
2.3.1 Objetivo geral.....	30
2.3.2 Objetivos específicos.....	30
3 HIPÓTESES	31
4 MÉTODOS	32
4.1 METODOLOGIA ARTIGO 1.....	32
4.1.1 Delineamento.....	32
4.1.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	32
4.1.3 Coleta de dados	33
4.1.4 Análise estatística.....	34
4.2 METODOLOGIA ARTIGO 2.....	34
4.2.1 Delineamento.....	35
4.2.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	35
4.2.3 Coleta de dados	35
4.2.4 Análise estatística.....	39
5 ASPECTOS ÉTICOS	40
5.1 ARTIGO 1	40
5.2 ARTIGO 2	40
6 RESULTADOS	41
6.1 ARTIGO 1	41

6.2 ARTIGO 2	64
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
7.1 DISCUSSÃO	65
7.2 LIMITAÇÕES	68
7.3 CONCLUSÃO.....	69
8 REFERÊNCIAS.....	71
9 APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	79
10 APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS METABÓLICOS....	81
11 APÊNDICE C – PROTOCOLO DE LIGAÇÕES TELEFÔNICAS	86
12 ANEXO A – PREMIAÇÃO.....	102
13 ANEXO B – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS DURANTE O DOUTORADO – ARTIGO: “STRUCTURAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS IN SEVERE MENTAL DISORDERS ADULT INPATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW”	104
14 ANEXO C – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS DURANTE O DOUTORADO – ARTIGO: “PROMISING TRANSLATABLE PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS FOR BODY WEIGHT MANAGEMENT IN INDIVIDUALS WITH SEVERE MENTAL ILLNESS – A NARRATIVE REVIEW”	145
15 ANEXO D – PARECER DO COMITÊ GESTOR DE POLÍTICA DE PESQUISA DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL	146
16 ANEXO E – TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL PARA PESQUISA – PORTARIA SES/RS Nº 334/2019.....	148
17 ANEXO F – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	150
18 ANEXO G - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA/SECRETARIA DE SAÚDE ESP/SES/RS.....	152

1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na Tese de Doutorado intitulada “Ganho de peso, alterações metabólicas e mortalidade em pacientes com transtornos mentais graves: evidências de estudos longitudinais do Brasil e da Holanda”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A tese utilizou dois projetos de pesquisa diferentes com amostras da Holanda e do Brasil para a produção dos resultados.

O primeiro projeto é intitulado Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) que é um projeto multicêntrico desenvolvido na Holanda que consiste em um estudo de coorte naturalístico com o objetivo de estudar pacientes com transtornos psicóticos não-afetivos, seus irmãos, pais e controles saudáveis. Este projeto foi aprovado pelo Conselho de Revisão Ética do Centro Médico Universitário de Utrecht e pelos respectivos conselhos de cada instituição participante. O artigo 1 desta tese utilizou a amostra deste projeto.

O segundo projeto é intitulado “Associação entre síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e mortalidade em pacientes internados com doença mental severa em um hospital geral terciário (GPPG 2021-0561)”, que é derivado de um projeto maior intitulado “Avaliação e seguimento de pacientes com doença mental severa (DMS): fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos (GPPG 2010-0265)”. Este projeto é um estudo de coorte de amostra brasileira iniciado em 2010 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Ele tem como objetivo principal estudar fatores diagnósticos, prognósticos, de tratamento e biológicos de pacientes com transtorno mental grave que foram internados na unidade de psiquiatria do HCPA. O artigo 2 desta tese utilizou amostra destes projetos.

O artigo 1 é intitulado “Long-term treatment of antipsychotics and combined therapy with other psychotropic medications inducing weight gain in patients with non-affective psychotic disorder: Evidence from GROUP, a longitudinal study” e foi publicado em junho de 2022 na revista *Psychiatry Research*, fator de impacto 11.225 (2021).

O artigo 2 é intitulado “Psychiatric and Metabolic Risk Factors of Mortality in Severe Mental Illness Inpatients: A 10-year Prospective Cohort Study” e está sob revisão desde 04/03/2024 na revista *Acta Psychiatrica Scandinavica*, fator de impacto 6.7 (2022).

Após a apresentação dos artigos, é feita a discussão dos resultados encontrados, bem como das limitações de cada trabalho. Por fim, serão apresentados no final da tese outras

publicações como coautoria durante o período de doutorado e um prêmio de melhor trabalho da Jornada CELG de 2022 recebido pela apresentação de resultados preliminares do artigo 2.

2 INTRODUÇÃO

2.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1.1 Definição de Transtorno (ou Doença) Mental Grave

O termo Transtorno (ou Doença) Mental Grave (do inglês, *Severe Mental Illness*) é amplamente utilizado na literatura. Definir o significado desse termo é importante por uma série de motivos, principalmente no que se refere a identificar a população com essa condição, estabelecendo uma definição padronizada, avaliando a sua relação com morbimortalidade e facilitando, assim, o desenvolvimento de políticas públicas e recursos destinados aos indivíduos que se encaixam nessa classificação (1). No entanto, ainda não há consenso na definição do conceito de transtorno mental grave. As dimensões mais comuns que foram utilizadas para classificar esse grupo de indivíduos foram: (a) diagnóstico; (b) incapacidade; (c) duração; e (d) comportamento anormal. No entanto, se identificou pouca consistência entre as dimensões usadas em diferentes cenários(2,3).

A definição de transtorno mental grave mais utilizada e considerada a mais representativa é a que foi estabelecida pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) em 1987. Esta é baseada em três critérios: (a) diagnóstico de psicose não-orgânica ou transtorno de personalidade; (b) duração caracterizada por “tratamento por longo prazo”; e (c) incapacidade, que inclui comportamento social perigoso ou perturbador, prejuízo moderado para o trabalho e para atividades não-laborais e prejuízo leve para suprir necessidades básicas (1,3,4). Apesar de ter sido operacionalizada em termos de diagnóstico e incapacidade, a dimensão de duração ainda ficou descrita como “tratamento por longo prazo”, sendo difícil de quantificar exatamente este período. Mais tarde, em 2000, um estudo operacionalizou a definição do NIMH conforme os seguintes critérios: (a) diagnóstico de psicose de acordo com o Código Internacional de Doenças - 10 (CID-10); (b) duração de contato com serviço de saúde mental de pelo menos 2 anos; e (c) disfunção severa medida pela escala *Global Assessment of Functioning* (GAF) com escore menor ou igual a 50 (3). Mesmo com diversas tentativas de uniformizar e definir o que é transtorno mental grave, ainda hoje não há consenso internacional, e o termo é utilizado de diversas formas por instituições diferentes em diversas partes do mundo (5).

Com a falta de consenso na definição, também é desafiador quantificar a prevalência de transtorno mental grave. Uma pesquisa conduzida na Europa avaliou a prevalência de

transtorno mental grave de acordo com definições derivadas do NIMH. Neste estudo, no entanto, não foram incluídos indivíduos com transtorno de personalidade. Os autores justificaram a exclusão pela baixa confiabilidade entre avaliadores ao estabelecer esse diagnóstico. Utilizando a definição baseada em três dimensões (diagnóstico de psicose não-orgânica, duração de tratamento maior que 2 anos e disfunção severa), foi encontrada uma prevalência anual que variou de 1.34 a 2.55 por 1000 habitantes, dependendo da região avaliada. (3).

Além disso, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os transtornos mentais, em geral, são responsáveis por um impacto considerável na saúde da população, avaliado através do estudo *Global Burden of Disease*, que mostrou que as doenças neuropsiquiátricas são responsáveis por cerca de 31,7% dos anos vividos com incapacidade(6). Das condições neuropsiquiátricas, as que mais contribuíram foram: depressão unipolar (11,8%), transtorno relacionados ao uso de álcool (3,3%), esquizofrenia (2,8%), depressão bipolar (2,4%) e demência (1,6%) (7). O estudo *Global Burden of Disease* de 2019 mostrou que os transtornos mentais permaneceram entre as 10 principais causas de sobrecarga em todo o mundo, sem evidência de redução global desde 1990 (8).

2.1.2 Estilo de Vida em Transtorno Mental Grave

O impacto de hábitos de vida não saudáveis é significativo na população em geral, estando associado a doenças crônicas e redução da expectativa de vida. Em indivíduos com transtorno mental grave, esse impacto tende a ser ainda maior, considerando que essa população já tem uma taxa maior de obesidade, síndrome metabólica (SM), diabetes e doenças cardiovasculares (9).

A maioria dos indivíduos com transtorno mental grave tende a ter um estilo de vida não considerado saudável (10). Tendem a ter uma dieta menos rica em frutas e vegetais; fazem menos atividade física; fazem mais uso de tabaco; e são mais suscetíveis a fazer uso abusivo de álcool e substâncias psicoativas quando comparados com a população em geral (10,11).

Um estudo realizado na Escócia avaliou os hábitos de vida de uma população de 102 indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia que viviam na comunidade. Nesse estudo, foi feita uma comparação da dieta desses pacientes com a dieta da população em geral da Escócia. Os autores encontraram que indivíduos com esquizofrenia faziam um padrão de escolhas dietéticas pior não só que a população em geral, mas que a parcela com pior padrão de alimentação da população em geral, com alto consumo de gordura e baixo consumo de fibras Além de uma

alimentação não saudável, esse estudo também encontrou altas taxas de tabagismo na amostra de indivíduos com esquizofrenia: 70% eram fumantes; e daqueles fumantes, 54% faziam uso considerado pesado de tabaco (11).

Alguns estudos transversais avaliaram o padrão de dieta em pacientes com transtorno bipolar (12). Um desses estudos comparou o padrão alimentar de mulheres com diagnóstico de transtorno bipolar com mulheres sem esse diagnóstico e mostrou que as pacientes com transtorno bipolar tinham uma alimentação mais calórica e com carga glicêmica maior (13). Outro estudo mais antigo de 2001, avaliou 89 pacientes com transtorno bipolar e comparou com 445 controles. Os resultados mostraram que os pacientes com transtorno bipolar ingeriam maior quantidade de carboidratos, bebidas adoçadas, bolos e doces no geral (14). Em relação à prática de atividades físicas, um estudo realizado com veteranos nos Estados Unidos, mostrou que aqueles que tinham um diagnóstico de transtorno bipolar tinham hábitos de atividade física mais precários, caminhavam menos frequentemente e faziam menos exercícios de força quando comparados aos controles sem diagnóstico de transtorno mental (15).

2.1.3 Ganho de peso e Obesidade em Transtorno Mental Grave

Obesidade e sobrepeso são definidos pela OMS como acúmulo de gordura anormal ou excessivo que prejudique a saúde. Para adultos, obesidade e sobrepeso são definidos através do índice de massa corporal (IMC), sendo um IMC maior ou igual a 25 kg/m² considerado sobrepeso e maior ou igual a 30 kg/m² considerado obesidade. Em 2022, 2,5 bilhões de adultos tinham sobrepeso, e desses, mais de 890 milhões viviam com obesidade. Isto corresponde a 43% de adultos (43% dos homens e 44% das mulheres) com excesso de peso; um aumento em relação a 1990, quando 25% dos adultos tinham excesso de peso. Cerca de 16% dos adultos em todo o mundo eram obesos em 2022 e a prevalência mundial da obesidade mais do que duplicou entre 1990 e 2022(16).

As consequências do sobrepeso e da obesidade para a saúde são diversas, sendo um fator de risco maior para as chamadas doenças não-transmissíveis (em inglês, *noncommunicable diseases*), como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças musculoesqueléticas (ex: osteoartrite) e vários tipos de cânceres (ex: câncer de endométrio, mama, ovário, próstata, fígado, rim, vesícula e cólon). O risco dessas doenças aumenta com o aumento do IMC. Estratégias e Planos de Ações têm sido feitos pela OMS com o objetivo de descrever as ações necessárias para apoiar dietas saudáveis e atividade física regular. Uma das estratégias apela para que medidas sejam tomadas a nível global, regional e local com o objetivo

de melhorar os regimes alimentares e os padrões de atividade física a nível populacional. A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável reconhece as doenças não-transmissíveis como um grande desafio para o desenvolvimento sustentável. Como parte da Agenda, os chefes de Estado e de governo comprometeram-se a desenvolver respostas nacionais, até 2030, para reduzir em um terço a mortalidade prematura causada por doenças não-transmissíveis através da prevenção e do tratamento (16,17).

Indivíduos com transtorno mental grave têm um risco aumentado de obesidade, 1,8 vezes maior comparado com a população em geral. Uma meta-análise de 2021 avaliou 120 estudos de 43 países e estimou uma prevalência de 25,9% para obesidade e de 60,1% para sobrepeso e obesidade juntos em pacientes com transtorno mental grave (18). As causas para esse maior risco não são completamente explicadas, mas envolvem fatores preveníveis, como pior padrão de dieta e baixo nível de atividade física. Além disso, também se discute o papel do próprio tratamento devido ao uso de medicações com potencial para aumento de peso (19).

Ganho de peso devido ao uso de antipsicóticos já é bem embasado pela literatura. Uma meta-análise de 1999 incluindo 81 estudos mostrou que a maioria dos antipsicóticos estavam associados a ganho de peso. Entre os cinco antipsicóticos estudados (clozapina, olanzapina, risperidona, sertindol e ziprasidona), ziprasidona mostrou ter o menor ganho de peso (0.04kg), e clozapina o maior (4.45 kg) com 10 semanas de tratamento (20). Desde a realização deste estudo, diversos outros autores mostraram a associação entre uso de antipsicóticos e, não só ganho de peso, como também SM (21–26). A maioria dos estudos mostra que o ganho de peso geralmente ocorre nas primeiras semanas de tratamento. No entanto, existem estudos mostrando que o ganho de peso permanece mesmo com o tratamento a longo prazo (26). Um estudo de 2009 avaliou 349 pacientes em uso de tratamento de longo prazo com clozapina e reportou um ganho de peso a longo prazo que atingiu um platô após 42 semanas de uso da medicação (27).

Além do ganho de peso com antipsicóticos, estudos também mostram o ganho de peso com outras classes de psicotrópicos (28–30). Lítio e valproato de sódio foram associados a ganho de peso significativo, assim como alguns antidepressivos, em alguns estudos (31–33). No entanto, uma meta-análise de 2021 sugeriu que o ganho de peso com lítio é muito menos significativo do que se pensava anteriormente. Foi feita meta-análise de 9 estudos de pacientes com transtorno bipolar, mostrando que o ganho de peso com lítio não foi significativo, apesar de uma tendência ao aumento de peso de menos de 0,5 kg, com maior ganho de peso em estudos mais curtos. Ganho de peso com lítio foi significativamente menor do que com comparadores ativos (34). Poucos estudos avaliaram a associação entre psicotrópicos de diferentes classes e ganho de peso. Um estudo transversal com 626 pacientes de 4 hospitais psiquiátricos avaliou

os efeitos metabólicos resultantes do tratamento combinado de antipsicótico e ácido valpróico em comparação à monoterapia com antipsicótico. Este estudo não relatou diferenças no ganho de peso ou outros resultados metabólicos entre os dois grupos. No entanto, ele tem limitações como delineamento transversal e poder insuficiente (35). Dois outros estudos realizados em populações pediátricas mostraram que os efeitos adversos metabólicos causados pelos antipsicóticos tendem a ser piores quando há associação de outros psicotrópicos no tratamento (36,37).

2.1.4 Síndrome Metabólica

2.1.4.1 Definição

O termo síndrome metabólica (SM) foi formalizado em 1998-1999 e, atualmente, é universalmente utilizado. Desde então, foram propostos diferentes critérios diagnósticos e definições para SM (ver tabela 1), o que dificultava a sua utilidade na prática clínica(38). Com objetivo de uniformizar a definição de SM, em 2009 cinco grupos distintos [International Diabetes Federation (IDF), the American Heart Association (AHA) / National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society e the International Association for the Study of Obesity] realizaram a harmonização dos critérios (39).

De acordo com a harmonização, o diagnóstico de SM é feito com a presença de 3 ou mais dos seguintes fatores de risco:

- Circunferência abdominal de acordo com região geográfica e etnia específica: ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres (América do Sul e América Central);
- Colesterol HDL < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres;
- Triglicérides ≥ 150 mg/dl ou tratado;
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou tratado;
- Pressão arterial sistólica ≥ 130 , pressão arterial diastólica ≥ 85 ou tratado.

Tabela 1. Comparação entre diferentes definições de síndrome metabólica.

	OMS	EGIR	NCEP/ATPIII	AACE	AHA/NHLBI/ ADA NCEP atualizada/AT PIII	IDF	Definição Harmonizada^a
Ano	1999	1999	2001	2003	2004	2005	2009
Número de fatores de risco	GJ alterada/tolerância à glicose alterada/DM 2 ou resistência à insulina e 2 ou mais dos abaixo:	Resistência à insulina e 3 ou mais dos abaixo:	3 ou mais dos abaixo:	GJ alterada/tolerância à glicose alterada e 1 critério abaixo:	3 ou mais dos abaixo:	Obesidade e 2 dos abaixo:	3 ou mais dos abaixo:
Obesidade		Circunferência abdominal ≥94 cm H ≥80 cm M	Circunferência abdominal ≥102 cm H ≥88 cm M	IMC ≥25kg/m ²	Circunferência abdominal ≥102 cm H ≥88 cm M	Circunferência abdominal ≥94 cm H ≥90 cm (H asiáticos) >80 cm M	Circunferência abdominal de acordo com etnia e região geográfica
Dislipidemia		C-HDL < 39 mg/dl TG ≥ 177 mg/dl ou tratado	C-HDL < 40 mg/dl H < 50 mg/dl M TG ≥ 150 mg/dl	C-HDL < 40 mg/dl H < 50 mg/dl M TG ≥ 150 mg/dl	C-HDL < 40 mg/dl H < 50 mg/dl M TG ≥ 150 mg/dl ou tratado	C-HDL < 40 mg/dl H < 50 mg/dl M TG ≥ 150 mg/dl ou tratado	C-HDL < 40 mg/dl H < 50 mg/dl M TG ≥ 150 mg/dl ou tratado
Hiperglicemia		GJ > 110 mg/dl Sem DM2	GJ ≥ 110 mg/dl DM2	GJ ≥ 110 mg/dl Sem DM2 2h TTG > 140 mg/dl	GJ ≥ 100 mg/dl DM2	GJ ≥ 100 mg/dl DM2	GJ ≥ 100 mg/dl ou tratado
Hipertensão	PAS ≥ 140 PAD ≥ 90	PAS ≥ 140 PAD ≥ 90 ou tratado	PAS ≥ 130 PAD ≥ 85	PAS ≥ 130 PAD ≥ 85	PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 ou tratado	PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 ou tratado	PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 ou tratado
Componentes adicionais	Microalbuminúria ≥ 20 µg/min Albumina/creatinina ≥30 mg/g			Resistência à insulina (história familiar de DM2, idade, etnia, sedentarismo, SOP)			

Adaptado de Samson & Garber, 2014(38)

Abreviações: AHA, American Heart Association; C-HDL, colesterol HDL; DM2, diabetes mellitus tipo 2; GJ, glicemia de jejum; H, homens; IMC, índice de massa corporal; M, mulheres; NHLBI, National Heart, Lung and Blood Institute; OMS, Organização Mundial da Saúde; PAD, pressão arterial diastólica em mm Hg; PAS, pressão arterial sistólica em mm Hg; SOP, síndrome dos ovários policísticos; TTG, teste de tolerância à glicose; TG, triglicerídeos.

^aJoint statement from the IDF, AHA/NHLBI, the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society, and the International Association for the Study of Obesity.

2.1.4.2 Epidemiologia

A prevalência de SM pode variar dependendo da definição utilizada. No entanto, se estima que um quarto a um terço da população adulta preenche critérios para a síndrome (38). Dados de 1999 a 2010 do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) nos Estados Unidos mostraram uma prevalência de SM de 22,9% a 25,2% em adultos maiores de 20 anos(40). No Brasil, dados do *National Health Survey* de 2013, mostraram uma prevalência de 9% de SM na população brasileira maior de 18 anos. Esses dados também identificaram que 67,3% da população apresenta pelo menos um ou dois critérios de SM, caracterizando uma quantidade significativa de indivíduos em risco de desenvolvimento de SM (41).

Por definição, SM não é uma doença, mas sim um conjunto de fatores de risco para doenças. Um diagnóstico de SM está associado a maior risco cardiovascular. Dados do Framingham Heart Study Offspring mostram que indivíduos com SM tiveram um risco relativo, ajustado para a idade, de 2,88 para homens e 2,25 para mulheres de desenvolver desfecho cardiovascular (42). O diagnóstico de SM também prediz risco de diabetes mellitus tipo 2 (43–45). Análise de dados dos participantes do Framingham Heart Study Offspring revelaram um risco relativo para desenvolvimento de diabetes, ajustado por idade, de 7 vezes em homens e em mulheres (42). Tem sido evidenciado que quanto mais critérios preenchidos para SM, maior o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (46).

Risco maior para o desenvolvimento de outras doenças também pode estar associado com SM, considerando o critério obesidade. Vinte por cento das mortes por câncer em mulheres e 14% em homens podem ser atribuídos à obesidade (47). Os mecanismos fisiopatológicos desta relação ainda estão sendo elucidados, sendo algumas possíveis causas a promoção do crescimento neoplásico por inflamação do tecido adiposo, hiperglicemia ou hiperinsulinemia, ou mesmo níveis aumentados de fator de crescimento insulina-like 1 (IGF-I) (48).

2.1.4.3 Fisiopatologia

As disfunções bioquímicas encontradas na SM incluem alteração na tolerância à glicose e em níveis de lipoproteínas, bem como alterações inflamatórias. A resistência à insulina tem um papel central na SM e a gordura visceral parece ser o principal determinante de resistência à insulina (49). Esses depósitos em gordura visceral, em comparação com depósitos em gordura subcutânea, estão associados com maior resistência à insulina, partículas menores de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e de colesterol de lipoproteína de alta

densidade (HDL-C), e aumento do número de partículas de LDL-C e de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Em indivíduos suscetíveis, a incapacidade das células β pancreáticas de compensar a resistência à insulina resulta em hipoinsulinemia relativa, promovendo aumento da atividade da lipase hormônio-sensível e excesso de lipólise de triglicerídeos armazenados em adipócitos, especialmente de depósitos de gordura abdominal, resultando em excesso de liberação de ácidos graxos livres. A teoria do portal da SM prevê que os ácidos graxos livres derivados da gordura visceral são liberados na circulação portal e transportados para o fígado para serem armazenados como triglicerídeos. Excesso de triglicerídeos também é transferido para o LDL-C, que, então, torna-se um substrato mais atraente para a lipase hepática, provocando a lipólise dos triglicerídeos e resultando em pequenas partículas densas de LDL-C. LDL-C denso e pequeno é mais aterogênico do que as subclasses maiores de LDL-C e é mais sujeito à oxidação e absorção pela parede arterial (38).

O fluxo aumentado de ácidos graxos livres para os tecidos periféricos também inibe a sinalização da insulina. Com a resistência hepática à insulina e uma abundância de substrato de ácidos graxos livres, a gliconeogênese aumenta, contribuindo para a hiperglicemia. A resistência à insulina miocelular também resulta na diminuição da eliminação de glicose periféricamente. Com o tempo, as células β pancreáticas continuam a descompensar pelo aumento da necessidade de insulina para superar a resistência, resultando em diabetes mellitus tipo 2(38).

O desenvolvimento da hipertensão é multifatorial, parcialmente mediado pela disfunção endotelial causada pela geração de espécies reativas de oxigênio mediada por ácidos graxos livres; ativação do sistema nervoso simpático e inibição da óxido nítrico sintase induzidas por hiperinsulinemia; e os efeitos das citocinas derivadas do tecido adiposo. Há também a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona na obesidade (38).

Deve-se considerar também os produtos de secreção do tecido adiposo. As adipocinas são secretadas pelo tecido adiposo com efeitos metabólicos de longo alcance. Entre essas adipocinas, a adiponectina tem um papel positivo, e níveis mais elevados resultam em diminuição da inflamação sistêmica e promoção da sensibilidade à insulina (38).

Também existe uma estreita relação com células derivadas da medula óssea, especificamente macrófagos, que provavelmente são responsáveis por aumentos em citocinas, como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), que aumentam a inflamação e a resistência à insulina, podendo, também, ter um papel no aumento do risco cardiovascular associado à obesidade (38).

2.1.5 Síndrome Metabólica em Transtorno Mental Grave

Já está documentado na literatura que indivíduos com transtorno mental grave têm risco aumentado para o desenvolvimento de SM (50)(51). Uma meta-análise de 2015 (52) avaliou dados dos principais transtornos mentais graves (esquizofrenia e transtornos relacionados, transtorno de humor bipolar e depressão maior) e evidenciou que 32,6% dessa população tinha diagnóstico de SM e que o risco relativo para SM é de 1,58 vezes maior comparando com a população em geral. Este mesmo estudo não encontrou diferença significativa na prevalência de SM entre esquizofrenia, transtorno de humor bipolar e depressão maior, sugerindo ser uma comorbidade comum em diferentes transtornos psiquiátricos. Em indivíduos com esquizofrenia, a prevalência foi maior em quem teve múltiplos episódios comparado a quem estava em um primeiro episódio psicótico. Indivíduos em uso de medicações antipsicóticas tiveram risco aumentado para SM comparado a indivíduos que não estavam usando medicação. Entre os antipsicóticos, clozapina e olanzapina foram os que acarretaram maior risco de SM. Inclusive, em pacientes com diagnóstico de transtorno de humor bipolar, aqueles que estavam usando antipsicóticos tiveram um risco 1,72 maior de ter SM em comparação com os que não estavam usando medicação antipsicótica. No entanto, essa meta-análise incluiu principalmente estudos transversais, o que limita a associação causal entre SM e fatores analisados, como o uso de medicações. O uso concomitante de outros psicotrópicos (antidepressivos e estabilizadores de humor, por exemplo), também não foi avaliado. Outros estudos, porém, evidenciaram que alguns antidepressivos podem reduzir hiperglicemia e até aumentar a sensibilidade à insulina, enquanto outros podem exacerbar a disfunção na homeostase glicêmica (53).

Uma revisão realizada em 2018 (54), evidenciou que, apesar de poucos estudos prospectivos, existe uma associação bidirecional entre depressão maior e SM (depressão maior predizendo desenvolvimento de SM e SM predizendo o desenvolvimento de depressão maior ao longo do tempo) (55). Alguns estudos longitudinais mostraram que a combinação de alterações metabólicas contribui para a manutenção da cronicidade de sintomas depressivos (56–58). Não está bem estabelecido, no entanto, se diferentes subtipos clínicos de depressão (melancólica, atípica) – e de transtorno de humor bipolar (tipo 1, tipo 2) - têm relação com SM. Alguns estudos mostraram que indivíduos com depressão atípica têm maiores níveis de marcadores inflamatórios, IMC, circunferência abdominal e triglicérides e menores níveis de HDL-C ao comparar com indivíduos com depressão melancólica (59,60).

Em indivíduos com transtorno de humor bipolar, a maioria dos estudos avaliaram pacientes em uso de psicotrópicos. Não há, portanto, muitas evidências do risco de SM em pacientes virgens de tratamento. Um estudo em pacientes com transtornos de humor bipolar sem tratamento e com diagnóstico recente mostrou que esses indivíduos tinham a mesma proporção de SM em comparação com a população em geral. No entanto, esses pacientes apresentaram resistência à insulina aumentada em comparação com a população em geral, sugerindo um risco aumentado de desenvolvimento de anormalidades metabólicas, incluindo SM, independente do tratamento (61).

Indivíduos com esquizofrenia e transtornos relacionados também apresentam maior risco de SM (52,54). Diversos autores vêm apontando a contribuição dos antipsicóticos para este desfecho (62,63). No entanto, estudos recentes apontam para alterações metabólicas em indivíduos com esquizofrenia mesmo na ausência de uso de antipsicóticos (64,65). Também há estudos mostrando alterações metabólicas em indivíduos com risco aumentado para desenvolvimento de psicose e em familiares de pacientes com esquizofrenia (54,66).

A fisiopatologia da associação entre transtorno mental grave e SM é complexa e não está bem estabelecida. Algumas evidências sugerem características fisiopatológicas comuns, incluindo disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e mitocondrial, neuroinflamação, ligações genéticas e interações epigenéticas (67)(68).

Em pacientes com transtorno de humor bipolar, por exemplo, estudos sugerem diversos possíveis mecanismos para explicar a relação com desenvolvimento de anormalidades metabólicas como resistência à insulina. Em particular, excesso de cortisol, adiposidade central, função imunológica alterada e fatores comportamentais, como baixa adesão a atividades físicas. Em ambas as fases da doença, depressiva e maníaca, existe uma associação entre estresse crônico e cortisol elevado. Glicocorticoides elevados, resultantes da hiperativação do eixo HHA, evitam a captação de glicose pela insulina, promovendo disfunção metabólica. A desregulação do eixo HHA também está associada a níveis elevados de leptina. Anormalidades na sinalização da leptina podem levar à obesidade e sensibilidade anormal à insulina. Outra consequência do cortisol elevado é o aumento da atividade da lipoproteína lipase, que aumenta a quantidade de tecido adiposo. A secreção elevada de cortisol também causa resistência à insulina nos músculos e afeta a função da glicogênio-sintase, levando à resistência à insulina periférica (61).

Os mecanismos pelos quais a depressão pode contribuir para a resistência à insulina e o metabolismo alterado da glicose foram sugeridos por vários pesquisadores. Postulou-se que os transtornos depressivos alteram o eixo HHA e podem levar ao excesso de secreção de

cortisol. Isso pode, por sua vez, contribuir para a deposição de gordura visceral e aumentar a resistência à insulina. Na verdade, foi documentado que os sintomas agudos de humor podem ser precedidos e acompanhados por aumentos nos níveis de hormônios adrenocorticotróficos. Em síntese, os distúrbios na regulação do cortisol vistos nos transtornos de humor desempenham um papel no desenvolvimento das principais manifestações da SM, como resistência à insulina, hiperglicemia, obesidade e dislipidemia (61,69).

2.1.6 Mortalidade em Transtorno Mental Grave

Diversos estudos mostram que indivíduos com transtorno mental grave apresentam taxa de mortalidade maior que a da população em geral (52,70,71). Há dados evidenciando que esses indivíduos morrem 10 a 20 anos mais cedo, e que a mortalidade por todas as causas é 2 a 3,5 vezes maior que a da população em geral, e esta lacuna está aumentando(71). Doenças cardiovasculares, respiratórias e metabólicas são as principais comorbidades clínicas desses pacientes, seguido por câncer e doenças infecciosas. A maioria desses indivíduos morre devido a causas naturais, sendo que a principal causa de mortalidade é por doença cardiovascular (71,72).

Evidências mostram que 75% dos indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia (versus 33% na população em geral) morre por evento cardiovascular. Uma meta-análise de 2015 mostrou que a mortalidade por todas as causas em pacientes com transtorno de humor bipolar é duas vezes a esperada na população em geral, e que morte por causa natural é 1.5 vezes maior nessa população, com risco dobrado para morte por doenças cardiovasculares e triplicado por doenças respiratórias (73). Um estudo prospectivo de 2020 avaliou mais de 500 mil adultos na China e concluiu que transtorno depressivo estava associado a um risco elevado de mortalidade por todas as causas e por causa cardiovascular, principalmente em homens (74).

Embora muitos estudos tenham mostrado evidências de maior risco de mortalidade em pacientes com transtorno mental grave, não houve redução nesta lacuna ao longo do tempo. Na verdade, os mecanismos subjacentes ainda não estão totalmente conhecidos e os dados são bastante inconsistentes. Ainda se discute sobre o efeito de longo prazo do uso de antipsicóticos, podendo existir um período de anos entre o ganho de peso induzido por esses psicotrópicos, desenvolvimento de SM e morte prematura (75).

2.2 JUSTIFICATIVA

A figura 1 mostra de forma esquemática um possível fluxo de eventos que podem culminar no óbito de pacientes com transtorno mental grave. Ao redor deste fluxo, temos muitas outras variáveis que podem influenciar (positivamente ou negativamente) os desfechos possíveis deste caminho.

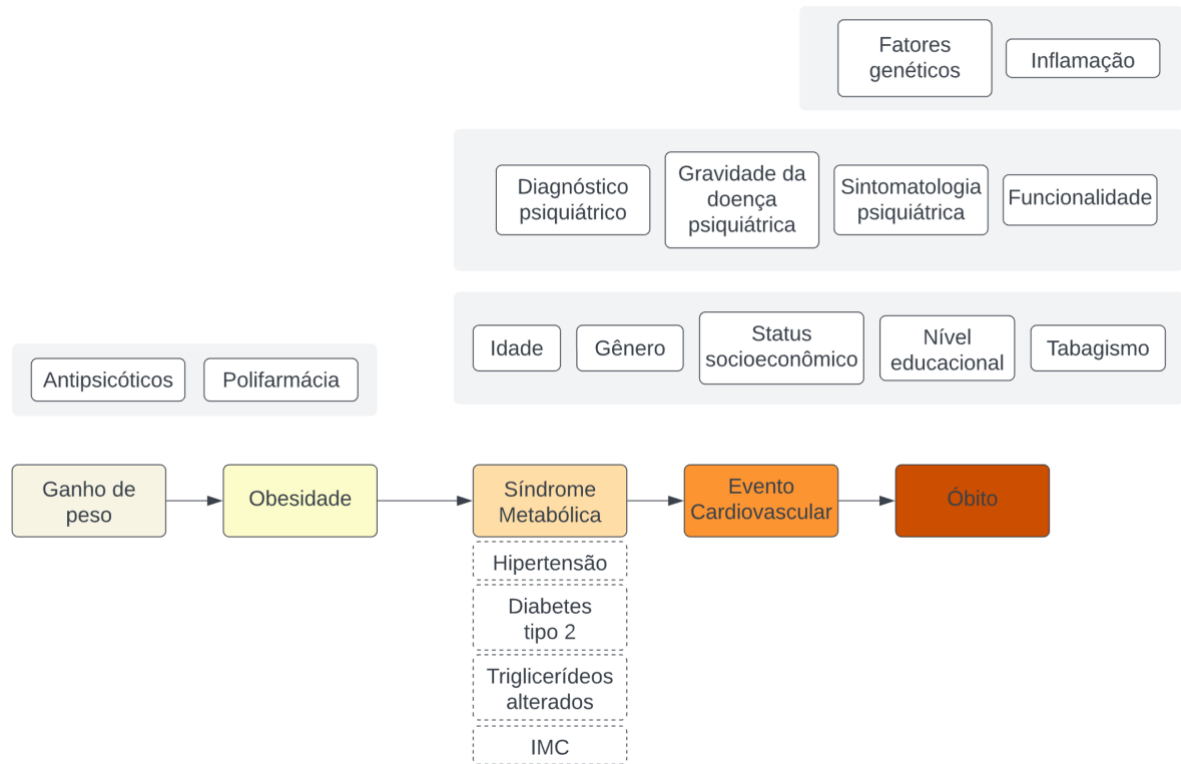


Figura 1. Questão de pesquisa esquematizada através de fluxograma do continuum ganho de peso, obesidade, síndrome metabólica, eventos cardiovasculares e óbito e variáveis relacionadas.

O papel dos antipsicóticos no ganho de peso, e até mesmo em alterações metabólicas independente do ganho de peso, já vem sendo bem estabelecido pela literatura. Sabemos que o controle dos sintomas psiquiátricos em pacientes com transtorno mental grave é muitas vezes desafiador e exige que o tratamento seja feito com mais de um medicamento. O impacto da associação de antipsicóticos com outros psicotrópicos no ganho de peso e na saúde metabólica desses pacientes ainda é pouco explorado. Não sabemos o quanto de risco extra, em termos de ganho de peso, a combinação de psicotrópicos pode ocasionar.

Também já é bem estabelecido que a obesidade é um fator de risco para SM, e que o diagnóstico de SM identifica população de alto risco para desfechos cardiovasculares. Em função disso, esse diagnóstico fornece dados para a prevenção de morbidade e mortalidade.

Apesar disso, poucos estudos longitudinais, principalmente no Brasil e na América Latina, avaliaram os fatores de risco metabólicos para a mortalidade em pacientes com transtorno mental grave, mesmo sabendo-se que a causa principal de óbitos desses indivíduos é por doenças cardiovasculares. Sendo assim, entender como vai se desenhando a trajetória de ganho de peso, alterações metabólicas, eventos cardiovasculares e óbito é de extrema relevância para a prática clínica para que possam ser estabelecidas medidas preventivas. Existem estudos associando esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão maior com SM. No entanto, há poucos estudos avaliando a relação de SM e mortalidade em transtorno mental grave. Além disso, a maioria dos estudos que avaliam mortalidade em transtorno mental grave como um grupo de indivíduos, incluem pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar e não incluem indivíduos com depressão maior na sua amostra, mesmo a depressão maior também sendo um transtorno grave e com desfechos negativos equiparáveis àqueles com diagnóstico de esquizofrenia e bipolaridade.

Além de fatores de riscos metabólicos, poucos estudos avaliaram a contribuição de outros fatores, como por exemplo, a gravidade do próprio transtorno psiquiátrico, a severidade dos sintomas e a funcionalidade dos pacientes para a mortalidade nessa população. Essas variáveis também podem ter impacto na saúde física de pacientes com transtorno mental grave, que têm menos consciência sobre sintomas físicos e procuram menos os serviços de saúde, prolongando ainda mais o tempo até o diagnóstico e o tratamento de doenças crônicas como obesidade, diabetes, hipertensão, aumentando as chances de eventos cardiovasculares e, conseqüentemente, de óbito.

O monitoramento e a avaliação de fatores de risco para mortalidade nessa população podem facilitar o desenvolvimento de intervenções mais eficazes. Além disso, o acompanhamento de longo prazo é necessário para documentar com precisão o surgimento de cada desfecho e facilitar o desenvolvimento de intervenções com caráter preventivo.

Por fim, o tratamento dessas condições (doença metabólica, cardiovascular e transtorno mental) em conjunto pode diminuir os riscos de desfechos cardiovasculares bem como, possivelmente, a progressão da doença psiquiátrica, já que SM está associada a um curso de doença psiquiátrica mais crônico e progressivo.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre ganho de peso e alterações metabólicas, bem como de fatores relacionados ao transtorno psiquiátrico e variáveis sociodemográficas, com a mortalidade em pacientes com transtorno mental grave.

2.3.2 Objetivos específicos

1. Avaliar ganho de peso em pacientes com transtorno psicótico em uso de apenas antipsicóticos comparados a pacientes em uso de antipsicóticos associado a outros psicotrópicos em tratamento de longo prazo.

2. Avaliar a relação entre SM e parâmetros metabólicos individuais e mortalidade em pacientes com transtorno mental grave em um período de 10 anos após sua admissão em uma internação psiquiátrica.

3. Avaliar a relação de variáveis como gravidade da doença psiquiátrica, sintomatologia e funcionalidade com a mortalidade em pacientes com transtorno mental grave em um período de 10 anos após a sua admissão em uma internação psiquiátrica.

4. Avaliar o papel de variáveis sociodemográficas na mortalidade de pacientes com transtorno mental grave em um período de 10 anos após a sua admissão em uma internação psiquiátrica.

3 HIPÓTESES

1. Pacientes com transtorno psicótico em uso de antipsicóticos associado a outros psicotrópicos comparados àqueles em uso de apenas antipsicóticos vão ganhar mais peso no tratamento de longo prazo.

2. O diagnóstico de SM ou a presença de parâmetros metabólicos alterados na admissão de uma internação psiquiátrica de pacientes com transtorno mental grave é fator de risco para mortalidade em um período de 10 anos após sua alta.

3. A gravidade da doença psiquiátrica, a sintomatologia mais severa e a pior funcionalidade em pacientes com transtorno mental grave admitidos em uma internação psiquiátrica são fatores de risco para mortalidade em um período de 10 anos após a sua alta.

4 MÉTODOS

Para responder aos objetivos específicos desta tese, foram avaliadas duas populações diferentes, utilizando metodologias diferentes que deram origem a dois artigos científicos.

4.1 METODOLOGIA ARTIGO 1

4.1.1 Delineamento

O artigo 1 é um estudo de coorte retrospectivo que utilizou uma base de dados já existente da Holanda chamada GROUP. O estudo GROUP é um estudo de coorte longitudinal multicêntrico projetado para avaliar o início e o curso de transtornos psicóticos não afetivos influenciados por fatores genéticos e ambientais. Incluiu 1.120 pacientes, 1.057 irmãos, 919 pais e 590 controles saudáveis. Os pacientes foram acompanhados durante um período de 6 anos com três medições (basal, 3 anos e 6 anos de acompanhamento). Quatro centros médicos universitários (Amsterdã, Groningen, Maastricht e Utrecht) e as suas instituições de cuidados de saúde mental afiliadas estiveram envolvidos na avaliação (76).

4.1.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos pacientes no GROUP foram os seguintes: (1) pacientes entre 16 e 50 anos (incluídos extremos); (2) diagnóstico de transtorno psicótico não afetivo de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição (DSM-IV)(77), (3) bom domínio da língua holandesa; e (4) capaz e disposto a dar consentimento informado por escrito.

Características da amostra

Para o artigo 1, se utilizou uma parte da amostra do GROUP. Dos 1.120 pacientes incluídos no GROUP, 615 pacientes completaram o seguimento de 6 anos. Apenas pacientes recebendo tratamento de longo prazo foram incluídos no estudo. Aqueles que receberam tratamento igual ou superior a 38 semanas consecutivas ($n = 520$) foram incluídos. Este limite foi baseado em estudos anteriores (22). Além disso, os pacientes tinham que ter realizado, pelo menos, duas medições de peso em tempos diferentes ($n = 351$). Foram excluídos pacientes em

uso de qualquer outra classe de medicação psicotrópica, exceto antipsicóticos, estabilizadores de humor, antidepressivos ou benzodiazepínicos (n = 281). Por fim, outliers, ganhando ou perdendo peso extremo foram excluídos. A amostra final foi de 273 pacientes.

4.1.3 Coleta de dados

Os seguintes dados sociodemográficos foram coletados no banco de dados do GRUP: idade, sexo, etnia, estado civil e uso de tabaco. Além disso, foram incluídas as pontuações do Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III), para estimar o quociente de inteligência (QI), e a escala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (78). A PANSS é usada para avaliar uma variedade de sintomas em pacientes com esquizofrenia. É composta por três subescalas: escala de sintomas positivos (7 itens), escala de sintomas negativos (7 itens) e escala de psicopatologia geral (16 itens).

Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo 1: usando apenas medicação antipsicótica, que incluiu pacientes em monoterapia de antipsicótico ou combinação de antipsicóticos (n = 100); grupo 2, antipsicóticos em associação com outros psicotrópicos (n = 73); e grupo 3, que não recebeu medicação psicotrópica (n = 100). Como os pacientes não tinham uma medida de peso no início do estudo tempo 0 (T0), foram utilizadas as medidas realizadas no seguimento de 3 anos, tempo 1 (T1), e de 6 anos, tempo 2 (T2). A diferença de peso foi calculada subtraindo o peso em T1 do peso em T2.

A duração de cada tratamento foi considerada como a diferença entre a data do T2 e a última data em que o medicamento foi adicionado à prescrição do paciente. Além disso, a variável “estado da medicação” em T2 deveria ser registrada como “em uso atualmente”. Caso o paciente estivesse em uso de mais de um medicamento, utilizamos a duração do último medicamento adicionado à prescrição do paciente para calcular a duração de todos os medicamentos psicotrópicos. Os pacientes que não estavam tomando medicação em T1 e em T2 foram incluídos no grupo sem medicamentos.

Como as medicações clozapina, olanzapina e quetiapina apresentaram o maior aumento de peso em estudos anteriores (79,80), foram realizadas análises secundárias, dividindo a amostra em dois grupos: (a) em uso de clozapina, olanzapina ou quetiapina (associados ou não a outros psicotrópicos) (n = 99), e (b) não usando clozapina, olanzapina ou quetiapina (n = 174).

4.1.4 Análise estatística

As características da amostra foram compiladas usando média e desvio padrão para variáveis contínuas e percentagens para variáveis categóricas. Análise de variância (ANOVA) e testes de qui-quadrado foram aplicados para investigar as diferenças entre os grupos em todos os grupos, e teste t de amostra independente ou pareada para investigar diferenças entre os grupos. O método de Bonferroni foi utilizado para ajuste de comparações múltiplas na análise post-hoc. A variação de peso entre T1 e T2 para cada grupo foi calculada. No grupo de pacientes em uso de combinação de medicamentos, foram avaliados medicamentos psicotrópicos diferentes dos antipsicóticos (estabilizadores de humor, antidepressivos, benzodiazepínicos) e o efeito do tratamento combinado na mudança de peso. Como os grupos não eram homogêneos em relação à idade, tempo de tratamento, tempo de doença, número de medicamentos psicotrópicos em uso, QI, diagnóstico e escores da PANSS, realizamos regressão linear com cada um desses fatores de confusão para analisar se havia alguma associação com a mudança de peso. Para analisar outros possíveis confundidores, avaliamos a associação entre cada uma dessas covariáveis e a mudança de peso: sexo, peso em T1, altura, etnia e uso de tabaco. O *General Linear Model* (Medidas Repetidas) foi realizado, utilizando como covariáveis sexo e peso em T1. A normalidade foi assumida através do padrão dos histogramas. Assumimos significância estatística quando o valor p foi igual ou inferior a 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o IBM SPSS versão 25.0.

Após realizar a análise, foi calculado o poder de detecção dos resultados. O tamanho de amostra consiste em 100 sujeitos do grupo usando apenas antipsicóticos e 73 sujeitos do grupo usando antipsicóticos com outros psicotrópicos. Encontramos 8% de poder para detectar uma diferença de -0,077 kg (DP 0,95) na mudança de peso entre os dois grupos, assumindo um teste bicaudal com um nível alfa de 0,05. Encontramos 81% de poder para detectar uma diferença de 1,8 kg (DP 6,318) na mudança de peso entre T1 e T2 no grupo usando apenas antipsicóticos, assumindo um teste bicaudal com nível alfa de 0,05. Encontramos 76% de poder para detectar uma diferença de 1,877 kg (DP 5,965) na mudança de peso entre T1 e T2 no grupo usando combinação de antipsicóticos com outros psicotrópicos, assumindo um teste bicaudal com nível alfa de 0,05.

4.2 METODOLOGIA ARTIGO 2

4.2.1 Delineamento

O artigo 2 trata-se de um estudo de coorte longitudinal, prospectivo. Ele foi elaborado a partir uma coorte de pacientes internados na unidade psiquiátrica de um hospital terciário, HCPA (Brasil). Esta coorte faz parte do projeto “Avaliação e seguimento de pacientes com doença mental severa (DMS): fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos” (GPPG 2010-0265). Esses pacientes foram incluídos no estudo entre 2011 e 2013 e foram seguidos 10 anos após sua alta hospitalar.

4.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com 18 anos ou mais admitidos na Unidade de Internação Psiquiátrica do HCPA entre 2011 e 2013 que tinham condições clínicas e que consentiram em participar e que tinham como diagnóstico principal: esquizofrenia e transtornos relacionados, transtorno bipolar ou depressão maior.

O critério operacional usado para definir transtorno mental grave neste estudo foi: (1) ter um transtorno no ano anterior, que não seja transtorno por uso de substâncias e (2) que resulte em prejuízo funcional significativo, medido pela GAF (score < 50) e/ou internação psiquiátrica. Portanto, assumiu-se, a priori, que a admissão do paciente na internação configurava doença mental severa, apesar de uma pequena parcela poder não preencher o critério de tempo de doença. Um estudo prévio do projeto mostrou que 90% dos pacientes avaliados sofriam de transtornos de humor ou transtornos do espectro da esquizofrenia, ao passo que 65% deles apresentavam episódio depressivo maior como diagnóstico principal ou comórbido (81).

Foram excluídos pacientes que tinham como diagnóstico principal dependência ou abuso de substâncias e/ou que tenham permanecido menos de uma semana internados.

4.2.3 Coleta de dados

Os pacientes foram convidados a participar do estudo no 1º dia de sua internação, quando foi realizada a entrevista diagnóstica, coletadas as amostras sanguíneas, e preenchidos os principais instrumentos e o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) pelo paciente e/ou seu responsável (apêndice A). A entrevista diagnóstica foi realizada por psiquiatras ou médicos residentes em psiquiatria que não eram responsáveis pela internação, nem pelo

tratamento dos pacientes. Os outros procedimentos foram realizados por auxiliares de pesquisa. A equipe de pesquisa não teve nenhuma influência no plano terapêutico dos pacientes incluídos no estudo.

Os pacientes incluídos foram avaliados em até 72 horas após a admissão. Foram realizadas avaliação diagnóstica, sintomática geral e de gravidade. Também foram coletados dados sociodemográficos.

4.2.3.1 Instrumentos aplicados

a) Para diagnóstico:

Entrevista semi-estruturada pelo MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview): é um instrumento que faz o diagnóstico psiquiátrico utilizando os critérios do DSM-IV. Já foi validado e adaptado para o português (82).

b) Para sintomatologia psiquiátrica:

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): é uma escala de sintomatologia psiquiátrica geral que é aplicada por entrevistador. É composta por 18 itens que podem variar de intensidade de 1 a 7, sendo que 1 representa “ausente” e 7 representa “extremamente grave”(83).

c) Para avaliação de severidade da doença:

Clinical Global Impression (CGI): é uma escala concisa utilizada pelo clínico para avaliar a sua impressão da gravidade do transtorno. Sua pontuação varia entre “0” que representa “Não está doente” até 6 que representa “extremamente grave” (84).

d) Para funcionalidade:

Global Assessment of Functioning (GAF): é uma escala usada para medir o quanto os sintomas de uma pessoa afetam sua vida cotidiana em uma escala de 0 a 100, sendo 100 se referindo ao melhor nível de funcionamento (85).

d) Para avaliação de dados sociodemográficos:

Ficha de avaliação geral com dados sociodemográficos;

Critério de Classificação Econômica Brasil: avalia o nível socioeconômico através dos bens de consumo e nível educacional do indivíduo.

4.2.3.2 Avaliação de síndrome metabólica e demais parâmetros metabólicos

Os dados para avaliação de SM foram coletados através de revisão de dados de prontuário do dia da admissão (entre os anos de 2011 e 2013), ou até uma semana após, de

todos os indivíduos incluídos no projeto, conforme protocolo criado (apêndice B). Foram coletados os seguintes dados: IMC, dosagem de HDL-C, dosagem de triglicerídeos, dosagem de glicemia de jejum, dosagem de hemoglobina glicada e valores de pressão arterial. Para aqueles que não tinham todos os parâmetros metabólicos solicitados pela sua equipe assistente, esses parâmetros foram dosados posteriormente através de sangue congelado desses pacientes, que foi coletado na admissão.

Os critérios diagnósticos para SM usados estão de acordo com a definição harmonizada de 2009 da declaração conjunta das seguintes instituições: IDF, AHA/NHLBI, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, e International Association for the Study of Obesity. Como não tínhamos disponíveis dados referentes à circunferência abdominal, usamos como critério para definir obesidade abdominal IMC maior que 30 kg/m²

4.2.3.3 Coletas de sangue

Foram coletadas amostras sanguíneas na admissão e na alta hospitalar. A amostra de soro foi obtida através de punção venosa, sendo o sangue imediatamente centrifugado a 3000×g por 5 min. As amostras foram mantidas a -80°C até o momento da análise bioquímica. As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Psiquiatria Molecular. As amostras foram armazenadas em laboratório adequado gerenciado pelo GPPG-HCPA.

4.2.3.4 Dados de mortalidade

Os dados de mortalidade foram obtidos de duas maneiras. Foram realizadas ligações telefônicas para todos os pacientes incluídos no estudo, 10 anos após a alta hospitalar. Nessas ligações, foi seguido um protocolo (apêndice C) com perguntas relacionadas à doença psiquiátrica, tratamento e óbito. Para diminuir as perdas de seguimento, conseguimos, através da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, os dados oficiais de mortalidade do estado. Com isso, tivemos acesso à data de óbito e causa de óbito de todos os pacientes que foram a óbito no estado no período de 10 anos desde a alta hospitalar.

4.2.3.5 Variáveis

Para definir que variáveis que seriam usadas nas análises de risco de óbito, foi construído *Directed Acyclic Graph* (DAG) (86) com objetivo de ilustrar a questão de pesquisa

e mostrar como as variáveis se correlacionam de acordo com a literatura (figura 3). O desfecho primário foi óbito (por causa natural); os fatores de risco para o desfecho foram: diagnóstico de SM; parâmetros metabólicos individuais: IMC, pressão arterial, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicerídeos e colesterol HDL; e escalas relacionadas à doença psiquiátrica: BPRS (para avaliação de sintomas), CGI (para avaliação de gravidade de doença) e GAF (para avaliação de funcionalidade). As covariáveis foram: idade, gênero, nível socioeconômico, nível educacional, uso de tabaco, diagnóstico psiquiátrico, e medicações em uso. O tempo até o óbito (desde o início do estudo até 10 anos de seguimento) foi a variável de tempo utilizada.

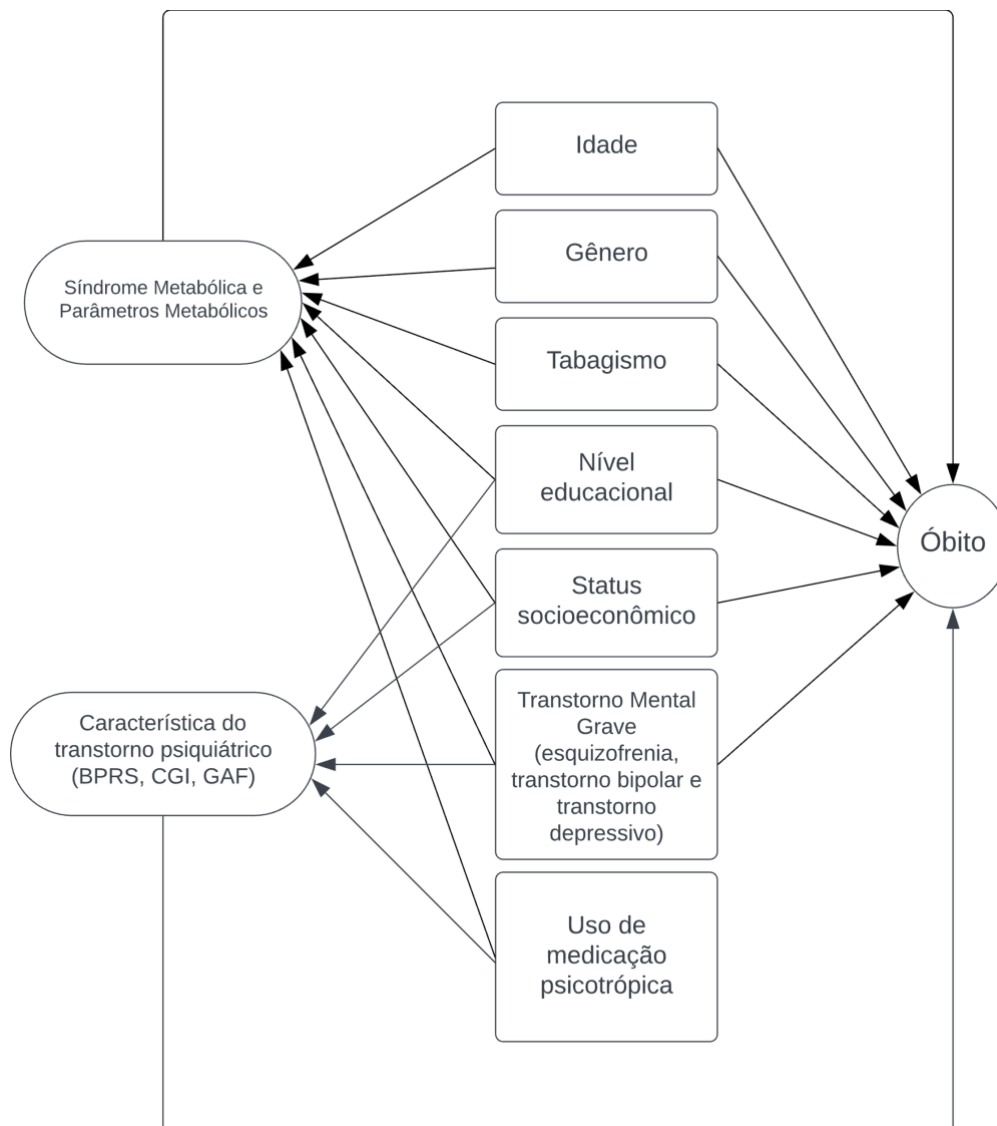


Figura 2. Directed Acyclic Graph (DAG) ilustrando a questão de pesquisa e mostrando como as variáveis se correlacionam de acordo com a literatura.

4.2.4 Análise estatística

Média e desvio padrão foram utilizados para descrever variáveis contínuas. Variáveis categóricas foram descritas com percentagens.

Para avaliar a associação entre os fatores de risco, covariáveis e desfecho, foi utilizado o modelo de regressão de risco competitivo (análises univariadas e multivariadas) (87) e calculadas as taxas de risco (no inglês *hazard ratios*) para o desfecho. Esse modelo foi escolhido porque tínhamos dois tipos diferentes de eventos: (1) morte por causas naturais e (2) morte por causas externas. Estávamos interessados em avaliar quais variáveis estavam associadas às mortes por causas naturais. Morte de causa externa foi considerado como um evento cuja ocorrência impossibilitou a ocorrência do evento primário de interesse (morte de causa natural). Para não censurar os indivíduos que foram a óbito por causas externas, consideramos que eles apresentavam um evento de risco competitivo na análise.

Foi considerada significância estatística quando o valor de p foi menor que 0,05. As análises foram realizadas utilizando IBM SPSS versão 28.0.1.1 (14) e R versão 4.3.2.

5 ASPECTOS ÉTICOS

5.1 ARTIGO 1

O estudo foi aprovado centralmente pelo Conselho de Revisão Ética do Centro Médico Universitário de Utrecht (Holanda) e, posteriormente, pelos conselhos de revisão locais de cada instituto participante. Após informações completas, verbais e escritas, sobre o estudo, foi obtido consentimento informado por escrito de todos os participantes. A confidencialidade dos dados é mantida usando uma identificação de pesquisa (ID) exclusiva para cada entrevistado. O número de identificação não inclui quaisquer dados relacionados com o nome do participante ou informações que possam levar à identificação da pessoa. Antes do início do estudo, todos os entrevistadores se reuniram para oficinas de treinamento para praticar as avaliações de todas as medidas utilizadas no projeto GROUP.

5.2 ARTIGO 2

O projeto teve aprovação do Comitê de Ética do HCPA (GPPG-2021-0561) e foi aprovado na Plataforma Brasil (CAAE 54221621500005327). O consentimento para participação no estudo foi obtido do próprio indivíduo, quando juízo crítico (capacidade de consentir) preservado; e pelo seu responsável legal quando juízo crítico não preservado (apêndice A). Caso o indivíduo tenha recuperado o seu juízo crítico ao longo da coleta e não tenha concordado com o consentimento dado pelo responsável, sua decisão foi respeitada e o indivíduo foi excluído do estudo. O consentimento também foi obtido na fase de seguimento através das ligações telefônicas (apêndice C). O roteiro de ligação telefônica foi elaborado em consultoria com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. A utilização de dados de mortalidade também foi aprovada pelo comitê de ética da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (anexos D, E, F e G).

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO 1

O artigo 1 é intitulado “Long-term treatment of antipsychotics and combined therapy with other psychotropic medications inducing weight gain in patients with non-affective psychotic disorder: Evidence from GROUP, a longitudinal study” e foi publicado em junho de 2022 na revista *Psychiatry Research*, fator de impacto 11.225 (2021). Pode ser acessado em sua versão publicada pelo seguinte DOI: [10.1016/j.psychres.2022.114680](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114680)

Long-Term Treatment of Antipsychotics and Combined Therapy with Other Psychotropic Medications Inducing Weight Gain in Patients with Non-affective Psychotic Disorder: Evidence from GROUP, a Longitudinal Study

Luisa M. Burin^{a,b,c*}, Margaret K. Hahn^{d,e,f}, Neusa S. da Rocha^{a,b,c,g}, Therese van Amelsvoort^h, Agna A. Bartels-Velthuisⁱ, Richard Bruggeman^{i,j}, Lieuwe de Haan^{k,l}, Frederike Schirmbeck^{k,l}, Claudia J. P. Simons^{h,m}, Jim van Os^{n,o}, and Wiepke Cahn^{n,p}

^aCenter of Clinical Research and Center of Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

^bPost-Graduation Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^cI-QOL Innovations and Interventions for Quality of Life research group, Porto Alegre, Brazil

^dCentre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada

^eDepartment of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

^fBanting and Best Diabetes Centre (BBDC), University of Toronto, Toronto, ON, Canada

^gPsychiatry Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

^hDepartment of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

ⁱDepartment of Psychiatry & Rob Giel Research Center, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, The Netherlands

^jDepartment of Clinical and Developmental Neuropsychology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

^kDepartment of Psychiatry, Academic Medical Centre University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

^lArkin, Institute for Mental Health, Amsterdam, The Netherlands

^mGGzE Institute for Mental Health Care, Eindhoven, The Netherlands

ⁿDepartment of Translational Neuroscience, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

^oDepartment of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, King's Health Partners, London, United Kingdom

^pAltrecht, General Mental Health Care, Utrecht, The Netherlands

*Corresponding author at: Center of Clinical Research and Center of Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), R. Ramiro Barcelos, 2350 - Rio Branco, 90035-007 Porto Alegre -RS, Brazil. E-mail address: luisaburin@gmail.com

Abstract

Introduction: Antipsychotic (AP) drugs can cause weight gain. Little is known about change in weight when APs are combined with other classes of psychotropics. This study examines the weight change in patients undergoing long-term treatment with APs or receiving treatment with AP combined with other psychotropics.

Methods: Patients with non-affective psychotic disorder from the Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) study were divided into three groups: (1) AP medication group (APm) (n=100), (2) AP in combination with other psychotropic (APc) (n=73), and (3) medication-free (Meds-free) (n=100). Weight change was examined at inclusion and after three years using a paired-sample t-test. Independent-sample t-test were performed to evaluate weight change among patients taking clozapine, olanzapine and quetiapine and individuals not taking any of these medications. Linear regression was performed to evaluate the association between covariates of interest and weight change.

Results: Patients in the APm group [mean=1.800 kg, $t(99)=2.849$, 95% CI(0.546, 3.054), $p=0.005$] and the APc group [mean=1.877 kg, $t(72)=2.688$, 95% CI(0.485, 3.268), $p=0.009$] showed significant weight gain between the two measurements. No significant weight gain was found for the Meds-free group. Patients taking clozapine, olanzapine or quetiapine showed significant weight gain compared to those not taking any of these medications [mean difference=1.707 kg, $t(271)=2.061$, 95% CI(0.077, 3.337), $p=0.040$].

Conclusion: Patients with a non-affective psychotic disorder receiving AP and receiving AP with other psychotropics gain weight during long-term treatment. It is possible that long-term weight gain is driven by APs and that other psychotropics do not continuously increase weight.

Keywords: weight gain, antipsychotic, psychotropic medication, non-affective psychotic disorders, combined therapy

Abbreviations:

AP: antipsychotic

APc: antipsychotic in combination with other psychotropic medication

APm: antipsychotic medication group

BMI: body mass index

IQ: intelligence quotient

Meds-free: medication-free

NOS: not otherwise specified

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

SD: standard deviation

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition

1 Introduction

Causes for overweight and obesity in schizophrenia and related disorders are multifactorial(Cooper et al., 2016; De Hert et al., 2009; McEvoy et al., 2005). However, antipsychotic (AP) treatment seems to influence this outcome significantly(Allison et al., 1999; Bak et al., 2014; Musil et al., 2015). Overweight and obesity often have a huge impact on health, increasing the risk of comorbidities such as type 2 diabetes, cardiovascular disease, hypertension, and certain cancers(Newcomer, 2005). In addition, AP-induced weight gain can be a predictor of treatment discontinuation and therefore predispose patients to relapse(Garcia et al., 2016; Higashi et al., 2013; Mustafa et al., 2018). The CATIE study, for example, demonstrated that more patients discontinued olanzapine owing to weight gain or metabolic effects (9 percent vs. 1 to 4 percent with the other four drugs studied, $p < 0.001$)(Lieberman et al., 2005).

A meta-analysis(Allison et al., 1999) including 81 studies reported that most APs were associated with weight gain. Among the five APs studied (clozapine, olanzapine, risperidone, sertindole, and ziprasidone), ziprasidone had the lowest weight gain (0.04 kg), and clozapine the highest (4.45 kg), within 10-weeks treatment. Since this meta-analysis, several authors have shown the association between use of AP and increased risk of weight gain and, also, metabolic syndrome(Allison et al., 2009; American Diabetes Association, 2004; Bak, 2020; Bak et al., 2014; Burghardt et al., 2018; Lieberman et al., 2005; Musil et al., 2015). A recent review indicated that none of the second-generation APs studied are fully devoid of metabolic disorders (Bernardo et al., 2021). Other findings concerning AP- associated weight gain show that patients most at risk are younger, have lower body mass index (BMI), and are female(Laura N. Castellani, Kenya A. Costa-Dookhan, William B. McIntyre et al., 2019; Musil et al., 2015). Furthermore, AP naïve status has also been reported to be associated with more pronounced weight gain, independent of agent AP class(Correll et al., 2009; Zipursky et al., 2003).

Most of the weight gain is reported to occur in the first weeks of treatment. However, existing studies also demonstrate that patients continue to gain weight even during long-term AP use(Musil et al., 2015). A recent meta-analysis reported that clinically relevant weight gain, even for first-generation AP, occurs with increased duration of AP use(Bak et al., 2014). A study from Bai et al(Bai et al., 2009) evaluated 349 patients undergoing long-term treatment with clozapine reported long-term weight gain reaching a plateau after 42 months. Similarly, it has been demonstrated that when drug-naïve first-episode patients are followed over the long-term, the differences between individual antipsychotic agents disappear at the 12-month mark(Perez-iglesias et al., 2008).

In addition to a large body of literature substantiating the association between APs and weight gain, other studies have also shown weight gain with the use of other classes of psychotropic drugs (Fava, 2000; Nihalani et al., 2011; Pijl and Meinders, 1996; Schwartz et al., 2004). For example, valproate and lithium have been associated with significant weight gain (Abosi et al., 2018; Chengappa et al., 2002). Some types of antidepressants have also been associated with weight gain (Abosi et al., 2018; Bet et al., 2013).

Despite the evidence showing that weight gain is associated with several classes of medications, very few studies have evaluated weight gain in patients using AP combined with other psychotropic medications. A cross-sectional study with 626 patients from 4 psychiatric hospitals evaluated the metabolic effects resulting from combined therapy of AP and valproic acid compared to AP monotherapy. This study reported no differences in weight gain or other metabolic outcomes between the two groups. However, the authors argued some limitations that could have led to these results, including a cross-sectional design, and insufficient power, highlighting the need for future studies (Zuo et al., 2015). Conversely, two studies in pediatric populations have shown that metabolic adverse events caused by APs tend to be worse when multiple APs or other classes of psychotropic medications are co-prescribed (Mcintyre and Jerrell, 2008; Rubin et al., 2015).

Given the high prevalence of combination treatment in patients with psychosis spectrum disorders (Gaudiano et al., 2018; Yang et al., 2018) this present study aims to examine weight change during long-term treatment of patients with non-affective psychotic disorders and the effects of antipsychotic medication with and without other psychotropic medication.

2 Methods

2.1 Study Design

This cohort study used the GROUP database. The GROUP study is a multi-center longitudinal cohort study designed to evaluate the onset and course of non-affective psychotic disorders influenced by genetic and environmental factors. It included 1120 patients, 1057 siblings, 919 parents, and 590 healthy controls. Patients were followed during a period of 6 years with three measurements (baseline, 3-year, and 6-year follow-up). Four university medical centers (Amsterdam, Groningen, Maastricht, and Utrecht) and their affiliated mental health care institutions were involved in the assessment. For further details on GROUP design and characteristics, refer to Korver et al (Korver et al., 2012).

2.2 Participants

The inclusion criteria for patients in GROUP were the following: (1) age range of 16-50 years (extremes included); (2) a diagnosis of non-affective psychotic disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria (American Psychiatric Association, 2000), (3) good command of the Dutch language; and (4) able and willing to give written informed consent. The study protocol was approved centrally by the Ethical Review Board of the University Medical Centre Utrecht and subsequently by local review boards of each participating institute. After full verbal and written information about the study, written informed consent was obtained from all participants. Confidentiality of data is maintained by using a unique research identification (ID) for each respondent. The ID number

does not include any data related to the name of the participant or information that could lead to the identification of the person. Before the start of the study all interviewers met for training workshops to practice the assessments of all measures used in the GROUP project (Korver et al., 2012).

Sociodemographic data were collected from GROUP database: age, gender, ethnicity, marital status, and tobacco use. Furthermore, the study scores from Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III), in order to estimate the intelligence quotient (IQ), and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)(Kay, Stanley R, Abraham Flszbeln, 1987)were included. The PANSS is used to assess a variety of symptoms in patients with schizophrenia. It consists of three subscales: positive syndrome scale (7 items), negative syndrome scale (7 items), and general psychopathology scale (16 items). From the 1120 patients included in the GROUP 615 patients completed the 6-year follow-up. Only patients receiving long-term treatment were included. Those who received treatment equal to or longer than 38 consecutive weeks (N= 520) were included in the present study. This threshold was based on previous studies(Bak et al., 2014). Moreover, patients had to have two weight measurements (N=351). Patients taking any other class of psychotropic medication, except antipsychotics, mood stabilizers, antidepressants, or benzodiazepines (N=281), were excluded. Finally, outliers, gaining or losing an extreme amount of weight, using as reference the Hoaglin et al study(Hoaglin and Iglewicz, 1987), were taken out. Two hundred and seventy-three patients remained, as shown in Figure 1.

2.3 Procedures

Patients were divided into three groups: group 1: only AP medication (APm group), which included patients in AP monotherapy or AP in combination with other AP treatment (n=100); group 2, AP in combination with other psychotropic medication (APc group) (n=73); and group 3, receiving no psychotropic medication (Meds-free group) (n=100). Since patients did not have an objective weight measurement at baseline (T0), measurements at 3-year (T1) and at 6-year (T2) follow-up were used. Weight difference was calculated by subtracting weight at T1 from weight at T2.

The duration of each treatment for APm and APc was taken as the difference between the date of T2 and the last date the medication was added to the patient's prescription. Furthermore, the variable "status of medication" in T2 should be registered as "currently using". If the patient was using more than one medication, we used the duration of the last medication added to patient's prescription to calculate the duration of all psychotropic medication. Patients who were not taking medication in T1 and in T2 were included in Meds-free group.

As clozapine, olanzapine and quetiapine showed the highest increase in weight in previous studies(De Hert et al., 2012; Zhang et al., 2016), secondary analyses were performed, dividing the sample in two groups: (a) using clozapine, olanzapine or quetiapine (combined with other psychotropic or not) (n=99), and (b) not using clozapine, olanzapine or quetiapine (n=174).

2.4 Statistical analysis

All statistical analyses were performed with IBM SPSS version 25.0. Sample characteristics were compiled using mean and standard deviation for continuous variables, and percentages for categorical variables. Analysis of variance (ANOVA) and Chi-square tests were applied to

investigate the group differences in all groups, and independent or paired sample t-test to investigate between group differences. Bonferroni method was used to adjust for multiple comparisons in the post-hoc analysis. Weight change between T1 and T2 for each group was calculated. In the APc group, psychotropic medication other than antipsychotics (mood stabilizers, antidepressants, benzodiazepines) and the effect of combination treatment on weight change was assessed. Since the groups were not homogeneous with respect to age, duration of treatment, duration of illness, number of psychotropic medications in use, IQ, diagnosis, and PANSS scores, we performed linear regression with each of these confounders to analyze if there was any association with the weight change. In order to analyze other possible confounders, we evaluated the association between each of these covariates and weight change: gender, weight in T1, height, ethnicity, and tobacco use. General Linear Model (Repeated Measure) was performed using as covariates gender and weight in T1. Normality was assumed through histogram layout. We assumed a statistical significance when the two-sided p-value was equal or lower than 0.05.

After performing the analysis, the power to detect results was calculated. Our sample size consists of 100 subjects in the APm group and 73 subjects in the APc group. We found 8% power to detect a -0.077 kg (SD 0.95) difference in weight change between the two groups (APm compared to APc), assuming a two-tailed test with an alpha level of 0.05. We found 81% power to detect a 1.8 kg (SD 6.318) difference in weight change between T1 and T2 in APm group, assuming a two-tailed test with an alpha level of 0.05. We found 76% power to detect a 1.877 kg (SD 5.965) difference in weight change between T1 and T2 in APc group, assuming a two-tailed test with an alpha level of 0.05.

3 Results

3.1 Characteristics of patients

Table 1 shows the characteristics of the patients (i.e., data collected at T1). Patients in the APc group had a higher mean age compared to patients in the Meds-free group. Regarding diagnosis, there was a higher prevalence of schizophrenia in the APm group, compared to the Meds-free group. In contrast, the percentage of patients with schizoaffective disorder was higher in the APc group, compared to the APm group and Meds-free group. The percentage of psychotic disorder NOS (Not Otherwise Specified) and schizophreniform disorder were higher in the Meds-free group, compared with the APm group and the APc group.

Regarding the duration of current treatment only patients taking medications for at least 38 weeks were included. Patients in the APm group had a significantly higher mean duration of treatment compared to the APc group [mean difference=62.7 weeks, $t(171)=3.46$, 95% CI(26.9, 98.5), $p=0.001$]. The APc group (9.9 ± 4.3 years) had a longer duration of illness compared to the Meds-free group (7.4 ± 3.9 years), [mean difference=2.4 years, $p=0.002$].

The APc group showed higher scores on the positive scale of the PANSS compared to the Meds-free group, [mean difference=0.24, $p=0.017$]. The APm group showed higher scores on the negative scale of the PANSS than the Meds-free group, [mean difference=0.25, $p=0.031$]. There were no significant differences in general psychopathology scale scores among the three groups.

Patients in Meds-free group showed significantly higher IQ scores compared to patients in the APm group, [mean difference=6.95, $p=0.01$]. Meds-free group also showed higher IQ scores compared to the APc group, however it was not significant, [mean difference=5.81, $p=0.078$].

No statistical differences were found among the three groups regarding gender, ethnicity, marital status, tobacco use, weight at T1 and height.

Table 2 (supplementary material) and Table 3 (supplementary material) show the types of medications used by patients in each group. There were no statistical differences among the types of AP used between the APm group and the APc group. In the APm group, 85 patients were taking only one AP, 10 patients were taking two APs, and 5 patients were taking three APs. In the APc group, 56 patients were taking only one AP, 15 were taking two APs, and 2 were taking three APs. Regarding other psychotropics medications in the APc group, 61 patients were taking one other medication, 10 patients were taking two other medications, and 2 were taking three other medications. The most frequent class of other psychotropic medication prescribed in combined therapy was antidepressants ($n=40$), followed by mood stabilizers ($n=27$), and benzodiazepines ($n=24$).

3.2 Outcomes

3.2.1 Weight change between T1 and T2

The mean duration of follow-up (T1-T2) was 2.7 (± 0.54) years. Both the APm group [mean difference=1.800 kg, $t(99)=2.849$, 95% CI(0.546, 3.054), $p=0.005$] and the APc group [mean difference=1.877 kg, $t(72)=2.688$, 95% CI(0.485, 3.268), $p=0.009$] had a statistically significant weight gain between T1 and T2. In contrast, the Meds-free group did not show statistically significant weight gain [mean=0.230 kg, $t(99)=0.316$, 95% CI(-1.212, 1.672), $p=0.752$], as shown in Figure 2.

Comparing weight change between APm group and APc group, no statistically significant difference was found [mean difference = -0.077 kg, $t(171)= -0.081$, 95% CI (-1.952, 1.799), $p=0.936$].

Patients taking clozapine, olanzapine or quetiapine gained statistically significant more weight than those who were not taking these three drugs [mean difference=1.707 kg, $t(271)= 2.061$, 95% CI(0.077, 3.337), $p=0.040$], as shown in Figure 3.

In the APc group, no statistically significant weight change was found comparing the three classes of combined psychotropic medication (antidepressants, mood stabilizers, or benzodiazepines), (Figure 4, supplementary material). Comparing each class separately, there was no statistically significant weight gain for any of the combined classes of psychotropic medications between T1 and T2.

3.2.2 Covariates

Since the groups were not homogeneous with respect to age, duration of treatment, duration of illness, number of psychotropic medications in use, IQ, diagnosis, and PANSS scores, linear regression was performed with each of these confounders to analyze if there was any correlation

with the weight change. No association was found between any of these variables and weight change.

Regarding possible other confounders, an association between gender and weight was found, with women gaining significantly more weight than men [mean difference=2.207 kg, $t(271)=2.242$, 95% CI(0.269, 4.146), $p=0.026$] (Figure 5, supplementary material). Also, weight at T1 and weight change were inversely associated [$R^2 = 0.053$, $B=-0.092$, 95% CI (-0.139, -0.045), $p\leq 0.001$]. The lower the weight at T1, the higher the amount of weight gain was observed (Figure 6, supplementary material). None of the covariates showed statistical significance in the general linear model.

There were no significant differences in gender and weight at T1 between the group taking clozapine, olanzapine or quetiapine, and the group not taking any of these three medications.

4 Discussion

Our main hypothesis was that patients in the combined drug therapy (AP and other psychotropic medication) would gain more weight than patients using only AP drug therapy. Our results showed that patients in the APc group (combined therapy) indeed gained weight between the two measurements; however, they gained almost the same amount of weight as the APm (AP only) group. Patients in the Meds-free group (no medication) did not show statistically significant weight change between the two measurements. These results show that the use of medications is associated with weight change even in long-term treatment.

In contrast to our hypothesis, patients in the APc group did not show a higher in weight increase compared to patients taking AP only. Thus, continuous long-term weight gain could be primarily driven by APs that are known to cause severe weight gain (i.e. clozapine, olanzapine, and quetiapine) and not by the use of antidepressants, mood stabilizers and/or benzodiazepines. To the best of our knowledge, the present study is the first to evaluate the weight change in patients with psychosis spectrum disorders using AP medications alone vs AP medications combined with other psychotropic drug classes during a 6-year follow-up.

Several explanations could be considered for not finding a greater weight increase in patients using a combined drug therapy. First, APs, especially clozapine, olanzapine and quetiapine, appear to cause such a degree of weight gain that when other medications are added to the prescription, they do not contribute much beyond that. In other words, a “ceiling” effect may exist. Second, the study population is characterized by individuals that are already diagnosed with schizophrenia spectrum disorder for more than three years. To this last point, it is well established that individuals in their first episode with minimal previous exposure to psychotropic medications are most sensitive to AP-induced weight gain. As such, it is possible that in a first episode psychosis population, one would be able to see the effect of polypharmacy more clearly. Third, in this present study we grouped additional psychotropic medications together, which could have been a confounder, since some of these drugs can be potentially weight neutral or can even cause weight loss (i.e., bupropion, lamotrigine).

In the APc group, there was no association between weight gain and a specific class of psychotropic medication (antidepressants, mood stabilizers or benzodiazepines). We had no

information available regarding which specific medications in these classes patients were using. This could be one of the reasons why we did not find statistically significant weight gain for a specific class. It is known that only certain antidepressants induce weight gain. In a recent review article, Abosi et al (Abosi et al., 2018) reported early weight gain (within a 4-12 week period) for specific agents, including amitriptyline, mirtazapine, and nortriptyline. With medium- and long-term treatment, other antidepressants were also associated with weight gain: paroxetine, mirtazapine, amitriptyline, citalopram and nortriptyline. In contrast, antidepressants such as bupropion can induce weight loss (Abosi et al., 2018) (Gadde and Xiong, 2007). Likewise, mood stabilizers such as divalproex and lithium are known to induce weight gain, while lamotrigine is considered to be weight-neutral agent (Schwartz et al., 2004), and topiramate induces weight loss, and has been studied to mitigate AP-related weight gain (Hahn et al., 2013; Rohan Khera, 2016). Only a small number of patients could be divided into each medication category. Therefore, further analysis was not possible.

Sample differences were found among the three groups. Patients in the Meds-free group, had a higher prevalence of schizophreniform disorder and psychotic disorder NOS compared to the patients using APs, which is in keeping with briefer course and/or less certain indication for long-term treatment with an AP. In contrast, the APm group and the APc group showed higher prevalence of schizophrenia and schizoaffective disorder, respectively. According to the literature, there is no consensus if patients with schizoaffective disorder should be treated with APs, mood stabilizers or combinations of these drugs (Jager et al., 2010). However, some studies point out that the majority of the patients with schizoaffective disorder are treated with more than one class of psychotropic drugs (Murru et al., 2011). This could have contributed to the higher prevalence of this diagnosis in the APc group.

Our data showed that weight at T1 had a negative influence on weight gain. Heavier patients at T1 tended to gain less weight during follow-up. Possibly this is caused by a ceiling effect. This finding is in accordance with the Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes studies. These studies included 4626 patients with long-term AP treatment and showed that the proportion of patients gaining more weight was smaller with higher BMI (Bushe et al., 2013). It is also documented in the literature that the greatest amount of weight gain occurs in the first few months of the treatment (Manu et al., 2015). While previous studies have shown that younger age is a risk factor for AP-weight gain (Musil et al., 2015), we did not find any correlation between age and weight in our study. Conversely, in keeping with previous studies that have reported a higher risk of weight gain for female patients than male patients (Aichhorn et al., 2006; Laura N. Castellani, Kenya A. Costa-Dookhan, William B. McIntyre et al., 2019; Musil et al., 2015), we found a similar association between gender and weight change.

Further prospective studies with long-term follow-up, focusing on populations with first-episode psychosis patients, are necessary to evaluate the effect of polypharmacy on weight and on other metabolic factors. Furthermore, strategies to prevent weight gain caused by psychotropics are necessary. Several approaches have been explored to prevent weight gain caused by APs, for example, switching APs to agents with lower weight gain potential (Siskind et al., 2021), adjunctive metformin, adjunctive topiramate, and the new combined olanzapine/samidorphan treatment (Marteene et al., 2019; Wharton et al., 2020). However, there are currently a few treatments approved by the U.S. Food and Drug Administration (Correll et al., 2020; Dayabandara et al., 2017), highlighting the importance of further studies.

4.1 Limitations

This study had several limitations. The GROUP study was not designed for the assessment of treatment's side effects. Thereby, some measures were missing for a large portion of the dataset (only 351 out of 520 patients had the two weight measures required for the analysis). Also, the weight measures at the baseline interview were not recorded. Thus, we were not able to evaluate the weight variation over the six-years follow-up and observe the weight gain in the first weeks of treatment. It was not possible to accurately ascertain the extent of weight gain associated with a particular medication or combination. This means that individuals who had been receiving the same medication for many years may have already gained all of the weight they ever would. We knew the last date each medication was added to the prescription and if the patient was currently using it in T2. We assumed that patients were taking the medications according to their prescription, but since it was a retrospective analysis, we do not have the guarantee of treatment adherence, which may confound the course of weight change. Besides, we were not able to consider the dose of each medication used.

We had no information about variables such as exercise and nutritional habits. Thus, it was not possible to control for other variables that may have had an influence on weight over time. We included in our study the maximum number of patients in each group. However, since we used pre-existing data, we did not have the adequate power to detect the differences between the two groups to support our hypothesis. Since we worked with pre-existing data, we were not able to increase the sample size. Hence, there might be a type II error in the analysis that no statistically significant differences were found between the groups.

Another limitation was that the different classes of other psychotropic medications were not considered individually. Since we did not have a large sample, we were not able to evaluate the influence of each class of medication on weight separately.

5 Conclusion

The current study showed that patients with non-affective psychotic disorder progressively continue to gain weight even after long-term treatment with AP or with combined therapy. Our findings indicate that long-term weight gain may be mainly driven by APs medications (mainly clozapine, olanzapine and quetiapine) and that polypharmacy may not further influence the weight change. Women gained more weight than men. Since our study had several limitations, more research is necessary to evaluate the implications of combined therapy not only on weight gain, but also on other key metabolic parameters.

6 Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

MKH received consultant fees from Alkermes.

7 Author Contributions

Study conception and design: Claudia J. P. Simons, Agna A. Bartels-Velthuis, Frederike Schirmbeck, Therese van Amelsvoort, Jim van Os, Richard Bruggeman, Lieuwe de Haan, Luisa M. Burin, and Wiepke Cahn.

Data collection: Claudia J. P. Simons, Agna A. Bartels-Velthuis, Frederike Schirmbeck, Therese van Amelsvoort, Jim van Os, Richard Bruggeman, Lieuwe de Haan, and Wiepke Cahn.

Analysis and interpretation of data: Luisa M. Burin and Wiepke Cahn.

Drafting of manuscript: Luisa M. Burin, Wiepke Cahn, Margaret K. Hahn, and Neusa Sica da Rocha.

Critical revision: Claudia J. P. Simons, Agna A. Bartels-Velthuis, Frederike Schirmbeck, Therese van Amelsvoort, Jim van Os, Richard Bruggeman, Lieuwe de Haan, Margaret K. Hahn, Neusa S. da Rocha, Luisa M. Burin, and Wiepke Cahn.

8 Funding

NSR receives funding from Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE), Fundação de Amparo à Pesquisa do RS (Research Support Foundation from RS)-19/251-0001930-0, and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (National Council for Scientific and Technological Development)- 303652/2019-5. MKH holds the Michael and Kelly Meighen Chair in Psychosis Prevention (Centre for Addiction and Mental Health) (CAMH), and University of Toronto), and the Cardy Schizophrenia Research Chair (CAMH).

The infrastructure for the GROUP study is funded through the Geestkracht programme of the Dutch Health Research Council (Zon-Mw, grant number 10-000-1001), and matching funds from participating pharmaceutical companies (Lundbeck, AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen Cilag) and universities and mental health care organizations (Amsterdam: Academic Psychiatric Centre of the Academic Medical Center and the mental health institutions: GGZ Ingeest, Arkin, Dijk en Duin, GGZ Rivierduinen, Erasmus Medical Centre, GGZ Noord Holland Noord. Groningen: University Medical Center Groningen and the mental health institutions: Lentis, GGZ Friesland, GGZ Drenthe, Dimence, Mediant, GGNet Warnsveld, Yulius Dordrecht and Parnassia psycho-medical center The Hague. Maastricht: Maastricht University Medical Centre and the mental health institutions: GGzE, GGZ Breburg, GGZ Oost-Brabant, Vincent van Gogh voor Geestelijke Gezondheid, Mondriaan, Virenze riagg, Zuyderland GGZ, MET ggz, Universitair Centrum Sint-Jozef Kortenberg, CAPRI University of Antwerp, PC Ziekeren Sint-Truiden, PZ Sancta Maria Sint-Truiden, GGZ Overpelt, OPZ Rekem. Utrecht: University Medical Center Utrecht and the mental health institutions Altrecht, GGZ Centraal and Delta).

9 Acknowledgments

We are grateful for the generosity of time and effort by the patients, their families and healthy subjects. Furthermore, we would like to thank all research personnel involved in the GROUP project, in particular: Joyce van Baaren, Erwin Veermans, Ger Driessen, Truda Driesen, Erna van 't Hag.

10 Reference

- Abosi, O., Lopes, S., Schmitz, S., Fiedorowicz, J.G., 2018. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*
- Aichhorn, W., Whitworth, A.B., Weiss, E.M., Marksteiner, J., 2006. Second-generation antipsychotics. *Drug Saf.* 29, 587–598.
- Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C., Weiden, P.J., 1999. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* 156, 1686–1696.
- Allison, D.B., Newcomer, J.W., Dunn, A.L., Blumenthal, J.A., Fabricatore, A.N., Daumit, G.L., Cope, M.B., Riley, W.T., Vreeland, B., Hibbeln, J.R., others, 2009. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am. J. Prev. Med.* 36, 341–350.
- American Diabetes Association, 2004. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27, 596–601.
- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. American Psychiatric Association Press, Washington, DC.
- Bai, Y., Chen, J., Chen, T., Lin, Chih-yuan, Chou, P., Su, T., Lin, Chao-cheng, 2009. Weight gain with clozapine : 8-year cohort naturalistic study among hospitalized Chinese schizophrenia patients. *Schizophr Res* 108, 122–126.
- Bak, M. et al, 2020. Antipsychotics result in weight gain but the severity of weight gain differs between antipsychotics. *Schizophr. Bull.* 46, 2020.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa031.068>
- Bak, M., Fransen, A., Janssen, J., van Os, J., Drukker, M., 2014. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 9, e94112.
- Bernardo, M., Rico-Villademoros, F., García-Rizo, C., Rojo, R., Gómez-Huelgas, R., 2021. Real-World Data on the Adverse Metabolic Effects of Second-Generation Antipsychotics and Their Potential Determinants in Adult Patients: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Adv Ther* 38, 2491-2512.
- Bet, P.M., Hugtenburg, J.G., Penninx, B.W.J.H., Hoogendijk, W.J.G., 2013. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 1443–1451.
- Burghardt, K.J., Seyoum, B., Mallisho, A., Burghardt, P.R., Kowluru, R.A., Yi, Z., 2018. Atypical antipsychotics, insulin resistance and weight; a meta-analysis of healthy volunteer studies. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 83, 55–63.
- Bushe, C.J., Slooff, C.J., Haddad, P.M., Karagianis, J.L., 2013. Weight change by baseline BMI

from three-year observational data : findings from the Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Database. *J Psychopharmacol.* 27, 358–365.

Chengappa, K.N.R., Chalasani, L., Brar, J.S., Parepally, H., Houck, P., Levine, J., 2002. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin. Ther.* 24, 1576–1584.

Cooper, S.J., Reynolds, G.P., expert co-authors (in alphabetical order): W., Barnes, T.R.E., England, E., Haddad, P.M., Heald, A., Holt, R.I.G., Lingford-Hughes, A., Osborn, D., others, 2016. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J. Psychopharmacol.* 30, 717–748.

Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V., Kane, J.M., Malhotra, A.K., Oaks, G., York, N., 2009. Cardiometabolic Risk of Second-Generation Antipsychotics During First-Time Use in Children and Adolescents. *JAMA* 302, 1765–1773.

Correll, C.U., Newcomer, J.W., Silverman, B., DiPetrillo, L., Graham, C., Jiang, Y., Du, Y., Simmons, A., Hopkinson, C., McDonnell, D., Kahn, R.S., 2020. Effects of Olanzapine Combined With Samidorphan on Weight Gain in Schizophrenia: A 24-Week Phase 3 Study. *Am. J. Psychiatry* 1168–78. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19121279>

Dayabandara, M., Hanwella, R., Ratnatunga, S., Seneviratne, S., Suraweera, C., de Silva, V.A., 2017. Antipsychotic-associated weight gain: Management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 13, 2231–2241. <https://doi.org/10.2147/NDT.S113099>

De Hert, M., Dekker, J.M., Wood, D., Kahl, K.G., Holt, R.I.G., Möller, H.-J., 2009. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC. *Eur. psychiatry* 24, 412–424.

De Hert, M., Detraux, J., Van Winkel, R., Yu, W., Correll, C.U., 2012. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>

Fava, M., 2000. Weight gain and antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 61, 37–41.

Gadde, K.M., Xiong, G.L., 2007. Bupropion for weight reduction. *Expert Rev Neurother.* 7, 17–24.

Garcia, S., Martinez-Cengotitabengoa, M., López-Zurbano, S., Zorrilla, I., López, P., Vieta, E., González-Pinto, A., 2016. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review. *J. Clin. Psychopharmacol.* 36, 355.

Gaudio, B.A., Holst, C.G., Morena, A., Reeves, L.E., Sydnor, V.J., Epstein-Lubow, G.,

- Weinstock, L.M., 2018. Complex Polypharmacy in Patients With Schizophrenia-Spectrum Disorders Before a Psychiatric Hospitalization: Prescribing Patterns and Associated Clinical Features. *J. Clin. Psychopharmacol.* 38, 180–187.
- Hahn, M., Cohn, T., Teo, C., Remington, G., 2013. Topiramate in schizophrenia: a review of effects on psychopathology and metabolic parameters. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 6, 186–96.
- Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K.J., Diez, T., Granström, O., De Hert, M., 2013. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 3, 200–218.
- Hoaglin, D.C., Iglewicz, B., 1987. Fine-Tuning Some Resistant Rules for Outlier Labeling. *J Am Stat Assoc* 82, 1147–1149.
- Jager, M., Becker, T., Weinmann, S., Frasch, K., 2010. Treatment of schizoaffective disorder – a challenge for evidence-based psychiatry. *Acta Psychiatr. Scand.* 121, 22–32.
- Kay, Stanley R, Abraham Flszbeln, and L.A.O., 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261–276.
- Korver, N., Quee, P.J., Boos, H.B.M., Simons, C.J.P., de Haan, L., Investigators, G., 2012. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP), a multi site longitudinal cohort study focused on gene--environment interaction: objectives, sample characteristics, recruitment and assessment methods. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 21, 205–221.
- Laura N. Castellani, Kenya A. Costa-Dookhan, William B. McIntyre, D.C.W., Stephanie A. Flowers, M.K.H., Ward, K.M., 2019. Preclinical and Clinical Sex Differences in Antipsychotic-Induced Metabolic Disturbances: A Narrative Review of Adiposity and Glucose Metabolism. *J Psychiatr Brain Sci.*
<https://doi.org/10.20900/jpbs.20190013>.Preclinical
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S.E., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., others, 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 353, 1209–1223.
- Manu, P., Dima, L., Shulman, M., Vancampfort, D., M, D.H., 2015. Weight gain and obesity in schizophrenia : epidemiology , pathobiology , and management. *Acta Psychiatr Scand* 132, 97–108.
- Marteene, W., Winckel, K., Hollingworth, S., Kisely, S., Gallagher, E., Hahn, M., Ebdrup, B.H., Firth, J., Siskind, D., 2019. Strategies to counter antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia. *Expert Opin. Drug Saf.* 18, 1149–1160.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1674809>
- McEvoy, J.P., Meyer, J.M., Goff, D.C., Nasrallah, H.A., Davis, S.M., Sullivan, L., Meltzer, H.Y., Hsiao, J., Stroup, T.S., 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.

McIntyre, R.S., Jerrell, J.M., 2008. Metabolic and Cardiovascular Adverse Events Associated With Antipsychotic Treatment in Children and Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162, 929–935.

Murru, A., Pacchiarotti, I., Nivoli, A.M.A., Grande, I., Colom, F., Vieta, E., 2011. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21, 680–690.

Musil, R., Obermeier, M., Russ, P., Hamerle, M., 2015. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin. Drug Saf.* 14, 73–96.

Mustafa, S., Joober, R., Lepage, M., Iyer, S., Shah, J., Malla, A., 2018. Predictors of 'all-cause discontinuation' of initial oral antipsychotic medication in first episode psychosis. *Schizophr. Res.*

Newcomer, J.W., 2005. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. *CNS Drugs* 19, 1–93.

Nihalani, N., Schwartz, T.L., Siddiqui, U.A., Megna, J.L., 2011. Weight gain, obesity, and psychotropic prescribing. *J. Obes.* 2011.

Perez-iglesias, R., Crespo-facorro, B., Martinez-garcia, O., Ramirez-bonilla, M.L., Alvarez-jimenez, M., Pelayo-teran, J.M., Garcia-unzueta, M.T., Amado, J.A., Vazquez-barquero, J.L., 2008. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: Findings of a randomized clinical trial in a drug-naive population. *Schizophr Res* 99, 13–22.

Pijl, H., Meinders, A.E., 1996. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. *Drug Saf.* 14, 329–342.

Rohan Khera, 2016. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 315, 2424–2434. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602>. Association

Rubin, D.M., Kreider, A.R., Matone, M., Huang, Y., Feudtner, C., Ross, M.E., Localio, A.R., 2015. Risk for Incident Diabetes Mellitus Following Initiation of Second-Generation Antipsychotics Among Medicaid-Enrolled Youths. *JAMA Pediatr* 169, e150285.

Siskind, D., Gallagher, E., Winckel, K., Hollingworth, S., Kisely, S., Firth, J., Correl, C.U., Martene, W., 2021. Does Switching Antipsychotics Ameliorate Weight Gain in Patients With Severe Mental Illness? A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 47, 948–958.

Schwartz, T.L., Nihalani, N., Jindal, S., Virk, S., Jones, N., 2004. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes. Rev.* 5, 115–121.

- Wharton, S., Lau, D.C.W., Vallis, M., Sharma, A.M., Biertho, L., Campbell-Scherer, D., Adamo, K., Alberga, A., Bell, R., Boulé, N., Boyling, E., Brown, J., Calam, B., Clarke, C., Crowshoe, L., Divalentino, D., Forhan, M., Freedhoff, Y., Gagner, M., Glazer, S., Grand, C., Green, M., Hahn, M., Hawa, R., Henderson, R., Hong, D., Hung, P., Janssen, I., Jacklin, K., Johnson-Stoklossa, C., Kemp, A., Kirk, S., Kuk, J., Langlois, M.F., Lear, S., McInnes, A., Macklin, D., Naji, L., Manjoo, P., Morin, M.P., Nerenberg, K., Patton, I., Pedersen, S., Pereira, L., Piccinini-Vallis, H., Poddar, M., Poirier, P., Prud'homme, D., Ramos Salas, X., Rueda-Clausen, C., Russell-Mayhew, S., Shiao, J., Sherifali, D., Sievenpiper, J., Sockalingam, S., Taylor, V., Toth, E., Twells, L., Tytus, R., Walji, S., Walker, L., Wicklum, S., 2020. Obesity in adults: A clinical practice guideline. *Cmaj* 192, E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>
- Yang, S.-Y., Chen, L.-Y., Najooan, E., Kallivayalil, R.A., Viboonma, K., Jamaluddin, R., Javed, A., Hoa, D.T.Q., Iida, H., Sim, K., others, 2018. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: The REAP-AP4 study. *Psychiatry Clin. Neurosci.*
- Zhang, J.P., Lencz, T., Zhang, R.X., Nitta, M., Maayan, L., John, M., Robinson, D.G., Fleischhacker, W.W., Kahn, R.S., Ophoff, R.A., Kane, J.M., Malhotra, A.K., Correll, C.U., 2016. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 42, 1418–1437. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw058>
- Zipursky, R.B., Gu, H., Green, A.I., Perkins, D.O., Tohen, M.F., Evoy, J.P.M.C., Akowski, S.M.S.T.R., Kahn, S., Gur, R.A.E., Tollefson, G.D., Sharma, T., 2003. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br. J. PSYCHIATRY* 187, 537–543.
- Zuo, S., Fries, B.E., Szafara, K., Regal, R., 2015. Valproic Acid as a potentiator of metabolic syndrome in institutionalized residents on concomitant antipsychotics: fat chance, or slim to none? *Pharm. Ther.* 40, 126.

11 Figure Captions

Figure 1. Sample selection.

Figure 2. Mean weight (kg) between T1 and T2 in each medication group. APm: antipsychotics only; APc: antipsychotics in combination with other psychotropic medication; Meds-free: medication free.

Figure 3. Mean weight between T1 and T2 in patients using clozapine, olanzapine or quetiapine and patients not taking any of these three medications.

Table 1. Characteristics from the sample at T1, divided by the three different medication groups.

		Medication Groups						p value
		AP group (APm)		Combination group (APc)		Medication-free group (Med-f)		
		Mean (SD)	N (%)	Mean (SD)	N (%)	Mean (SD)	N (%)	
Number of subjects		100		73		100		
Age (years)		30.4 (7.2)		32.1 (6.5)		29.2 (7.1)		.033¹
Gender	Male	82 (82)		57 (78.1)		78 (78)		.737 ²
	Female	18 (18)		16 (21.9)		22 (22)		
Ethnicity	Caucasian	88 (88)		63 (86.3)		88 (88)		.932 ²
	Other	12 (12)		10 (13.7)		12 (12)		
Marital status	Not married	90 (90)		59 (80.8)		82 (82)		.286 ²
	Married	9 (9)		10 (13.7)		15 (15)		
	Divorced	1 (1)		4 (5.5)		3 (3)		
Tobacco use*	No	44 (44)		32 (44.4)		41 (41.4)		.905 ²
	Yes	56 (56)		40 (55.6)		58 (58.6)		
Weight at T1 (kg)		83.1 (16.3)		84.6 (13.9)		81.5 (18.4)		.473 ¹
Weight at T2 (kg)		84.9 (15.8)		86.5 (14.4)		81.7 (17.9)		.144 ¹
Height at T1 (m)		1.80 (0.09)		1.79 (0.09)		1.80 (0.09)		.407 ¹
BMI at T1 (kg/m ²)		25.5 (4.9)		26.5 (4.3)		24.9 (5)		.109 ¹
Duration of current medication treatment (weeks)		201.8 (145.9)		139.1 (60.5)				.000³
Duration of illness (years)		8.4 (4.8)		9.9 (4.3)		7.4 (3.9)		.002¹
Number of psychotropic medications in use		1.2 (0.5)		2.5 (0.7)		0 (0)		.000¹
WAIS-III Estimated IQ		98.6 (15.4)		99.7 (14.6)		105.5 (17)		.006¹
Diagnosis	Schizophrenia	71 (71)		42 (57.5)		45 (45)		.000²
	Schizoaffective disorder	15 (15)		21 (28.8)		10 (10)		
	Psychotic disorder NOS	5 (5)		4 (5.5)		18 (18)		
	Schizophreniform disorder	2 (2)		1 (1.4)		10 (10)		
	Brief psychotic disorder	3 (3)		2 (2.7)		6 (6)		
	Other	4 (4)		3 (4.1)		11 (11)		
PANSS	Positive scale	1.49 (0.63)		1.60 (0.63)		1.36 (0.46)		.024¹
	Negative scale	1.73 (0.78)		1.54 (0.58)		1.48 (0.59)		.025¹
	General scale	1.46 (0.44)		1.48 (0.43)		1.37 (0.38)		.197 ¹

SD: standard deviation, BMI = body mass index, WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, NOS = not otherwise specified

*Daily use of cigarettes in the last 12 months

¹ANOVA

²Chi-square

³Independent-sample t-test

Total number of patients
from GROUP study:
N = 1120

505 patients with
incomplete follow up

N = 615

95 patients with
treatment duration
< 38 weeks

N = 520

169 patients with
incomplete
measurement data

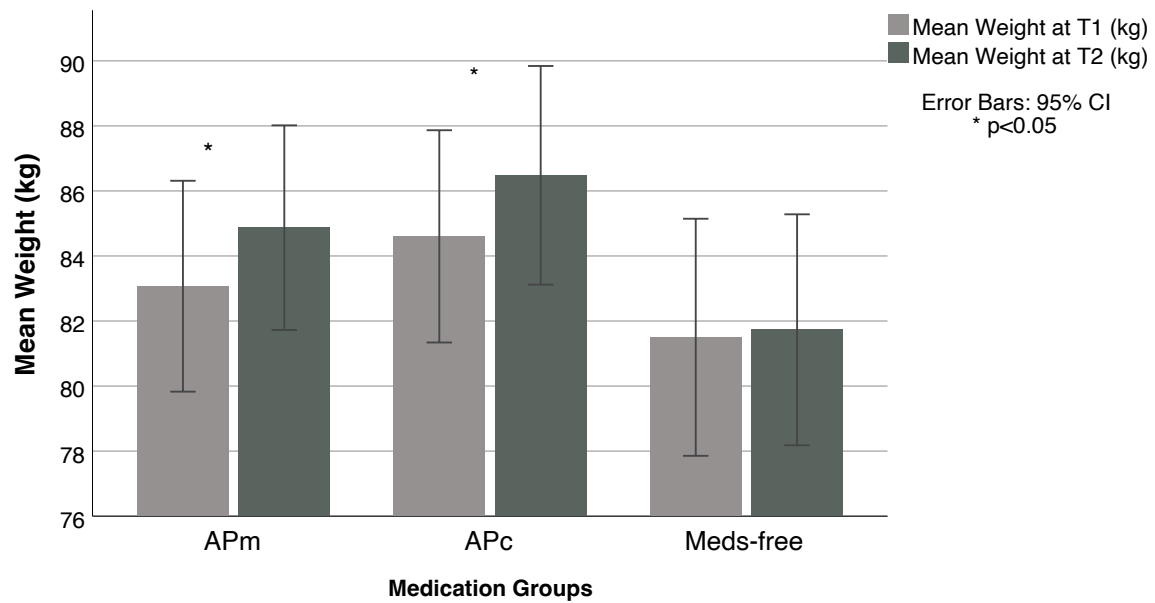
N = 351

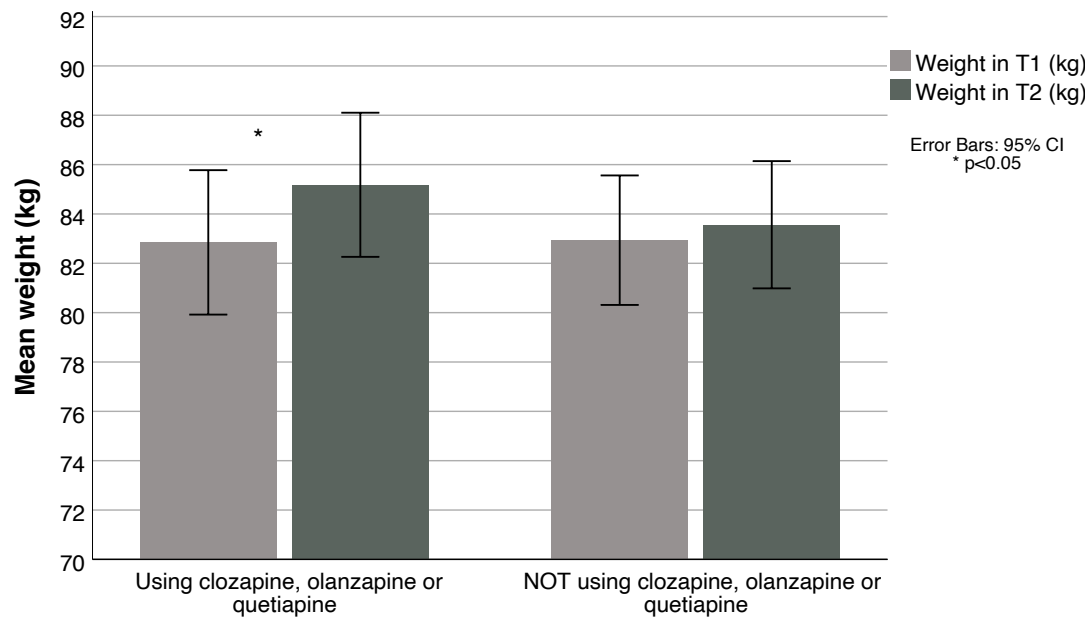
70 patients using other
types of psychotropic
medications

N = 281

8 outliers

Final sample:
N = 273





6.2 ARTIGO 2

O artigo 2 é intitulado “Psychiatric and Metabolic Risk Factors of Mortality in Severe Mental Illness Inpatients: A 10-year Prospective Cohort Study” e está sob consideração para publicação na revista *Bipolar Disorders*, fator de impacto 5.9 (2022).

O artigo não consta na tese por ainda não ter sido publicado.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1 DISCUSSÃO

Esta tese teve como objetivo geral avaliar a relação entre ganho de peso e alterações metabólicas, bem como de fatores relacionados ao transtorno psiquiátrico e variáveis sociodemográficas, com a mortalidade em pacientes com transtorno mental grave.

Conforme o fluxo esquematizado na figura 1, o artigo 1 se propôs a responder uma questão relacionada ao início deste continuum de ganho de peso, obesidade, SM, evento cardiovascular e óbito (figura 3). O principal objetivo do artigo 1 foi esclarecer se a associação entre antipsicóticos com outros psicotrópicos teria o mesmo impacto, no que se refere ao ganho de peso, comparado ao uso de antipsicótico sozinho em um tratamento de longo prazo de pacientes com transtorno psicótico não-afetivo, conforme o DSM IV (que incluiu majoritariamente pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e transtornos relacionados). O principal achado deste estudo foi que no tratamento de longo prazo (que foi de no mínimo 38 semanas consecutivas) os dois grupos usando medicação (grupo que usou apenas antipsicóticos x grupo que usou antipsicóticos combinados com outros psicotrópicos) continuaram ganhando peso, porém esse ganho de peso não foi diferente comparando um grupo com o outro. Já o grupo que não usou nenhuma medicação, não teve ganho significativo de peso no período estudado. Outro achado deste estudo foi que quando comparados pacientes usando os antipsicóticos clozapina, olanzapina e quetiapina (independente de estarem usando outras medicações associadas), com pacientes usando outras medicações, que não essas três últimas, o primeiro grupo teve ganho significativo de peso e o segundo grupo não. Os achados desse artigo nos fazem pensar que, de fato, os pacientes usando psicotrópicos seguem ganhando peso com uso a longo prazo de psicotrópicos, no entanto, esse ganho de peso parece ser principalmente resultado do uso de antipsicóticos, independente de estarem associados a outros psicotrópicos. Além disso, os antipsicóticos clozapina, olanzapina e quetiapina parecem ser os de maior impacto em relação ao ganho de peso. Outro ponto importante de destacar é que esse estudo avaliou o tratamento de longo prazo, ou seja, o ganho de peso se mantém acontecendo mesmo após semanas (pelo menos 38) de uso das medicações. No entanto, outras múltiplas variáveis, e não só tratamento, também podem estar influenciando o ganho de peso nesses pacientes, como, por exemplo, a própria gravidade do transtorno psiquiátrico; o fraco controle de impulsos levando a hábitos dietéticos piores; baixo nível de atividade física; fatores genéticos e inflamatórios. Um estudo publicado em janeiro/2024 avaliou ganho de peso em pacientes com

depressão e esquizofrenia em tratamento de curto prazo (3 semanas). Foram incluídos 832 pacientes internados e, após três semanas de tratamento, os preditores de ganho de peso foram: uso concomitante de medicações, peso inicial e aumento de apetite. Além disso, pacientes em polifarmácia, comparados aos em monoterapia, apresentaram maior ganho de peso, efeitos adversos mais severos e pior taxa de resposta ao tratamento. Esse estudo não avaliou tratamento de longo prazo (88).

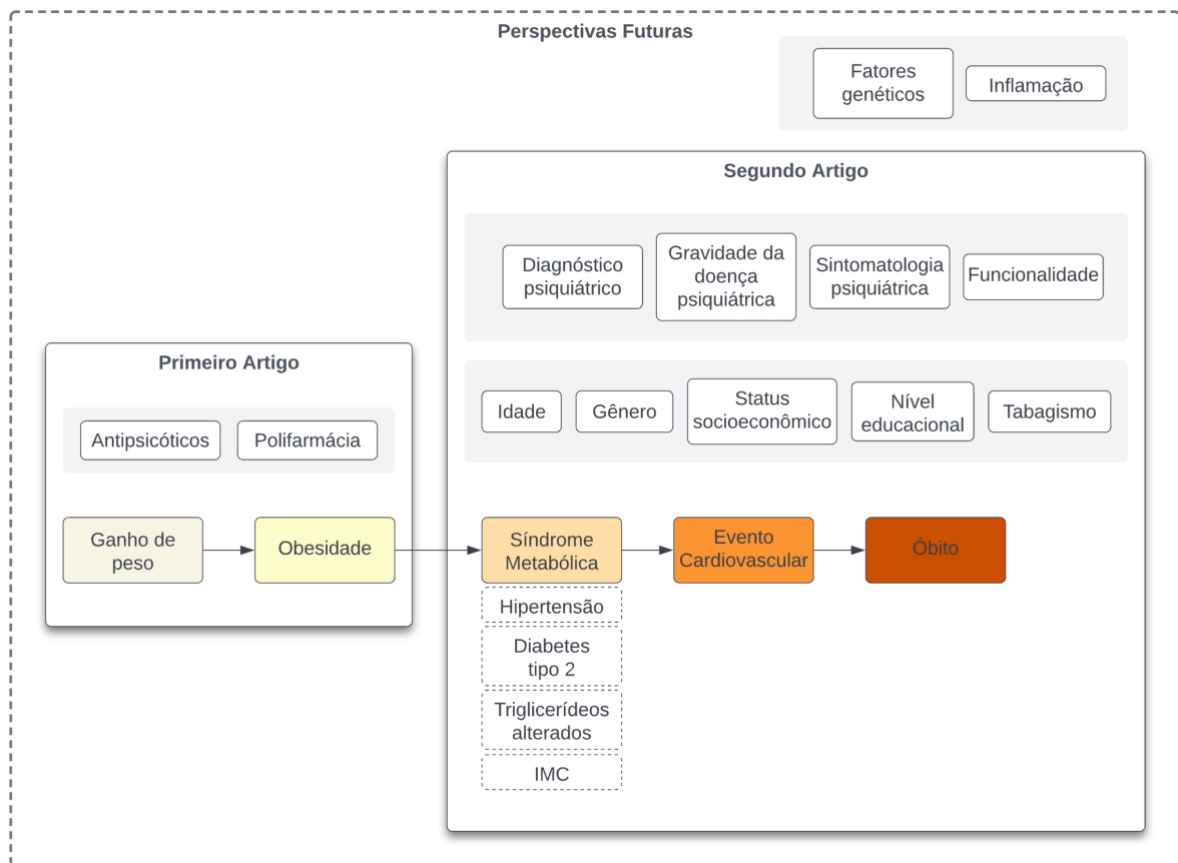


Figura 3. Questão de pesquisa respondida por cada artigo da tese, esquematizada através do fluxograma do continuum ganho de peso, obesidade, síndrome metabólica, eventos cardiovasculares e óbito e variáveis relacionadas.

Seguindo no continuum da figura 1, o artigo 2 foi além do ganho de peso estudado no artigo 1 e se propôs a estudar o que acontece com os pacientes após estes já estarem apresentando alterações metabólicas (figura 3). O principal objetivo do artigo 2 foi investigar se SM e parâmetros metabólicos individuais alterados estavam associados à mortalidade em pacientes com transtorno mental grave (incluindo os três diagnósticos principais, esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão) em um período de 10 anos de seguimento. Outro objetivo deste artigo foi investigar que outras variáveis estavam associadas com maior risco de óbito, entre

elas, características relacionadas ao próprio transtorno psiquiátrico e variáveis sociodemográficas. O estudo encontrou que tanto o diagnóstico de SM, como a pressão arterial sistólica (quanto maior a pressão, maior o risco) estavam associados a maior risco de mortalidade na análise univariada. No entanto, estes resultados não se mantiveram significativos na análise multivariada. Também na análise univariada, o estudo encontrou uma associação entre os escores da BPRS (quanto mais elevado, maior o risco de óbito – ou seja, quanto maior a gravidade dos sintomas maior o risco de óbito); da CGI (quanto mais elevado, maior o risco de óbito - ou seja quanto mais severa a doença, maior o risco de óbito); e da GAF (quanto menor, maior o risco de óbito - ou seja, quanto menor a funcionalidade, maior o risco de óbito). Esses resultados não se mantiveram significativos na análise multivariada. Por fim, em relação aos dados sociodemográficos, o estudo encontrou que idade (quanto maior a idade, maior o risco) e nível educacional (quanto menor o número de anos de estudo, maior o risco) estavam associados a maior risco de óbito. Esses resultados se mantiveram significativos na análise multivariada. Os achados do artigo 2 levantam questões importantes a serem discutidas. Primeiro, é possível que os resultados das análises univariadas em relação à pressão arterial e à SM tenham sido significativos pois ambas as variáveis estão relacionadas à idade (tanto a prevalência de SM, quanto a pressão arterial aumentam com a idade). Quando controlamos para a idade na análise multivariada, a associação passou a não ser mais significativa. Outra possibilidade é que não sabemos sobre o tratamento de comorbidades dos pacientes ao longo dos dez anos de seguimento. É possível que uma parcela desses pacientes estivesse em tratamento para as comorbidades clínicas, o que implicaria em melhores desfechos. No nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou o curso da SM e sua relação com mortalidade em pacientes com transtorno mental grave. Esse estudo incluiu apenas pacientes maiores que 60 anos e teve um seguimento de 5 anos. Foram seguidos 98 pacientes, e 9 foram a óbito durante o seguimento. O diagnóstico de SM não foi associado a mortalidade no final do estudo (89). Considerando os poucos estudos e suas limitações, essa relação precisa ser mais bem explorada em estudos futuros, uma vez que esses pacientes seguem indo a óbito, majoritariamente, por doenças cardiovasculares. Segundo ponto a ser discutido, os resultados do artigo 2 não conseguiram mostrar a relação das escalas de medidas de sintomatologia, gravidade de doença e funcionalidade (BPRS, CGI e GAF) com mortalidade na análise multivariada. No entanto, é importante apontar que nível educacional, além da idade, foi a única variável que se manteve associada a maior risco de óbito na análise multivariada. No Brasil, se sabe que nível educacional está muito relacionado a nível socioeconômico. Porém, é possível que, em pacientes com transtorno mental grave, o nível educacional possa estar mais relacionado à

cognição, podendo já ser um indicativo de prejuízo cognitivo pelo próprio transtorno psiquiátrico, uma vez que se discute o componente de neurodesenvolvimento dos transtornos mentais graves (90–92). Nesse sentido, mais estudos também precisam explorar essa relação.

Além desses achados, o artigo 2 mostrou que 21% dos pacientes foram a óbito após 10 anos da alta hospitalar e que, como já esperado, a principal causa de morte foi doença cardiovascular. Além disso, se considerarmos morte por doença cardiovascular e por doenças endócrinas e metabólicas (que foram todas relacionadas a complicações de diabetes) como uma única causa, essa causa seria responsável por 30% dos óbitos da amostra. A relação entre transtorno mental grave e mortalidade é complexa e envolve inúmeros fatores. Nesta tese, foram estudados apenas alguns deles, mas há uma interação de muitas outras variáveis neste continuum de ganho de peso até o desfecho óbito. Como perspectiva futura, é importante a avaliação de variáveis como, por exemplo, fatores genéticos e de inflamação, que também estão relacionadas com a fisiopatologia tanto da obesidade e SM, quanto dos transtornos mentais graves. Além disso, explorar melhor a relação dessas variáveis com a gravidade do transtorno psiquiátrico, alterações metabólicas e mortalidade.

Por fim, é relevante ressaltar a aplicabilidade clínica dos achados desta tese. O tratamento de pacientes com transtorno mental grave é complexo e exige a expertise de diversos profissionais, não somente do psiquiatra. Diversos fatores relacionados ao transtorno psiquiátrico, incluindo prejuízo cognitivo e no funcionamento social, podem impactar significativamente a saúde física desses pacientes, postergando o tempo até o diagnóstico de doenças crônicas que poderiam ter sido prevenidas se avaliadas desde o seu início. Portanto, além do uso racional de medicações psicotrópicas, o monitoramento da saúde metabólica e cardiovascular é fundamental nessa população e deveria ser incluído como protocolo em todos os cenários de assistência.

7.2 LIMITAÇÕES

Esta tese apresentou diversas limitações. O artigo 1 utilizou um banco de dados que não foi delineado para responder à questão de pesquisa proposta (efeitos adversos de tratamentos). Por isso, vários pacientes tiveram que ser excluídos das análises em função de dados faltantes, podendo levar a viés de seleção. Além disso, o peso não foi avaliado no início do seguimento, o que possibilitou que tivéssemos acesso apenas aos pesos nas medidas de 3 e 6 anos após o início do estudo. Com isso, não foi possível avaliar a exata variação de peso ao longo dos seis anos de seguimento, levando a uma subestimação do peso adquirido ao longo de

todo o tratamento. Outra limitação foi que presumimos que os pacientes estavam tomando os medicamentos conforme a prescrição, mas por se tratar de uma análise retrospectiva, não temos garantia de adesão ao tratamento, o que pode confundir o curso da mudança de peso. Além disso, não conseguimos considerar a dose de cada medicamento utilizado. Com relação ao tamanho da amostra, foram incluídos em nosso estudo o número máximo de pacientes em cada grupo. No entanto, não tivemos poder adequado para detectar as diferenças entre os dois grupos para apoiar a nossa hipótese. Como trabalhamos com dados pré-existentes, não conseguimos aumentar o tamanho da amostra. Portanto, pode haver a possibilidade de erro tipo II. Por fim, as diferentes classes de outros medicamentos psicotrópicos não foram consideradas individualmente. Como não tivemos uma amostra grande, não conseguimos avaliar a influência de cada classe de medicamento no peso separadamente.

Em relação ao artigo 2, as medidas coletadas no início do estudo foram feitas em um único momento. Não tivemos informações se os indivíduos continuaram fazendo o mesmo tratamento após a alta, por exemplo. Portanto, a influência dos medicamentos na análise deve ser interpretada com cuidado. Em relação às causas de óbito, os indivíduos com transtorno mental grave apresentam maior risco de múltiplas comorbidades. As estimativas de mortalidade por causa específica, portanto, devem ser interpretadas com cautela, uma vez que a causa única de óbito registrada pode não representar a influência de múltiplas doenças na etiologia do óbito. Não tínhamos informações relacionadas a dieta e atividade física, por exemplo, que podem estar influenciando os parâmetros metabólicos e a mortalidade. Também não tínhamos dados de circunferência abdominal disponíveis. Portanto, consideramos como portadores de obesidade abdominal indivíduos com IMC superior a 30 kg/m². Por fim, incluímos apenas pacientes internados, o que pode comprometer a validade externa do nosso estudo, uma vez que a amostra pode não ser representativa de indivíduos com transtorno mental grave em geral. Porém, considerando a história natural do transtorno mental grave, raramente esses indivíduos deixam de ter pelo menos uma internação psiquiátrica durante a vida.

7.3 CONCLUSÃO

Os achados principais desta tese permitem concluir que muitas variáveis estão envolvidas no contínuo ganho de peso, obesidade, SM, eventos cardiovasculares e óbito em pacientes com transtorno mental grave. O uso de antipsicóticos tem um papel importante no ganho de peso e o papel da polifarmácia neste desfecho ainda precisa ser mais bem explorado. O diagnóstico de síndrome metabólica e a gravidade do transtorno psiquiátrico se mostraram associados à maior risco de óbito apenas nas análises univariadas no estudo realizado, porém

doença cardiovascular segue sendo a principal causa de óbito nesta população. Portanto, mais estudos longitudinais com o objetivo de entender o percurso desses pacientes até o óbito devem ser realizados.

8 REFERÊNCIAS

1. Parabiaghi A, Bonetto C, Ruggeri M, Lasalvia A, Leese M. Severe and persistent mental illness: A useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006 Jun;41(6):457–63.
2. Coles BA. Intensive Case Management for Severe Mental Illness. *Issues Ment Health Nurs*. 2018;39(2):195–7.
3. Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G, Bisoffi G, Tansella M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *British Journal of Psychiatry*. 2000;177:149–55.
4. National Institute of Mental Health. Towards a model for a comprehensive community-based mental health system,. Washington, DC; 1987.
5. Martínez-Martínez C, Richart-Martínez M, Ramos-Pichardo JD. Operational Definition of Serious Mental Illness: Heterogeneity in a Review of the Research on Quality-of-Life Interventions. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2020 May 1;26(3):229–44.
6. Murray C, Lopez A. On the comparable quantification of health risks: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Epidemiology*. 1999;10(5):594–605.
7. Mathers C, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
8. Ferrari A. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb 1;9(2):137–50.
9. Luciano M, Sampogna G, Amore M, Bertolino A, Dell’Osso L, Rossi A, et al. Improving physical activity and diet in patients with severe mental disorders: Results from the LIFESTYLE multicentric, real-world randomized controlled trial. *Psychiatry Research* . 2022 Nov;317:114818.
10. Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? *Journal of Psychopharmacology*. 2005 Nov;19(6):102–9.
11. McCreddie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2003 Dec 2;183(6):534–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000163615/type/journal_article
12. Beyer JL, Payne ME. Nutrition and Bipolar Depression. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016 Mar 1;39(1):75–86.

13. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, et al. Diet quality in bipolar disorder in a population-based sample of women. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1–3):332–7.
14. Elmslie J, Mann J, Silverstone T, Williams S, Romans S. Determinants of Overweight and Obesity in Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):486–91.
15. Kilbourne A, Rofey D, McCarthy J, Post E, Welsh D, Blow F. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:443–52.
16. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesityand-overweight>. Obesity and Overweight. 2024.
17. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, 2013-2020. 2013. p. 103.
18. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, Afsheen N, Aslam F, Ali A, et al. Prevalence of overweight and obesity in people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 25;12.
19. Stevens H, Smith J, Bussey L, Innerd A, Mcgeechn G, Fishburn S, et al. Weight management interventions for adults living with overweight or obesity and severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*. 2023 Aug 14;130(3):536–52.
20. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American journal of Psychiatry*. 1999;156(11):1686–96.
21. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med*. 2009;36(4):341–50.
22. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94112.
23. Bak M, Drukker M, Campforts B, Cortenraad S, Vandenberk E, Viechtbauer W. Antipsychotics result in weight gain but the severity of weight gain differs between antipsychotics. In: *Schizophrenia Bulletin*. 2020. p. S30.
24. Burghardt KJ, Seyoum B, Mallisho A, Burghardt PR, Kowluru RA, Yi Z. Atypical antipsychotics, insulin resistance and weight; a meta-analysis of healthy volunteer studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;83:55–63.

25. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(12):1209–23.
26. Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(1):73–96.
27. Bai Y, Chen J, Chen T, Lin C, Chou P, Su T, et al. Weight gain with clozapine : 8-year cohort naturalistic study among hospitalized Chinese schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2009;108:122–6.
28. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:37–41.
29. Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL. Weight gain, obesity, and psychotropic prescribing. *J Obes*. 2011;2011:893629.
30. Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obesity Reviews*. 2004;5(2):115–21.
31. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;36(1).
32. Chengappa KNR, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther*. 2002;24(10):1576–84.
33. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BWJH, Hoogendijk WJG. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *European neuropsychopharmacology*. 2013;23(11):1443–51.
34. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Anmella G, Murru A, Pons-Cabrera MT, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;134.
35. Zuo S, Fries BE, Szafara K, Regal R. Valproic Acid as a potentiator of metabolic syndrome in institutionalized residents on concomitant antipsychotics: fat chance, or slim to none? *Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(2):126.
36. McIntyre RS, Jerrell JM. Metabolic and Cardiovascular Adverse Events Associated With Antipsychotic Treatment in Children and Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(10):929–35.
37. Rubin DM, Kreider AR, Matone M, Huang Y, Feudtner C, Ross ME, et al. Risk for Incident Diabetes Mellitus Following Initiation of Second-Generation Antipsychotics Among Medicaid-Enrolled Youths. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):e150285.

38. Samson S, Garber A. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1–23.
39. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
40. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):697–703.
41. Ramires EKNM, de Menezes RCE, Longo-Silva G, Dos Santos TG, Marinho P de M, da Silveira JAC. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome among brazilian adult population: national health survey – 2013. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5):455–66.
42. Wilson PWF, Meigs JB. Cardiometabolic risk: A Framingham perspective. *Int J Obes*. 2008;32:S17–20.
43. Ford ES, Schulze MB, Pischon T, Bergmann MM, Joost HG, Boeing H. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition-potsdam study. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:1–8.
44. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *The Lancet*. 2008;371(9628):1927–35.
45. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1898–904.
46. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2644–50.
47. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625–38.
48. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: New insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*. 2013;64:45–57.

49. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;06(04):152–8.
50. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, Van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306–18.
51. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: A meta-analysis of prevalence rates and moderators. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(3):265–74.
52. Vancampfort D SB, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, Rosenbaum S CC. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders , bipolar disorder and major depressive disorder : a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339–47.
53. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;227(3):467–77.
54. Penninx B, Lange S. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20:63–72.
55. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1171–80.
56. Vogelzangs N, Beekman ATF, Van Reedt Dortland AKB, Schoevers RA, Giltay EJ, De Jonge P, et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(7):1624–34.
57. Vogelzangs N, Beekman ATF, Boelhouwer IG, Bandinelli S, Milaneschi Y, Ferrucci L, et al. Metabolic Depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(05):598–604.
58. Marijnissen RM, Vogelzangs N, Mulder ME, Van Den Brink RHS, Comijs HC, Oude Voshaar RC. Metabolic dysregulation and late-life depression: A prospective study. *Psychol Med*. 2017;47(6):1041–52.
59. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, De Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):692–9.

60. Lasserre AM, Glaus J, Vandeleur CL, Marques-Vidal P, Vaucher J, Bastardot F, et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: A prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):880–8.
61. Guha P, Bhowmick K, Mazumder P, Ghosal M, Chakraborty I, Burman P. Assessment of insulin resistance and metabolic syndrome in drug naive patients of bipolar disorder. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2014;29(1):51–6.
62. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res*. 2015;101:74–85.
63. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. *CNS Drugs*. 2005;19(1):1–93.
64. Pillinger T, Beck K, Gobjila C. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(3):261–9.
65. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2493–503.
66. Carney R, Cotter J, Bradshaw T, Firth J, Yung AR. Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;170(2–3):290–300.
67. Nousen EK, Franco JG, Sullivan EL. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders. *Neuroendocrinology*. 2014;98(4):254–66.
68. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: Analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Journal of Clinical Psychiatry*. 2014;75(12):e1428–32.
69. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001;60(3):375–80.
70. Osborn DPJ, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):242–9.
71. Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(3):195–201.

72. 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 1;72(4):334–41.
73. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Jun 1;131(6):417–25.
74. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y, et al. Association of Depression with All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality among Adults in China. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 12;3(2).
75. de Mooij LD, Kikkert M, Theunissen J, Beekman ATF, de Haan L, Duurkoop PWRA, et al. Dying Too Soon: Excess Mortality in Severe Mental Illness. *Front Psychiatry*. 2019;10(December):20–3.
76. Korver N, Quee PJ, Boos HBM, Simons CJP, De Haan L, Kahn RS, et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP), A multi site longitudinal cohort study focused on gene-environment interaction: Objectives, sample characteristics, recruitment and assessment methods. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2012 Sep;21(3):205–21.
77. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV*. 4th ed. 1994.
78. Kay S, Fiszbein A, Opler L. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
79. De Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012;8(2):114–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
80. Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, Nitta M, Maayan L, John M, et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016;42(6):1418–37.
81. Alves L. Avaliação da Gravidade dos Sinais e Sintomas Melancólicos da Depressão Maior Através da Análise de Rasch e a sua Associação com Marcadores Biológicos [Tese]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2019.
82. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000;22(3):106–15.

83. Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a escala breve de avaliação psiquiátrica - versão ancorada (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr*. 1996;45(1):43–9.
84. Guy W, Bonato R. CGI: clinical global impression. In: Chase C, editor. *Manual for the ECDEU Assessment Battery 2: National Institute of Mental Health*. 1970.
85. Endicott J. The Global Assessment Scale. Vol. 33, *Archives of General Psychiatry*. 1976.
86. Tennant PWG, Murray EJ, Arnold KF, Berrie L, Fox MP, Gadd SC, et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: review and recommendations. *Int J Epidemiol*. 2021 Apr 1;50(2):620–32.
87. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016 Feb 9;133(6):601–9.
88. Stassen H, Bachmann S, Bridler R, Cattapan K, Seifritz E. Polypharmacy in psychiatry and weight gain: longitudinal study of 832 patients hospitalized for depression or schizophrenia, along with data of 3180 students from Europe, the U.S., South America, and China. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* . 2024 Mar 10;
89. de Louw EJ, Paans NPG, Sonnenberg CM, Konz H, Meesters PD, van Grootheest D, et al. Metabolic syndrome rates in older patients with severe mental illness after five years of follow-up and the association with mortality. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Feb 1;34(2):333–6.
90. McCleery A, Nuechterlein KH. Cognitive impairment in psychotic illness: Prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):239–48.
91. Sæther LS, Ueland T, Haatveit B, Maglanoc LA, Szabo A, Djurovic S, et al. Inflammation and cognition in severe mental illness: patterns of covariation and subgroups. *Mol Psychiatry*. 2023 Mar 1;28(3):1284–92.
92. MacCabe J, Lambe M, Cnattingius A, Torrang A, Bjork P, Sham P, et al. Scholastic achievement at age 16 and risk of schizophrenia and other psychoses: a national cohort study. *Psychol Med*. 2007;38(8):1133–40.

9 APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento Livre e Esclarecido

O objetivo deste estudo é avaliar no sangue o nível de algumas substâncias que podem estar alteradas em pessoas com problemas mentais. Você está sendo convidado a participar deste estudo.

Será feita uma coleta de amostra de sangue (10 ml), no momento da internação e de sua alta hospitalar. O sangue coletado será armazenado, para fins de pesquisa, e os riscos envolvidos neste procedimento são mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Além desta coleta de sangue, você fará uma avaliação psiquiátrica e psicológica, composta por entrevista e alguns questionários. A entrevista e o preenchimento dos questionários não envolvem maiores riscos e levará em torno de 40 minutos. Algumas perguntas podem trazer algum desconforto e você tem a liberdade de não respondê-las. Uma parte destas avaliações será repetida na sua alta e em 6 meses depois, por telefone. O nome do paciente será mantido em sigilo pelos pesquisadores, sendo estes dados utilizados apenas para esta pesquisa. Você não terá nenhum custo pela participação neste estudo.

Eu, _____, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma detalhada e clara. Recebi informações específicas sobre cada procedimento, dos desconfortos e riscos previstos, tanto dos benefícios esperados. Todas minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa de acordo com estas informações e a qualquer momento do estudo, sem que isto traga prejuízo ao meu atendimento.

O profissional _____ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial, sem identificação do paciente.

Este documento foi elaborado em 2 vias, uma ficará com você e outra ficará arquivada com o pesquisador.

Em caso de dúvidas, entrar em contato com Dr. Marcelo Fleck ou com Dra. Neusa Sica da Rocha pelos telefones 33598294 ou 33598413. Serviço de Psiquiatria- HCPA Ramiro Barcelos, 2350- 4º andar, sala 400 N.

Autorizo o uso do material e das informações coletadas para uso em outros estudos futuros desde que aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação.

() Sim, autorizo.

() Não, não autorizo

Assinatura do paciente

Assinatura do investigador

Assinatura do responsável legal

Data:

Caso tenha dúvidas sobre questões éticas desta pesquisa, ligue para o Comitê de Ética em Pesquisa-HCPA, fone 51 33598304

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
09/03/2011
100265 TRV

10 APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS METABÓLICOS

Projeto:

Associação entre síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e mortalidade em pacientes internados com doença mental severa em um hospital geral terciário

Número do protocolo:



Coletas de dados de prontuário – critérios para síndrome metabólica

Dados devem ser coletados no prazo de 7 dias da data da baixa. Coletar sempre o dado mais próximo da data da baixa.

1. Nome do paciente: _____
2. Número do protocolo (id): _____
3. Número do prontuário: _____
4. Sexo: () M () F
5. Data da baixa: _____

6. Circunferência abdominal (cm): _____
7. Peso (kg): _____
8. Altura (m): _____
9. IMC (kg/m²): _____

10. Colesterol HDL (mg/dl): _____
11. Colesterol total (mg/dl): _____
12. Tratamento medicamentoso: () sim () não
13. Qual? (medicação/dose)?
 - (1) Atorvastatina
 - a. Dose diária: () 10 mg () 20 mg () 40 mg () 80 mg () outra/qual? _____
 - (2) Pravastatina
 - a. Dose diária: () 10 mg () 20 mg () 40 mg () 80 mg () outra/qual? _____
 - (3) Rosuvastatina
 - a. Dose diária: () 5 mg () 10 mg () 20 mg () 40 mg () outra/qual? _____
 - (4) Sinvastatina
 - a. Dose diária: () 20 mg () 40 mg () outra/qual? _____
 - (5) Outros / quais?/ dose diária: _____

14. Triglicérides (mg/dl): _____
15. Tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia: () sim () não
16. Qual?
 - (1) Bezafibrato
 - a. Dose diária: () 200 mg () 400 mg () 600 mg () outra/qual? _____
 - (2) Ezetimiba
 - a. Dose diária: () 10 mg () outra/qual? _____
 - (3) Fenofibrato
 - a. Dose diária: () 160 mg () 200 mg () 250 mg () outra/qual? _____
 - (4) Genfibrozila
 - a. Dose diária: () 600 mg () outra/qual? _____
 - (5) Outros / quais?/ dose diária: _____

17. Glicemia de jejum (mg/dl): _____
18. Hemoglobina glicada (%): _____
19. Tratamento para diabetes: () sim () não
20. Qual?
- (1) Glibenclamida
a. Dose diária: () 5 mg () 10 mg () outra/qual? _____
 - (2) Glimepirida
a. Dose diária: () 1 mg () 2 mg () 4 mg () 6 mg () outra/qual? _____
 - (3) Insulina NPH / dose diária: _____
 - (4) Insulina Glargina / dose diária: _____
 - (5) Liraglutida
a. Dose diária: () 0,6 mg () 1,2 mg () 1,8 mg () outra/qual? _____
 - (6) Metformina
a. Dose diária: () 500 mg () 850 mg () 1000 mg () 1500 mg () 1700 mg () 2000 mg () 2550 mg () outra/qual? _____
 - (7) Pioglitazona
a. Dose diária: () 15 mg () 30 mg () 45 mg () outra/qual? _____
 - (8) Outros / quais? dose diária: _____
21. Pressão arterial sistólica (mmHg): _____
22. Pressão arterial diastólica (mmHg): _____
23. Tratamento medicamentoso para hipertensão arterial sistêmica: () sim () não
24. Qual? (medicação/dose)?
- (1) Amilorida
a. Dose diária: () 5 mg () 10 mg () outra/qual? _____
 - (2) Anlodipina
a. Dose diária: () 5 mg () 10 mg () outra/qual? _____
 - (3) Atenolol
a. Dose diária: () 25 mg () 50 mg () 100 mg () outra/qual? _____
 - (4) Captopril
a. Dose diária: () 25 mg () 50 mg () outra/qual? _____
 - (5) Carvedilol
a. Dose diária: () 3,125 mg () 6,25 mg () 12,5 mg () outra/qual? _____
 - (6) Clortalidona
a. Dose diária: () 12,5 mg () 25 mg () 50 mg () outra/qual? _____
 - (7) Diltiazem
a. Dose diária: () 30 mg () 60 mg () outra/qual? _____
 - (8) Enalapril
a. Dose diária: () 10 mg () 20 mg () outra/qual? _____
 - (9) Espironolactona
a. Dose diária: () 25 mg () 50 mg () 100 mg () outra/qual? _____
 - (10) Furosemida
a. Dose diária: () 40 mg () 80 mg () outra/qual? _____
 - (11) Hidralazina

- a. Dose diária: () 25 mg () 50 mg () outra/qual? _____
- (12) Hidroclorotiazida
a. Dose diária: () 25 mg () 50 mg () outra/qual? _____
- (13) Losartana
a. Dose diária: () 50 mg () 100 mg () outra/qual? _____
- (14) Metoprolol Succinato
a. Dose diária: () 25 mg () 50 mg () 100 mg () outra/qual? _____
- (15) Metoprolol Tartarato
a. Dose diária: () 25 mg () 50 mg () 100 mg () outra/qual? _____
- (16) Propranolol
a. Dose diária: () 40 mg () 80 mg () outra/qual? _____
- (17) Verapamil
a. Dose diária: () 40 mg () 80 mg () 120 mg () outra/qual? _____
- (18) Outros. Quais? Dose diária: _____

*Não considerar medicação anti-hipertensiva SE NECESSÁRIA

25. Diagnósticos clínicos no prontuário (CID 10 e por extenso):

- (1) Diabetes mellitus tipo 1: () sim () não
 (2) Diabetes mellitus tipo 2: () sim () não
 (3) Dislipidemia: () sim () não
 (4) Hipertensão arterial sistêmica: () sim () não
 (5) Outros / Quais?

26. Fecha diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com os critérios harmonizados de 2009*?

- (1) Sim (2) Não

*3 critérios ou mais dos seguintes:

Se feminino:		Se masculino:	
Circunferência abdominal ≥ 80 cm		Circunferência abdominal ≥ 90 cm	
C-HDL < 50		C-HDL < 40	
Triglicédeos ≥ 150 ou tratado		Triglicédeos ≥ 150 ou tratado	
Glicemia de jejum ≥ 100 ou tratado		Glicemia de jejum ≥ 100 ou tratado	
PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 ou tratado		PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 ou tratado	

11 APÊNDICE C – PROTOCOLO DE LIGAÇÕES TELEFÔNICAS

PROTOCOLO DE PESQUISA

Avaliação de seguimento de pacientes com doença mental severa (DMS): fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos

(GPPG HCPA 100265)

Professora Coordenadora: Dra Neusa Sica Rocha

NOME DO PACIENTE

NÚMERO DO PROTOCOLO



Nome: _____

Número de Prontuário: _____

Número de Identificação: _____

Data da ligação: _____

Número de tentativas:

() Tentativa 1

() Tentativa 2

() Tentativa 3

() Tentativa 4

() Tentativa 5

Roteiro da ligação telefônica

Apresentação:

- Bom dia/Boa tarde!

- Aqui quem fala é (nome do pesquisador), sou pesquisador (a) do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e estou ligando para falar com o Sr/ a Sra (nome do paciente).

- O Sr/ A Sra (nome do paciente) pode falar agora?

- Há um familiar do Sr/Sra (nome do paciente) com quem eu possa conversar?

Nome do familiar: _____, que é:

() cônjuge () filho (a) () outro: _____

- Estou realizando este contato, pois verificamos que o Sr/ a Sra (nome do paciente) participou de uma pesquisa realizada entre os anos de 2011 a 2013. A primeira etapa da pesquisa foi realizada durante uma internação na Unidade de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre nesse período. Gostaria de convidá-lo (a) para participar de uma nova etapa da pesquisa.

- Posso explicar como a pesquisa funciona?

() Sim

() Não neste momento, retorno em _____

() Não tem interesse

Explicação:

- A pesquisa tem o objetivo de avaliar o estado de saúde do participante após cerca de cinco anos da sua entrada no estudo. Serão convidados somente pacientes que participaram da primeira etapa do estudo.

- Se o Sr/ a Sra aceitar participar será realizada uma entrevista, que demora entre 30 a 40 minutos. Serão feitas perguntas relacionadas a características da sua vida, ao seu tratamento de saúde e a doença que levou a sua internação naquele período. Os registros de seu prontuário também poderão ser consultados para coletarmos resultados de exame realizados na internação.

- A participação no estudo poderá contribuir para auxiliar na melhoria do atendimento de futuros pacientes.

- O Sr/ A Sra tem alguma pergunta sobre a pesquisa?

Convite:

- O Sr/ A Sra aceita participar da pesquisa?

() Sim

() Sim, mas em outro momento

() Não

Se não aceitar, encerrar a ligação:

- Agradeço pela sua atenção e pelo tempo disponibilizado.

Se aceitar, mas preferir responder em outro momento:

- Então, peço que informe qual o melhor momento para realizar a entrevista.

Retorno em _____

- Agradeço pela sua atenção e pelo tempo disponibilizado.

Se aceitar, verificar se o paciente tem condições de responder a entrevista:

- Como serão abordados temas que muitas vezes podem ser desconfortáveis de serem respondidos, sugerimos que você esteja em ambiente tranquilo e privativo. Caso você não se sinta bem, sinalize pois podemos interromper as perguntas e retomar a entrevista em outro momento.

Entrevista:

- Farei algumas perguntas em relação ao período de cinco anos após a alta.:

PACIENTE LOCALIZADO - PERÍODO DE CINCO ANOS APÓS A ALTA		
Período dos eventos: ___/___/___ a ___/___/___		
Você teve uma tentativa de suicídio no período de cinco anos após à sua alta?	(1) SIM	(2) NÃO
Quando esta(s) tentativa(s) de suicídio ocorreram?*	___/___/___ ___/___/___ ___/___/___	
Você teve uma reinternação em uma unidade psiquiátrica no período de cinco anos após à sua alta?	(1) SIM	(2) NÃO
Em que local aconteceram estas internações? Especificar se outro: _____	HCPA: (1) SIM (2) NÃO	
Quando esta(s) reinternação(ões) ocorreuu(ram)?*	___/___/___ ___/___/___ ___/___/___	
Você abandonou o tratamento ou fez uso irregular da medicação no ano posterior à sua alta?	(1) SIM	(2) NÃO
Você foi diagnosticado com algum problema de saúde clínico, ou teve alguma intercorrência clínica neste período de cinco anos**? Especificar se sim: () DIABETES () HIPERTENSÃO () AVC/DERRAME () INFARTO () HIPOTIREOIDISMO () HIPERTIREOIDISMO () INTERNAÇÃO CLÍNICA () INTERNAÇÃO EM UTI () OUTROS Outros - especificar: _____ _____	(1) SIM	(2) NÃO

* Caso haja mais de três eventos, anotar as datas no espaço em branco na célula da pergunta; se o paciente não souber a data exata/aproximada, tentar obter o mês/ano da tentativa/hospitalização.

** Contabilizar as comorbidades diagnosticadas do começo do segundo ano ao fim do quinto, visto o primeiro já estar contemplado no item anterior (avaliação apos um ano).

- Agora, farei algumas perguntas em relação a doença que faz tratamento com psiquiatra:

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 <u>OU</u> A2 SÃO COTADAS SIM ?		→ NÃO	SIM	

A3 Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:

- | | | | | |
|---|---|-----|-----|---|
| a | O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de \pm 5% ao longo do mês, isto é, \pm 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg)
COTAR SIM , SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO | NÃO | SIM | 3 |
| b | Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)? | NÃO | SIM | 4 |
| c | Falou <u>ou</u> movimentou-se mais lentamente do que de costume <u>ou</u> pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado(a), quase todos os dias? | NÃO | SIM | 5 |
| d | Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias? | NÃO | SIM | 6 |
| e | Sentiu-se sem valor <u>ou</u> culpado(a), quase todos os dias? | NÃO | SIM | 7 |
| f | Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias? | NÃO | SIM | 8 |
| g | Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ? | NÃO | SIM | 9 |

A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ? (ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO")

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

NÃO	SIM *
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL	

- | | | | | |
|-----|---|----------|-----|----|
| A5a | Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]? | →
NÃO | SIM | 10 |
|-----|---|----------|-----|----|

- | | | | | |
|---|---|-----|-----|----|
| b | Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse ? | NÃO | SIM | 11 |
|---|---|-----|-----|----|

A5b É COTADA SIM ?

NÃO	SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE	

* SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, COTAR AS QUESTÕES CORRESPONDENTES (A6d, A6e) NA PÁGINA 5

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = **SIM**), EXPLORAR O SEGUINTE:

A6 a	A2 É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	12
b	Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam?	NÃO	SIM	13
	SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?			
	A6a <u>OU</u> A6b SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:

A7 a	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?	NÃO	SIM	14
b	Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã ?	NÃO	SIM	15
c	Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias?	NÃO	SIM	16
d	A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?	NÃO	SIM	17
e	A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)?	NÃO	SIM	18
f	Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?	NÃO	SIM	19

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7 ?

NÃO SIM

**EPISÓDIO DEPRESSIVO
MAIOR
com Características
Melancólicas
ATUAL**

D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

D1 a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL)	NÃO	SIM	1
	SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO" OU "CHEIO DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a).	NÃO	SIM	2
	SE D1a = SIM:			
b	Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?			
D2 a	Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com quem não era de sua família? Você mesmo ou alguém achou que você estava mais irritável ou hiperativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável ? (NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL)	NÃO	SIM	3
	SE D2a = SIM:			
b	Sente-se, continuamente irritável atualmente?	NÃO	SIM	4
	D1a OU D2a SÃO COTADAS "SIM" ?	→ NÃO	SIM	

D3 SE **D1b** OU **D2b** = "**SIM**": EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL
SE **D1b** E **D2b** = "**NÃO**": EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE

Quando se sentiu mais eufórico(a), cheio(a) de energia ou mais irritável :

a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (por ex., sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	9
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...) ?	NÃO	SIM	11
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3	→		
	OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL) ?	NÃO	SIM	

D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana E lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais **OU** você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?

NÃO SIM 12

COTAR **SIM**, SE **SIM** NUM CASO OU NO OUTRO

D4 É COTADA “NÃO” ?

SE **SIM**, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO HIPOMANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

D4 É COTADA “SIM” ?

SE **SIM**, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

L. SÍNDROME PSICÓTICA

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTE MÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA.

*SÓ COTAR **SIM** SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.*

AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS “BIZARRAS” E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA.

DELÍRIOS BIZARROS : SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, IMPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.

ALUCINAÇÕES BIZARRAS: VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO(A) ENTREVISTADO(A) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.

Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.

			BIZARRO	
L1a	Alguma vez acreditou que alguém o(a) espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO SIM	SIM	1
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO SIM	SIM →L.6a	2
L2a	Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO	SIM	3
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM →L.6a	4
L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o(a) fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual ? Alguma vez acreditou que estava possuído(a) ?	NÃO SIM	SIM	5
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO SIM	SIM →L.6a	6
L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?	NÃO SIM	SIM	7
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO SIM	SIM →L.6a	8
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ? COTAR "SIM" APENAS SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRIÁCAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA, DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L.1 A L.4	NÃO SIM	SIM	9
b	SE SIM : Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?	NÃO SIM	SIM	10
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes? COTAR "SIM" "BIZARRO" UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes falando entre elas?	NÃO SIM	SIM	11
b	SE SIM : Ouvia essas coisas/ vozes no último mês?	NÃO SIM	SIM →L.8a	12
L7a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado? COTAR "SIM" SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES.	NÃO SIM	SIM	13
b	SE SIM : Teve essas visões no último mês?	NÃO SIM	SIM	14
<u>OBSERVAÇÕES DO CLÍNICO:</u>				
L8b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES ?	NÃO SIM	SIM	15
L9b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO?	NÃO SIM	SIM	16
L10b	OS SINTOMAS NEGATIVOS TÍPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS (EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROEMINENTES DURANTE A ENTREVISTA?	NÃO SIM	SIM	17

- L11 DE L1 A L10 HÁ PELO MENOS :
 UMA QUESTÃO «a» COTADA "SIM" BIZARRO
 OU
 DUAS QUESTÕES «b» COTADAS "SIM" (NÃO BIZARRO) ?
- NÃO SIM
 SÍNDROME PSICÓTICA
 ATUAL
- L12 DE L1 A L7 HÁ PELO MENOS:
 UMA QUESTÃO «a» COTADA "SIM" BIZARRO
 OU
 DUAS QUESTÕES «a» COTADAS "SIM" (NÃO BIZARRO) ?
 (VERIFICAR SE OS SINTOMAS OCORRERAM AO MESMO TEMPO)
 OU
 L11 É COTADA "SIM" ?
- NÃO SIM
 SÍNDROME PSICÓTICA
 VIDA INTEIRA
- L13a SE L12 É COTADA "SIM" E SE HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE L1 A L7:
- O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA
 UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 – SIM) OU PASSADO (A5b – SIM)
 OU
 UM EPISÓDIO MANÍACO ATUAL OU PASSADO (D4 – SIM) ?
- NÃO SIM
- b SE L13a É COTADA "SIM":
 Você me disse, há pouco, que teve um (vários) período(s) em que se sentiu deprimido (a) / eufórico(a) / continuamente irritável.
 Ao longo da sua vida, as idéias ou experiências das quais acabamos de falar, como (CITAR OS SINTOMAS COTADOS "SIM" DE L1 À L7) ocorreram **somente** durante esse(s) período(s) em que se sentia deprimido (a) / eufórico (a) / continuamente irritável ?
- NÃO SIM 18
- c SE L13a É COTADA "SIM":
 ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (A4) OU UM EPISÓDIO MANÍACO (D4) ASSOCIADO A UMA SÍNDROME PSICÓTICA (L11) ?
- NÃO SIM
 TRANSTORNO DO HUMOR
 com características psicóticas
 ATUAL
- d L13b OU L13c SÃO COTADAS "SIM"?
- NÃO SIM
 TRANSTORNO DO HUMOR
 com características psicóticas
 VIDA INTEIRA



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
 DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

12

Entrevista

Seção 4 Questões centrais

Mostre o cartão resposta nº2

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S1 Ficar em pé por longos períodos como 30 minutos?	1	2	3	4	5
S2 Cuidar das suas responsabilidades domésticas?	1	2	3	4	5
S3 Aprender uma nova tarefa, por exemplo, como chegar a um lugar desconhecido?	1	2	3	4	5
S4 Quanta dificuldade você teve ao participar em atividades comunitárias (por exemplo, festividades, atividades religiosas ou outra atividade) do mesmo modo que qualquer outra pessoa?	1	2	3	4	5
S5 Quanto você tem sido emocionalmente afetado por sua condição de saúde?	1	2	3	4	5

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S6	Concentrar-se para fazer alguma coisa durante dez minutos?	1	2	3	4	5
S7	Andar por longas distâncias como por 1 quilômetro?	1	2	3	4	5
S8	Lavar seu corpo inteiro?	1	2	3	4	5
S9	Vestir-se?	1	2	3	4	5
S10	Lidar com pessoas que você não conhece?	1	2	3	4	5
S11	Manter uma amizade?	1	2	3	4	5
S12	Seu dia-a-dia no(a) trabalho/escola?	1	2	3	4	5

H1	Em geral, nos últimos 30 dias, por quantos dias essas dificuldades estiveram presente?	<i>Anote o número de dias</i> _____
H2	Nos últimos 30 dias, por quantos dias você esteve completamente incapaz de executar suas atividades usuais ou de trabalho por causa da sua condição de saúde?	<i>Anote o número de dias</i> _____
H3	Nos últimos 30 dias, sem contar os dias que você esteve totalmente incapaz, por quantos dias você diminuiu ou reduziu suas atividades usuais ou de trabalho por causa da sua condição de saúde?	<i>Anote o número de dias</i> _____

Isto encerra a entrevista. Obrigado por sua participação.

Página 5 de 5 (versão de 12 itens, administrada por entrevistador)



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

Versão com 12 itens, administrada ao proxy

Este questionário pergunta sobre dificuldades decorrentes de condições de saúde vivenciadas pela pessoa por quem você está respondendo em sua posição como amigo, parente ou cuidador. Condições de saúde incluem doenças ou enfermidades, outros problemas de saúde de curta ou longa duração, lesões, problemas mentais ou emocionais, e problemas com álcool ou drogas.

Pense nos últimos 30 dias e, com o conhecimento que você tem, responda essas questões pensando em quanta dificuldade seu amigo, parente ou pessoa que é cuidada por você teve enquanto fazia as seguintes atividades. (Nota: o questionário usa o termo "parente" com significado de "amigo", "parente" ou "pessoa que é cuidada"). Para cada questão, por favor, marque somente uma resposta.

H4 ^a	Eu sou o(a) _____ (escolha uma) dessa pessoa.	1	Marido ou esposa	5	Outro parente
		2	Pai ou mãe	6	Amigo(a)
		3	Filho ou filha	7	Cuidador(a) profissional
		4	Irmano ou irmã	8	Outro (especifique) _____

^a Questões H1-H3 aparecerão no final do questionário.

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade o seu parente teve em:						
S1	<u>Ficar em pé por longos períodos como 30 minutos?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S2	<u>Cuidar das responsabilidades domésticas dele(a)?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S3	<u>Aprender uma nova tarefa, por exemplo, como chegar a um lugar desconhecido?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S4	<u>Quanta dificuldade seu parente teve ao participar em atividades comunitárias (por exemplo, festividades, atividades religiosas ou outra atividade) do mesmo modo que qualquer outra pessoa?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S5	<u>Quanto seu parente tem sido emocionalmente afetado(a) pela condição de saúde dele(a)?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade o seu parente teve em:						
S6	<u>Ficar em pé por longos períodos como 30 minutos?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S7	<u>Andar por longas distâncias como por 1 quilômetro.</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S8	<u>Lavar o corpo inteiro?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S9	<u>Vestir-se?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S10	<u>Lidar com pessoas que ele(a) não conhece?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S11	<u>Manter uma amizade?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
S12	<u>No dia-a-dia de trabalho dele(a)?</u>	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer

H1	Em geral, nos últimos 30 dias, <u>por quantos dias</u> essas dificuldades estiveram presentes?	<i>Anote o número de dias</i>
H2	Nos últimos 30 dias, por quantos dias seu parente esteve <u>completamente incapaz</u> de executar as atividades usuais ou de trabalho dele(a) por causa de qualquer condição de saúde?	<i>Anote o número de dias _____</i>
H3	Nos últimos 30 dias, sem contar os dias que seu parente esteve totalmente incapaz, por quantos dias seu parente <u>diminuiu</u> ou <u>reduziu</u> as atividades usuais ou de trabalho dele(a) por causa de alguma condição de saúde?	<i>Anote o número de dias _____</i>

Isto completa o questionário. Obrigado.

EUROHIS-QOL 8 ITENS – Instrumento de Qualidade de Vida da OMS

As questões seguintes perguntam sobre como você se sente em relação à sua qualidade de vida, saúde e outras áreas da sua vida. Nós estamos perguntando o que você acha da sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas

		Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito boa
1G	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito, nem insatisfeito.	Satisfeito	Muito satisfeito
2G	Quão satisfeito(a) você está com sua saúde?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades de seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do lugar onde você mora?	1	2	3	4	5

		Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
10	Você tem energia suficiente para o seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5

Encerramento:

- Agradeço pela sua atenção e pelo tempo disponibilizado.
- Lembramos que os dados coletados são confidenciais e utilizados para fins acadêmicos.
- Caso queira entrar em contato com a equipe do estudo, o telefone é 33597640.

Observação:

- Serão realizadas pelo menos 5 tentativas de contato durante o período de coleta.
- As informações da entrevista também podem ser passadas por um familiar, caso identificado que o paciente foi a óbito.

QUESTIONÁRIO EM CASO DE ÓBITO		
O paciente morreu por tentativa de suicídio ou em consequência de uma tentativa de suicídio?	(1) SIM	(2) NÃO
Data de óbito: ___/___/_____		
O paciente morreu de outra forma? Especifique: (1) Doença cardiovascular (2) Doença clínica não cardiovascular (3) Acidente (4) Homicídio (5) Outro: _____		

12 ANEXO A – PREMIAÇÃO

JORNADA 2022 RESILIÊNCIA:
CELG DESENCONTROS
E REENCONTROS
04 a 06 de agosto
Wish Serrano | Gramado RS

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho: **ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME METABÓLICA, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E MORTALIDADE EM PACIENTES INTERNADOS COM DOENÇA MENTAL SEVERA EM UM HOSPITAL GERAL TERCIÁRIO**

De autoria de: **Shanna Luiza de Castro; Augusto Mädke Brenner; Betina Gimeno Dorfman; Eric Marques Januário; Gianfranco Rizzotto de Souza; Giulio Bertollo Alexandrino; Reebeca Menegol; Victória Machado Scheibe; Luísa Monteiro Burin; Neusa Sica da Rocha**

Foi **premiado em 1º lugar** na **JORNADA CELG 2022**, realizada no período de 04 A 06 de agosto de 2022, no Hotel Wish Serrano em Gramado/RS, na modalidade de apresentação oral.

Gramado, 06 de agosto de 2022.



Neusa Sica da Rocha
Presidente



Lucas Primo de Carvalho Alves
Diretor Científico

Realização:



**13 ANEXO B – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS DURANTE O
DOUTORADO – ARTIGO: “STRUCTURAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING
FINDINGS IN SEVERE MENTAL DISORDERS ADULT INPATIENTS: A
SYSTEMATIC REVIEW”**

A versão publicada deste artigo pode ser acessada através do seguinte DOI:
[10.1016/j.psychresns.2022.111529](https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2022.111529)

Structural Magnetic Resonance Imaging findings in Severe Mental Disorders adult inpatients: A Systematic Review.

ABSTRACT

In severe presentations, major depressive disorder (MDD), schizophrenia (SZ), and bipolar disorder (BD) can be categorized as severe mental disorders (SMD). Our aim is to evaluate structural magnetic resonance imaging and computed tomography findings in adult inpatients diagnosed with SMD and hospitalized at psychiatric wards. PubMed, Embase, PsycInfo, Cochrane Library, and Web of Science were searched up to May 27th, 2021. Articles were screened and extracted by two independent groups, with third-party raters for discrepancies. Quality of evidence was evaluated with the Newcastle-Ottawa Scale. Synthesis was made by qualitative analysis. This study was registered on PROSPERO (CRD42020171718) and followed the PRISMA protocol. 35 studies were included, of which none was considered to likely introduce bias in our analyses. Overlapping areas in MDD, SZ, and Affective Psychosis (AP) patients, that include BD and MDD with psychotic features, are presented in the inferior temporal and cingulate gyri. MDD and SZ had commonly affected areas in the inferior and middle frontal gyri, transverse temporal gyrus, insula, and hippocampus. SZ and AP had commonly affected areas in the temporal pole. Overlapping affected areas among SMD patients are reported, but the heterogeneity of studies' designs and findings are still a limitation for clinically relevant guidelines.

Keywords: Major Depressive Disorder; Schizophrenia; Bipolar Disorder; Inpatients; Magnetic Resonance Imaging; Tomography, X-Ray Computed; Systematic Review.

1. INTRODUCTION

Current psychiatric diagnoses are based on criteria that divide clinical presentations according to determined boundaries, leaving aside the concomitant features among disorders (Goodkind et al., 2015; Sha et al., 2019). Major depressive disorder (MDD), schizophrenia (SZ), and bipolar disorder (BD) are among the most prevalent mental illnesses in the world and are associated with high levels of disability-adjusted life years (GBD, 2019). Despite the clinical attributes that outline these psychiatric disorders, studies have demonstrated overlapping genetic (Brainstorm, 2018; Cross-Disorder Group, 2013), biological (Cui et al., 2020; Goodkind et al., 2015; Sha et al., 2019), and environmental aspects (Kendler et al., 2003). Common symptoms, such as anhedonia and psychotic features, and their implications in neuroimaging findings have also been discussed, but still lack information (Lieberman and First, 2018; Pizzagalli, 2014).

In severe and persistent presentations, these disorders can be categorized as a severe mental illness (SMI), which is the definition for psychiatric (non-organic) disorders that are known for their severe functional impairment and long illness duration, with current criteria defining two years from the initial diagnosis (NIMH, 1987; Parabiaghi et al., 2006; Ruggeri et al., 2000). Due to its potential severe clinical presentation, SMI patients may need inpatient care. Several factors appear to be associated with SMI hospitalization, such as age, sex, education level, number of previous admissions, living alone, medication nonadherence and type, and severity of the illness itself (Shafiei et al., 2011; White et al., 2006). Furthermore, many arrivals of people with mental disorders at emergency services may be related to insufficient outpatient psychiatric care (Baraff et al., 2006), and a considerable percentage of psychiatric patients that present in emergency departments require inpatient care due to their high complexity (Afilalo et al., 2015).

Previous studies have shown structural neuroimaging abnormalities in patients with severe mental disorders (SMD; severe disorders not necessarily fulfilling the criteria for SMI). MDD has been associated with changes in the frontal lobe (mainly prefrontal cortex), cingulate gyrus, hippocampus, thalamus, and striatum grey matter volume (Kempton et al., 2011; Koolschijn et al., 2009; Malhi and Mann, 2018; Zhang et al., 2018;). Moreover, evidence suggests that SZ is related to reduced grey matter volume in the temporal and frontal regions, as well as the cingulate gyrus, hippocampus, amygdaloid body, and thalamus (Dietsche et al., 2017; Lieberman and First, 2018; Van Erp et al., 2016;), and that individuals with BD present decreased cortical thickness in anterior cingulate/paracingulate regions, superior temporal gyrus, and prefrontal region (Hanford et al., 2016). Furthermore, studies have reported common alterations between SZ and BD in frontal and temporal regions, including the parahippocampus (Hanford et al., 2016), and between BD and MDD in inferior temporal regions (Niu et al., 2017), suggesting that common pathophysiological features may be present.

Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), the neuroimaging techniques included in this study, are the most broadly used techniques for diagnostic structural neuroimaging, as they provide excellent images of soft tissues (Powers and Derdeyn, 2014). These diagnostic imaging techniques have allowed for the first time the noninvasive evaluation of brain structures, allowing professionals to infer the origin of abnormal function caused by different diseases (University of California, 2021). Among psychiatric disorders, structural neuroimages may allow researchers to understand the propensity of patients to develop certain symptoms (Linden and Fallgatter, 2009), leading to stronger evidence of pathophysiological mechanisms. Nevertheless, as of 2022, a solid understanding of the structural brain changes in SMI is not established.

Considering the aforementioned, as far as we know, no systematic reviews have assessed overlapping structural brain abnormalities in individuals with SMI. We hypothesize that MDD, BD, and SZ patients present common alterations during their illness course. Therefore, this systematic review aims to evaluate the structural findings observed with MRI and CT in adult inpatients diagnosed with SMD being treated at psychiatric wards, evaluating common clinical features and therapy correlations with the neuroimaging characteristics among these disorders.

2. METHOD

2.1 Protocol and Registration

This review complied with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) protocol (Moher et al., 2009). The review protocol was written and registered on PROSPERO under the code CRD42020171718 prior to the beginning of the process.

2.2 Search Strategy and Screening

References included in this review were obtained by two independent groups (group 1: AMB, BFS, TPBC; group 2: VMS, GRS, LMB) by searching the databases: PubMed, Embase, PsycInfo, Cochrane Library, and Web of Science. The Medical Subject Headings (MeSH) terms below were used for the search in PubMed: (“Inpatients” OR “Hospital, Psychiatric”) AND (“Psychiatry” OR “Mental Disorders”) AND (“Magnetic Resonance Imaging” OR “Tomography, X-Ray Computed”), along with all their entry terms. A complete search strategy is presented in the supplemental material. The primary search was made between October 7th, 2019, and March 1st, 2020, with a posterior update on May 27th, 2021. Hand search on the reference lists of the included studies was also performed. In the case of discrepancies regarding the abstracts in the databases, an

independent third-party searched anew. Then, the search results were confronted, and the disparities were resolved by a third independent evaluator (FCAC, NSR).

2.3 Selection Criteria

2.3.1 Study Design

Randomized and nonrandomized clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, case-controls, and cross-sectional studies published in peer-reviewed journals were considered. For longitudinal studies, there was no specific timeframe for follow-up. There are no gender, ethnicity, or nationality restrictions. Studies in English, Portuguese, Spanish, French, and Italian were included.

2.3.2 Participants and Interventions

Studies with adult inpatients (aged from 18 to 65 years) with severe mental disorders (diagnosis of MDD, BD, SZ, or Schizophreniform disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) criteria) that have undergone structural neuroimaging exams (MRI and/or CT) during psychiatric hospitalization were included. In accordance with previous findings, we restricted areas of interest to the frontal lobe, temporal lobe, insula, limbic lobe, and amygdaloid body. Studies with outpatients, individuals aged under 18 or over 65 years, or diagnoses and neuroimaging exams in addition to those defined in the inclusion criteria were excluded. Studies which included patients with comorbid diagnoses of disorders that were outside our inclusion criteria (MDD, BD, and SZ) were excluded. Studies that included patients with comorbidities among the included diagnoses were not excluded. We chose to restrict to inpatients as a parameter of the active phase and severity of the disorders. No therapeutic interventions, such as Electroconvulsive Therapy (ECT) or pharmacological medications, were excluded. Some studies that included BD and MDD patients with psychotic features classified them as Affective Psychosis (AP), which is the definition of

the manifestation of psychotic symptoms in the presence of a mood disorder (NCBI, 2021). Studies with other diagnoses different from our criteria were included only if they had valid data regarding one of the diagnoses included in this review. Healthy individuals were considered as controls.

Patients diagnosed with Bipolar Affective Disorder, Major Depressive Disorder, and Schizophrenia (or Schizophreniform disorder) were considered independently of their illness duration. We included patients with short illness duration, but with severe functional impairment leading to inpatient care, in order to evaluate if there were reported differences in neuroimaging findings among different disorder courses. Therefore, according to the current criteria of SMI, we prioritized the diagnosis of a SMD and its severe functional impairment to the long illness duration.

2.4 Data Extraction and Synthesis

Two independent groups extracted data: 1) study type, 2) sample size, 3) psychiatric diagnosis, 4) treatment, 5) control group, 6) prior follow-up, 7) scales utilized, 8) age at baseline, 9) gender proportions, 10) education, 11) time of diagnosis, 12) previous hospitalizations, 13) neuroimaging exam, 14) type of image, and 15) results. Research synthesis of the included studies was performed using a qualitative method (Sandelowski et al., 2006). Four researchers (AMB, FCAC, LMB, NSR) were responsible for elaborating the main topics of our results based on our objectives and methods. Then, three researchers analyzed all included studies and synthesized all relevant information for our review, tabulating and creating subtopics to better analyze the data. Finally, the researchers aggregated and summarized all findings in a descriptive form. Findings were considered certain only when there was a statistically significant difference between groups, according to each study statistical tests. After completed the synthesis, all authors evaluated the quality of the description.

2.5 Risk of Bias

The studies selected in this review were assessed for the quality of evidence using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cohort studies (Stang, 2010), and an adapted version of NOS for cross-sectional studies used in previous systematic reviews (Rebelo et al., 2018), both tools for assessing the quality of studies and estimating bias in observational studies. The adapted version of NOS was chosen to minimize heterogeneity between the risk of bias assessment tools. Further description of the quality assessment is described in the supplemental material. High quality studies at low risk of bias could receive a maximum of 9 stars for cohort studies and 7 stars for cross-sectional studies. For cohort studies, those with 8, 7, or 6 stars were considered to have moderate quality, and a rating of 5 stars or less was considered of low quality. For cross-sectional studies, those with 6 or 5 stars were considered moderate quality, and a rating of 4 stars or less was considered low quality. Three independent reviewers were responsible for the quality assessment (AMB, FCAC, LMB).

2.6 Neuroanatomy terminology

As a consequence of the heterogeneity of the neuroanatomical terminology in the literature, we have established a specific criterion for this systematic review. A complete description of the terms is described in the online supplementary material. Definitions in this article were based on the Neuroanatomical Terminology from the Federative International Programme for Anatomical Terminology (FIPAT, 2017).

3. RESULTS

3.1 Search results

In total, 9,640 references were identified, out of which 1,427 were duplicates and excluded. A total of 8,213 references were selected for abstract and title screening, out of

which 7,286 references were excluded. Then, 927 articles were selected for full-text analysis, being 891 excluded for the reasons shown in Figure 1. Four studies were posteriorly excluded due to a lack of valid information for our review (Dannlowski et al., 2015; Quispe et al., 2020; Walther et al., 2011; Zobel et al., 2008). Therefore, 35 studies were included for qualitative synthesis and added to this review. The characteristics of the included studies, including clinical assessment scales, are shown in Table 1.

[Insert Figure 1 near here]

All 35 articles included in this systematic review were published from 1996 to 2020, being 14 from 2010 to 2020. The countries of origin of the studies were mainly Germany (k = 18), the United States (k = 8), and China (k = 3). Diagnoses of MDD were included in 26 articles, BD in 5, and SZ in 15. Seven studies included more than one diagnosis. All articles used the DSM as the diagnostic criteria. The studies included are divided into 9 prospective cohorts, 25 cross-sectional, and one nonrandomized clinical trial. All studies utilized MRI as their neuroimaging choice (Online supplement 5). Detailed data from the neuroimaging choice and protocol of included studies is presented in the supplemental material. Most studies analyzed data from both sexes. However, 3 studies included only male participants (Becker et al., 1996; Kumari et al., 2009; Marsh et al., 1997). All studies included participants with ages ranging from 18 to 65 years old. The sources of funding, institutions, and country of origin for individual studies are shown in the supplementary material.

Table 1. Characteristics of included studies.

Author, year	Study design	Sample size	Diagnosis (criteria)	Scales
Gryglewski, G. et al., 2019	Nonrandomized Clinical Trial	14 MDD	MDD (ICD-10; DSM-V)	HAM-D
Zhou, Y. et al., 2020	Prospective Cohort	44 MDD	MDD (DSM-V)	HAM-D, MADRS
Redlich, R. et al., 2016	Prospective Cohort	46 MDD, 21 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D, BDI
Asami, T. et al., 2012	Prospective Cohort	33 SZ, 36 HC	SZ (DSM-IV)	WAIS-R, MMSE, BPRS, GAS
Schermuly, I. et al., 2011	Prospective Cohort	15 MDD, 13 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D, AVLT, WMS-R, TOL
Schuhmacher, A. et al., 2011	Prospective Cohort	86 MDD, 87 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D
Koo, M. et al., 2008	Prospective Cohort and Cross-sectional	39 SZ, 41 AP (38 maniac BD), 40HC	SZ, AP (DSM-IV)	BPRS, WAIS-R, MMSE, GAS
Frodl, T. et al., 2008	Prospective Cohort	30 MDD, 30 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D
Kronmüller, K. et al., 2008b	Prospective Cohort	57 MDD, 30 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D, LIFE
Kasai, K. et al., 2003b	Prospective Cohort	13 SZ, 15 AP, 14 HC	SZ, AP (DSM-IV)	BPRS, MMSE, WAIS-R, GAS
Sauras, R. et al., 2017	Cross-Sectional	23 SZ, 18 non-SZ Psychosis (7 SFD)	SZ, non-SZ Psychosis (DSM-IV)	PANSS
Zhao, K. et al., 2017	Cross-Sectional	36 MDD, 41 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D
Canu, E. et al., 2015	Cross-Sectional	50 MDD, 21 MDD-GAD, 71 HC	MDD, GAD (DSM-IV)	HAM-D, HAM-A, BDI
Opel, N. et al., 2015	Cross-Sectional	140 MDD, 139 HC	MDD (DSM-IV)	BDI, HAM-D
Song, X. et al., 2015	Cross-Sectional	45 SZ, 28 HC	SZ (DSM-IV)	PANSS
Spalletta, G. et al., 2013	Cross-Sectional	75 SZ, 75 HC	SZ (DSM-IV)	PANSS, SAPS, SANS, MMSE
Irlé, E. et al., 2011	Cross-Sectional	46 SZ, 46 HC	SZ (DSM-IV)	SAPS, SANS, CGI, GAF
Scheuerecker, J. et al., 2010	Cross-Sectional	13 MDD, 15 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D
Bergouignan, L. et al., 2009	Cross-Sectional	21 MDD, 21 HC	MDD (DSM-IV)	MINI, MADRS, BDI
Kumari, V. et al., 2009	Cross-Sectional	24 SZ, 14 HC	SZ (DSM-IV)	G&R, PANSS, IVE-7, WAIS
Kronmüller, K. et al., 2008a	Cross-Sectional	28 MDD	MDD (DSM-IV)	HAM-D, BDI, IRAOS, MEL
Meisenzahl, E. M. et al., 2008	Cross-Sectional	165 SZ, 177 HC	SZ (DSM-IV)	PANSS
Vasic, N. et al., 2008	Cross-Sectional	15 MDD, 14 HC	MDD (DSM-IV)	BPRS, HAM-D, MADRS, CGI, BDI
Frodl, T. et al., 2007	Cross-Sectional	60 MDD, 60 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D
Kuroki, N. et al., 2006	Cross-Sectional	20 SZ, 20 AP (17 maniac BD), 23 HC	SZ, AP (DSM-IV)	MMSE, WAIS-R, BPRS, GAS

Frodl, T. et al., 2006	Cross-Sectional	34 MDD, 34 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D, WCST, AVLT
Frodl, T. et al., 2004	Cross-Sectional	40 MDD, 40 HC	MDD (DSM-IV)	HAM-D
Kasai, K. et al., 2003a	Cross-Sectional	27 SZ, 26 AP (24 maniac BD), 29 HC	SZ, AP (DSM-IV)	BPRS, MMSE, WAIS-R, GAS
Frodl, T. et al., 2003	Cross-Sectional	57 MDD, 57 HC	MDD (DSM-IV)	CGI, HAM-D
McCarley, R. W. et al., 2002	Cross-Sectional	15 SZ, 18 AP (17 maniac BP), 18 HC	SZ, AP (DSM-III)	BPRS, WAIS-R, MMSE, GAS
Frodl, T. et al., 2002a	Cross-Sectional	30 MDD, 30 HC	MDD (DSM-IV)	CGI, HAM-D
Frodl, T. et al., 2002b	Cross-Sectional	30 MDD, 30 HC	MDD (DSM-IV)	CGI, HAM-D
Hirayasu, Y. et al., 1998	Cross-Sectional	17 SZ, 16 AP (12 maniac BD, 2 MDD), 18 HC	SZ, AP (DSM-III)	MMSE, WAIS-R, BPRS, GAS
Marsh, L. et al., 1997	Cross-Sectional	56 SZ, 52 HC	SZ (DSM-III)	BPRS, CGI, PAS
Becker, T. et al., 1996	Cross-Sectional	20 SZ, 20 HC	SZ (DSM-III)	GAS, BPRS, SANS

Legend: SZ: Schizophrenia. SFD: Schizophreniform Disorder. MDD: Major Depressive Disorder. BD: Bipolar Disorder. AP: Affective Psychosis. GAD: Generalized Anxiety Disorder comorbidity. DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health. BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale. HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale. WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale. MMSE: Mini-Mental State Examination. GAS: Global Assessment Scale. HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale. BDI: Beck Depression Inventory. MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview. MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms. G&R: Gunn and Robertson Scale. PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale. IVE-7: Impulsiveness-Venturesomeness-Empathy questionnaire. CGI: Clinical Global Impression. SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms. GAF: Global Assessment of Functioning Scale. IRAOS: Interview for the Retrospective Assessment of the Onset and Course of Schizophrenia and Other Psychoses. MEL: Munich Event List. AVLT: Rey Auditory Verbal Memory Test. WMS: Wechsler Memory Scale. TOL: Tower of London task. PAS: Premorbid Adjustment Scale.

3.2 Quality of evidence

Complete assessment of quality and risk made using NOS criteria is described in the supplementary material. Overall risk of bias ranged from low to moderate. A total of 24 cross-sectional studies were considered high quality of evidence since they had representative samples, comparable nonrespondents, used validated tools, controlled for important factors, such as illness duration, and had a good assessment of the outcome and statistical analyses. No cross-sectional studies were considered of low quality of evidence. For the cohort studies, four studies were considered high quality studies, and six were considered with moderate quality. Out of those with moderate quality of evidence, five had not enough follow-up period (less than six months), and two had substantial loss to follow-up (more than 50%). No studies were considered to have likely introduced bias in our analyses.

3.3 Patient therapies

A total of 10 longitudinal studies reported patient therapy at the time of the evaluation (Table 2). Only five studies have assessed the possible effects of drug therapy on neuroimaging findings with longitudinal design, and one with a cross-sectional study. Out of those, Frodl et al. (2008) reported a left hippocampal volume increase in MDD patients with three-year follow-up that took antidepressants, whereas no significant hippocampal volume changes were reported among patients that discontinued their medication. Schermuly et al. (2011), however, reported no significant association between different psychiatric medications and hippocampal volume increase during follow-up in MDD patients, as did Sauras et al. (2017) regarding first-episode psychosis (FEP) inpatients. Koo et al. (2008), when assessing cingulate volumes, found no correlation of antipsychotic or mood-stabilizer medications in first-episode SZ (FESZ) or first-episode AP (FEAP). Considering the use of ketamine, Zhou et al. (2020) reported a

significant increase in right hippocampal volume after 13 days. Furthermore, in a cross-sectional study, Irle et al. (2011), evaluating SZ patients, reported no association of antipsychotic dosage and hippocampal volume.

Electroconvulsive Therapy (ECT) was reported in two articles. Outcomes of ECT were described in longitudinal studies. For Gryglewski et al. (2019), in a sample comprised of 14 MDD inpatient that underwent at least eight ECT sessions, bigger volumes after ECT compared with baseline were found in the right hippocampus, right amygdaloid body, and right putamen. Furthermore, increased right cortical thickness after ECT was found in the insula (strongest effect), supramarginal gyrus, inferior parietal cortex, superior and inferior temporal gyri, postcentral gyrus, fusiform gyrus, and the temporal pole. Regarding depressive symptoms, they found negative correlations between pre-ECT volumes and symptom improvement in the right thalamus and nucleus accumbens. A positive correlation was found only in subfields of the hippocampus.

For Redlich et al. (2016), in a sample of 46 MDD inpatients, out of which 23 underwent at least nine ECT sessions, anterior subgenual cingulate gyrus volume at baseline was strongly associated with a better clinical response after ECT, although no association was found in the medication-only group. Regarding the longitudinal effects of ECT on grey matter volume over time, there was an increase in the left hippocampus in the ECT sample, whereas not in medication-only and healthy controls. Furthermore, the ECT sample showed, after ECT sessions, a slight increase in hippocampal volume when compared to healthy controls.

Table 2. Longitudinal studies characteristics.

Author, year	Follow-up period	Sample loss (%)	Patient therapy	Quality of evidence ¹
Zhou, Y. et al., 2020	Thirteen days	<50%	Psychopharmacological medication	Moderate
Gryglewski, G. et al., 2019	Time not reported	<50%	ECT, psychopharmacological medication	Moderate
Redlich, R. et al., 2016	Mean (SD): 6.3 (1.6) weeks	<50%	ECT, psychopharmacological medication	Moderate
Asami, T. et al., 2012	Mean (SD): 17.8 (11.9) months	<50%	Psychopharmacological medication	High
Schermuly, I. et al., 2011	Mean (SD): 161.4 (58.6) days	<50%	Psychopharmacological medication	High
Schuhmacher, A. et al., 2012	Twenty-eight days	<50%	Psychopharmacological medication	Moderate
Koo, M. et al., 2008	Mean (SD): 17.8 (11.6) months for SZ, and 18.3 (9.3) months for AP.	>50%	Psychopharmacological medication	Moderate
Frodl, T. et al., 2008	Three years	>50%	Psychopharmacological medication	Moderate
Kronmüller, K. et al., 2008b	Two years	<50%	Psychopharmacological medication	High
Kasai, K. et al., 2003b	Mean (SD): 17.1 (11.0) months for SZ, and 17.7 (8.1) months for AP.	<50%	Psychopharmacological medication	High

Legends: SD: standard deviation. ECT: Electroconvulsive therapy. SZ: Schizophrenia. AP: Affective Psychosis. ¹Evaluated through Newcastle-Ottawa Scale.

3.4 Main brain imaging findings

The main brain imaging findings are described according to the lobes in which they are reported. Specific findings of the included studies are described in Table 3 and the commonly affected areas between diagnoses are shown in Figure 2.

[Insert Figure 2 near here]

Table 3. Main neuroimaging findings of included studies.

Frontal lobe ¹						
	Inferior frontal gyrus	Middle frontal gyrus	Superior frontal gyrus	Orbitofrontal cortex		
MDD	↓ Two reports; ↑ One report	↓ One report	↑ One report	↓ Three reports		
SZ	↓ Four reports	↓ Three reports	↓ Three reports	↓ Three reports		
AP	No reports	No reports	No reports	No reports		
Temporal lobe and insula ¹						
	Insula	Superior temporal gyrus	Middle temporal gyrus	Inferior temporal gyrus	Transverse temporal gyrus	Temporal pole
MDD	↓ One report	No reports	No reports	↓ Two reports	↓ One report	No reports
SZ	↓ Five reports	↓ Eight reports	↓ One report	↓ Two reports	↓ Three reports	↓ Two reports
AP	No reports	= One report	No reports	↓ One report	No reports	↓ One report
Limbic lobe ¹						
	Hippocampus			Cingulate gyrus		
MDD	↓ Ten reports; = Two reports; ↑ One report			↓ Two reports		
SZ	↓ Six reports; = Two reports			↓ Three reports		
AP	No reports			↓ One report		
Amygdaloid body ¹						
MDD	↓ Two reports; = Two reports; ↑ Three reports					
SZ	↓ Three reports					
AP	No reports					

Legends: ↑ increased volume. ↓ decreased volume. = volume not different. MDD: Major Depressive Disorder. SZ: Schizophrenia. AP: Affective Psychosis. ¹Compared with healthy controls.

3.4.1 Frontal lobe

3.4.1.1 Major Depressive Disorder

Six studies reported frontal lobe findings regarding MDD. Compared to controls, patients with MDD showed a reduction in the volume of the frontal lobe (Frodl et al., 2006) in the right medial and left inferior orbitofrontal cortices (Scheuerecker et al., 2010; Zhao et al., 2017), rostral medial frontal and middle frontal cortices (Canu et al., 2015), and a reduced gray matter concentration (GMC) in the right orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices (Vasic et al., 2008). The decreased GMC of the right and lower middle frontal gyrus was associated with depressive psychopathology, assessed by the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), and worse executive performance, assessed by the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Vasic et al., 2008). Chronicity of the disorder was negatively associated with medial prefrontal and orbitofrontal cortices (Opel et al., 2015).

3.4.1.2 Schizophrenia

Six studies reported frontal lobe findings regarding SZ. In patients with SZ, reduced volumes of inferior frontal gyrus (Kumari et al., 2009; Meisenzahl et al., 2008; Spalletta et al., 2013), superior frontal gyrus (Asami et al., 2012; Kumari et al., 2009; Song et al., 2015), and middle frontal area (Song et al., 2015) were found in patients compared to controls. Through follow-up, patients showed a reduction in the superior, middle, and inferior frontal gyri and precentral gyrus (Asami et al., 2012). Patients also showed a significantly lower volume of gray matter in the frontoparietal region compared to healthy controls (Marsh et al., 1997). Impulsivity was negatively correlated with the volume of gray matter in the orbitofrontal cortex and controls had significantly higher volumes of the prefrontal cortex compared to violent and nonviolent patients (Kumari et

al., 2009). Patients with recurrent schizophrenia showed prolonged changes in the frontal regions (Meisenzahl et al., 2008).

3.4.2 Temporal lobe and Insula

3.4.2.1 Major Depressive Disorder

Five studies reported temporal and insular findings in MDD. Compared to healthy controls, MDD patients showed reduced GMC in the left inferior temporal gyrus and the right transverse temporal gyrus (Vasic et al., 2008). Two studies reported only general temporal lobe reductions (Redlich et al., 2016; Scheuerecker et al., 2010). In medication-naïve first-episode MDD (FEMD) patients compared with healthy controls, the right inferior temporal region and the right insula were significantly thinner (Zhao et al., 2017). The chronicity of the disorder was negatively associated with insular and superior temporal gyrus volumes (Opel et al., 2015). Impaired WCST performance, which measures executive function, was associated with decreased GMC in the left inferior temporal cortex (Vasic et al., 2008).

3.4.2.2 Schizophrenia and Affective Psychosis

Seven studies reported temporal and insular findings in SZ. Patients had reduced volumes reported in the superior temporal gyrus (Asami et al., 2012; Hirayasu et al., 1998; Kuroki et al., 2006; McCarley et al., 2002; Marsh et al., 1997, Meisenzahl et al., 2008; Song et al., 2015), temporal pole (Kasai et al., 2003a) and inferior temporal gyrus (Kuroki et al., 2006; Meisenzahl et al., 2008), transverse temporal gyrus (Asami et al., 2012; McCarley et al., 2002), and insula (Asami et al., 2012; Kasai et al., 2003a; Meisenzahl et al., 2008; Spalletta et al., 2013; Song et al., 2015). Violent patients tended to have reduced temporal volumes than nonviolent (Kumari et al., 2009). Patients with somatic delusions showed a decreased volume in the left insula compared to controls and patients without somatic delusions (Spalletta et al., 2013). Recurrently ill SZ patients and FESZ patients

showed reductions in the insula, superior temporal gyrus, transverse temporal gyrus, temporal plane, and the left inferior temporal gyrus (Meisenzahl et al., 2008). Significantly thinner cortical thickness was found in the left insula and superior temporal gyrus in drug-naïve FESZ compared to controls (Song et al., 2015). Male patients with SZ showed a reduction in the right and left temporal lobes compared to controls (Becker et al., 1996). Male patients with early-onset SZ showed smaller volumes in the superior temporal gyrus compared with controls (Marsh et al., 1997). In a longitudinal analysis, after 1.5 years, patients showed significant volume reduction compared with controls in the left superior temporal gyrus and transverse temporal gyrus. FESZ showed an association of positive symptoms, negative symptoms, and volume loss in the temporal region, especially in the superior temporal gyrus (Asami et al., 2012).

Five studies compared FESZ with FEAP and with HC. Patients with SZ had smaller middle and inferior temporal gyrus volumes than patients with AP and controls, yet the posterior inferior temporal gyrus volume was smaller in SZ and AP patients than in healthy controls (Kuroki et al., 2006). The left posterior superior temporal gyrus was smaller in patients with SZ than in AP patients and healthy controls (Hirayasu et al., 1998; Kuroki et al., 2006; McCarley et al., 2002). A bilateral volume reduction in insular cortex gray matter was specific to FESZ, compared with FEAP patients and HC (Kasai et al., 2003a). Both FESZ and FEAP groups showed a volume reduction in left temporal pole volume compared with controls (Kasai et al., 2003a). One study showed SZ patients had smaller total transverse temporal gyrus and left temporal plane volumes than AP and controls (McCarley et al., 2002). In a longitudinal analysis, patients with FESZ showed significant decreases in gray matter volume over time (1.5 years following the first hospitalization) in the left transverse temporal gyrus and left temporal plane compared with patients with FEAP or control subjects (Kasai et al., 2003b).

In terms of correlation with BPRS clinical factors in SZ patients, the right middle inferior temporal gyrus volume was negatively correlated with hostility/suspiciousness. In patients with AP, withdrawal/retardation was negatively correlated with left middle temporal gyrus and left posterior inferior temporal gyrus volumes, and anxiety/depression was negatively correlated with left posterior inferior temporal gyrus volume (Kuroki et al., 2006). In patients with SZ, greater decreases of the left transverse temporal gyrus and left temporal plane volume over time were both significantly associated with a more severe BPRS baseline score for the conceptual disorganization item. Furthermore, a significant reduction in the transverse temporal gyrus volume was correlated with the mean conceptual disorganization score, mean score for suspiciousness, baseline score for somatic concern, and baseline score for anxiety-depression. In all cases, the more pronounced the reduction, the worse the BPRS clinical measure (Kasai et al., 2003b).

3.4.3 Limbic lobe

3.4.3.1 Major Depressive Disorder

A total of 14 studies reported limbic lobe findings in MDD. Ten studies reported reduced hippocampal volumes in patients compared to controls (Bergouignan et al., 2009; Canu et al., 2015; Frodl et al., 2002b, 2004, 2006, 2007; Kronmüller et al., 2008b; Redlich et al., 2016; Schuhmacher et al., 2012; Vasic et al., 2008). Two studies found smaller cingulate volumes in MDD when compared to controls (Redlich et al., 2016; Vasic et al., 2008). Two studies did not find smaller hippocampal volumes in patients when compared to healthy controls (Frodl et al., 2008; Schermuly et al., 2011). Female, but not male, FEMD patients showed a trend of bigger hippocampal volumes than female controls (Frodl et al., 2002b). For recurrent MDD female patients, no differences in hippocampal volume were found when compared to female controls (Kronmüller et al., 2008b).

On follow-up, one study found no difference between MDD patients and controls regarding hippocampal volume at baseline and in a 3-year follow-up (Frodl et al., 2008), and other found that MDD patients showed a significant increase between baseline and follow-up of hippocampal volumes particularly in the body-tail segment, whereas HC did not show this increase (Schermuly et al., 2011). All studied patients with MDD in the latter study showed an increase of the posterior hippocampal volume. One study reported that patients with recurrence after recovery from depression in 2-year follow-up had smaller hippocampus (Kronmüller et al., 2008b). One study found hippocampal volumes were not correlated with remission status in MDD (Frodl et al., 2008).

Larger hippocampal volumes were correlated with higher levels of baseline depressive symptoms in one study (Schuhmacher et al., 2012), but three other studies reported no correlation of hippocampal volumes and MDD illness severity (Frodl et al., 2004, 2007; Schermuly et al., 2011). One study reported a negative correlation between depression severity measured by the MADRS and left hippocampal volume (Vasic et al., 2008). Recurrent MDD patients with smaller hippocampal volumes had the worst outcomes, measured by the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), at one, two, and three years, when compared to patients with bigger hippocampal volumes (Frodl et al., 2008). Decreased gray matter volume of the hippocampal gyrus and the cingulate gyrus predicted worse performance during the WCST, and decreased volume of the hippocampal gyrus was further associated with depressive psychopathology (Vasic et al., 2008).

There were no correlations reported between hippocampal volume and MDD illness duration in five studies (Frodl et al., 2002b, 2004, 2007; Kronmüller et al., 2008a; Schermuly et al., 2011). Left baseline hippocampal volumes were correlated with cumulative illness duration and duration of an untreated depressive episode (Frodl et al.,

2008). For male patients, one study found a significant correlation between the number of major life events three months before illness onset and left hippocampal volume (Kronmüller et al., 2008a).

3.4.3.2 Schizophrenia and Affective Psychosis

Ten studies reported limbic lobe findings in SZ and AP. Six studies reported smaller hippocampal volumes in SZ patients compared with controls (Asami et al., 2012; Becker et al., 1996; Irle et al., 2011; Kumari et al., 2009; Meisenzahl et al., 2008; Sauras et al., 2017). One study did not find smaller hippocampal volumes in patients when compared to HC in SZ (Marsh et al., 1997). FESZ women showed larger hippocampal volumes than chronic SZ women, and SZ women had no difference in hippocampal volume when compared to female controls (Irle et al., 2011). One study found density reductions in the anterior cingulum and parahippocampus in FESZ patients compared to controls (Meisenzahl et al., 2008), whereas another study found differences only in anterior cingulate volumes (Asami et al., 2012). One study found smaller entire cingulate volumes in FESZ when compared to controls, but not when compared to FEAP. This reduction was specified in the left subgenual, antero-rostral, right anterodorsal, and right posterior subregions, whereas for AP patients only the subgenual region was smaller than in controls (Koo et al., 2008). On follow-up, one study found progressive reduction volume in the cingulate gyrus regarding FESZ, but not in the hippocampus (Asami et al., 2012). In addition, one study reported a negative correlation between cingulate volume decrease over time and BPRS factor score (Koo et al., 2008).

One study reported left-right volume asymmetry in the hippocampus in patients, but not in controls (Frodl et al., 2002b). Other reported asymmetry in a posterior amygdala-hippocampal complex in SZ and AP patients, but not in controls (Hirayasu et al., 1998). The left posterior amygdala-hippocampal complex volume was smaller in the

SZ patients than in the comparison subjects, but not in the AP patients (Hirayasu et al., 1998). Another study reported no differences between SZ, AP, and controls regarding the amygdala-hippocampal complex (Kasai et al., 2003b). Impulsiveness scores correlated negatively with hippocampal volumes in SZ patients (Kumari et al., 2009). One study found a negative correlation between total right hippocampal volume and SZ illness duration (Becker et al., 1996). In female SZ patients, illness duration was associated with smaller hippocampal volumes (Irle et al., 2011).

3.4.4 Amygdaloid body

3.4.4.1 Major Depressive Disorder

Seven studies reported amygdaloid body findings in MDD. Two studies reported reduced amygdala volumes compared with controls (Schuhmacher et al., 2012; Zhao et al., 2017). Five studies did not find a reduction in amygdaloid body volume in patients when compared to controls (Frodl et al., 2002a, 2003, 2007, 2008; Scheuerecker et al., 2010). One found that amygdala volumes did not differ significantly between MDD patients and controls, and no significant effect of remission status or time was found (Frodl et al., 2008). Other reported that patients with FEMD showed significantly larger amygdala volumes than healthy control subjects in both hemispheres (Frodl et al., 2002a). FEMD were reported to have larger amygdala volumes than controls and recurrent MDD had smaller amygdaloid body volume when compared to FEMD, but not to controls (Frodl et al., 2003).

One study found that in the FEMD group depressive symptomatology correlated with the right amygdala volume as smaller volumes were associated with a higher level of depressive symptomatology (Schuhmacher et al., 2012). There was no significant correlation between amygdala volume and severity of depression as measured by the HAM-D (Frodl et al., 2003, 2007). There were no significant correlations between

amygdala volume in MDD and illness duration (Frodl et al., 2002a, 2003, 2007), number of hospitalizations (Frodl et al., 2003), nor with age of onset (Frodl et al., 2002a, 2003).

3.4.4.2 Schizophrenia

Three studies reported amygdaloid body reduction in SZ. All studies showed a smaller amygdaloid body in patients when compared to controls. One study found only left amygdala reduction in FESZ patients, but bilateral reductions in recurrent SZ (Meisenzahl et al., 2008). Other found bilateral amygdaloid body reduction in FESZ (Asami et al., 2012). Larger amygdala volumes were reported in controls compared with the nonviolent SZ patient group and, at the trend level, compared with the violent SZ patient group (Kumari et al., 2009). One study regarding the amygdaloid body had a follow-up of FESZ patients, but no difference of time in amygdala volumes was reported (Asami et al., 2012).

4. DISCUSSION

To the best of our knowledge, this systematic review is the first to describe the common structural neuroimaging findings reported in adult patients hospitalized due to severe mental disorders, including MDD, SZ, and BD. Patients diagnosed with SZ and MDD were reported to have gray matter reductions in the frontal, temporal, insular, and limbic lobes, whereas AP patients had only temporal and limbic lobes alterations reported.

The main findings of this review rest on the commonly affected areas in SMD patients. Overlapping areas in MDD, SZ, and AP patients are presented in the inferior temporal gyrus and the cingulate gyrus. MDD and SZ disorders had commonly affected areas in the inferior and middle frontal gyri, orbitofrontal cortex, transverse temporal gyri, insula, and hippocampus. Considering the analyses of SZ and AP, which include BD and

MDD with psychotic features, commonly affected areas were found in the temporal pole. The amygdaloid body, differently from the other studied areas, had more studies reporting increased amygdaloid body in MDD patients than reductions. For SZ patients, however, studies reported smaller amygdala volumes than controls. Therefore, the amygdaloid body may be presented altered in SMD, but may not be considered an overlapping area among these diagnoses so far.

In a longitudinal perspective, time-related reductions were reported in the cingulate gyrus, superior temporal gyrus, transverse temporal gyrus, temporal plane, and superior, middle, and inferior frontal gyri in patients with SZ. Longitudinal reports regarding the hippocampus in MDD patients were heterogeneous, presenting reduced, increased, and stable findings. MDD chronicity was negatively associated with the medial prefrontal and orbitofrontal cortices of the frontal lobe, the superior temporal gyrus, and the insula. Most studies assessing hippocampal and amygdala correlations with MDD illness duration found no association. In SZ patients, longer illness duration was associated with smaller hippocampal volumes.

When assessing clinical correlations of structural brain findings, depressive psychopathology was associated with reductions in the right and lower medial frontal gyrus in MDD and the left posterior inferior temporal gyrus in AP. Correlations between depressive symptoms and hippocampal and amygdala volumes were divergent among studies. Worse executive functions were associated with thinner right and lower medial frontal gyrus, left inferior temporal cortex, hippocampus, and cingulate gyrus in MDD. In SZ patients, impulsivity scores were negatively correlated with the orbitofrontal cortex and hippocampus. BPRS scores were negatively associated with the inferior temporal gyrus, transverse temporal gyrus, temporal plane, and cingulate gyrus in SZ, and with the middle temporal gyrus and inferior temporal gyrus in AP. The correlation of

neuroimaging findings and clinical features is subtle and complicated, as studies may not present large enough samples to comprehend a large variety of clinical presentations, and considering the risk of Type I errors when correlating anatomical regions and multiple variables (Buckley, 2005).

One out of four studies that evaluated patient therapy considering structural brain outcomes indicated a left hippocampal increase during 3-year follow-up in MDD patients, but the other three showed no significant difference in pharmacological medications in MDD, SZ, AP, and FEP MRI outcomes. ECT sessions in MDD patients showed augmentation of the hippocampus, right amygdala, insula, and superior and inferior temporal gyri, among other specific areas. This study delimits current knowledge about patients' therapies association with neuroimage findings, leading to a better comprehension of its relation through clinical studies (Malhi and Mann, 2018).

Moreover, through this systematic review, we corroborate the knowledge that, in MDD, the hippocampus has been the most evaluated brain region, with the most replicated findings (Wise et al., 2014). In SZ research, temporal areas, including limbic structures such as the hippocampus, are also the most studied regions (Shenton et al., 2010). Other regions, as the insular and frontal lobes, are poorly studied when compared to the aforementioned areas. In addition, our reports show heterogenic findings, which can be understood by heterogenic sample sizes, study designs, inclusion eligibility criteria, and neuroimaging analyses (Kang and Cho, 2020; Wise et al., 2014), which restricts the possibility of building solid knowledge.

4.1 Clinical implications

The main clinical implication of this study rests on the pathophysiological understanding of SMI, assessing the main affected areas of each diagnosis and how the three diagnoses may overlap each other. This knowledge may help establish the

pathophysiology of common symptoms and the course of structural brain changes throughout the course of illness. Pizzagalli (2014) reviewed the correlation of depression, stress, and anhedonia. He stated that anhedonia is one of the most promising endophenotypes of depression, although it is not specific, since it plays several roles in other psychiatric diagnoses (mainly SZ). Furthermore, Liberman and First (2018) reviewed psychotic disorders and stated that SZ, Schizoaffective disorder, and BD with psychosis, for example, had focal brain reduction in common areas, such as the temporal and frontal lobes. In this systematic review, we report findings that corroborate with severe mental illness overlapping studies, showing areas that may present significant clinical correlations between disorders' presentations.

Considering the clinical implications of this study, our findings may help enhance the knowledge about the pathophysiological mechanisms of SMI, which can contribute to developing new targets for future therapies. However, as of today, neuroimaging findings in SMI are still heterogeneous and distant from the clinical practice. Therefore, future research is needed to better determine the neuroanatomical alterations in SMI patients and to guide further clinical trials.

4.2 Limitations

This study has some limitations. In the current literature, there is a lack of longitudinal studies and clinical trials assessing the structural neuroimaging changes during the SMI course. This limitation restricts our capacity of considering the time and potential confounders in the analyses since most of the studies are of cross-sectional design. Moreover, the heterogeneity of studies' designs, objectives, and findings are a limitation for our conclusions (Kang and Cho, 2020; Wise et al., 2014). We were not able to further assess the data in a meta-analytical design due to the heterogeneity of included studies. The main heterogeneous characteristics were neuroimaging protocol, patients'

therapies, follow-up period, and clinical scales utilized. The methodological variability of the articles did not allow grouping the results properly, mainly because the mappings of the different brain regions in the studies were obtained through different image acquisitions, with 1.5 or 3 Tesla MRI systems, and imaging specifications, such as slices, voxel size and processing software.

Some studies in our review were conducted in the same hospital. This review could not collect sufficient information to determine if the samples included in these studies were overlapped. However, studies' objective and analyses were not repeated. Therefore, considering this is a qualitative study, we did not exclude the mentioned studies from our synthesis, but this must be considered as a limitation when analyzing the data.

Furthermore, there is a lack of studies that analyze BD as a unique diagnosis, distinguishing its presentation from MDD and SZ. This can be partially attributed to the difficulty of BD diagnosis and the presence of common symptoms to the other SMI, mainly unipolar depression (Phillips and Kupfer, 2013). The follow-up of less than 6 months in longitudinal studies may also present a limitation since SMI is considered long course illnesses.

Our analyses were focused on the concept of severe mental illnesses, so the alterations that happened along the editions of the DSM criteria might not significantly influence the results of our qualitative syntheses, therefore excluding older studies would be a greater harm for this systematic review. Nevertheless, this may be a limitation and must be considered when analyzing the data.

4.3 Future research

As a consequence of this systematic review, we find it important to propose future research topics relevant to the literature. Future longitudinal assessments of neuroimaging

structural findings in SMI are essential for psychiatric research to overcome the heterogeneity of the findings and to establish solid pathophysiological evidence of these illnesses, also considering their course of symptoms.

This systematic review was able to show that more than half of the included studies were made prior to the year of 2010, fewer thus, in the past five years. From 2010 onwards, improvements in neuroimaging techniques were made. Therefore, newer studies are needed to help psychiatric research in this area to go along with technical innovations. Other neuroimaging techniques, such as the study of dynamic brain activity and connectivity in affective disorders performed by Luo et al. (2021) in a recent study, are of great technological relevance, making it possible to complement and better elucidate the structural data collected so far. Luo et al. (2021), for example, found similar brain alterations in MDD and BD patients, reporting decreased dynamic amplitude of low frequency fluctuation in the bilateral posterior cingulate cortex (PCC)/precuneus and decreased dynamic functional connectivity between bilateral PCC/precuneus and left inferior parietal lobule in both disorders.

In addition, we were able to emphasize the need for new studies regarding heterogenic brain areas, such as the temporal lobe. It is important to emphasize that this review contributed to the knowledge that structural brain alterations in SMI patients may not be studied per lobe, but per region and subregions of each lobe. Future research must consider specific areas, such as those presented in this review, to study their specific contributions to the pathophysiology of the disorders. SMI are disorders of great importance since these illnesses are functional impairing and of the long course, causing serious loss of quality of life in patients (Nuernberg et al., 2016).

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE), Foundation of Research Support of the state of Rio Grande do Sul [grant number 19/251-0001930-0] and National Council for Scientific and Technologic Development [grant numbers 303652/2019-5, 103224/2021-1]. The funders of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

DECLARATION OF INTEREST

None

REFERENCES

- Afilalo, M., Soucy, N., Xue, X., et al., 2015. Characteristics and Needs of Psychiatric Patients With Prolonged Hospital Stay. *Can. J. Psychiatry*. 60(4), 181-8 <https://doi.org/10.1177/070674371506000405>.
- Asami, T., Bouix, S., Whitford, T.J., et al., 2012. Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation. *Neuroimage*. 59(2), 986-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.066>.
- Baraff, L.J., Janowicz, N., Asarnow, J.R., 2006. Survey of California emergency departments about practices for management of suicidal patients and resources available for their care. *Ann. Emerg. Med*. 48(4), 452-8. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.06.026>.
- Becker, T., Elmer, K., Schneider, F., et al., 1996. Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 67(2), 135-43. [https://doi.org/10.1016/0925-4927\(96\)03002-8](https://doi.org/10.1016/0925-4927(96)03002-8). Erratum in: *Psychiatry Res*. 1997 74(2), 127-8.
- Bergouignan, L., Chupin, M., Czechowska, Y., et al., 2009. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect

hippocampal volume differences in acute depression? *Neuroimage*. 45(1), 29-37.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.11.006>

Brainstorm Consortium, Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., et al., 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 360(6395), 8757.
<https://doi.org/10.1126/science.aap8757>.

Buckley, P.F., 2005. Neuroimaging of schizophrenia: structural abnormalities and pathophysiological implications. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 1(3), 193-204.

Canu, E., Kostić, M., Agosta, F., et al., 2015. Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *J. Neurol.* 262(5), 1255-65. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7701-z>.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 381(9875), 1371-1379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1). Erratum in *Lancet*. 2013 381(9875), 1360.

Cui, Y., Dong, J., Yang, Y., et al., 2020. White matter microstructural differences across major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A tract-based spatial statistics study. *J. Affect. Disord.* 260, 281-286.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.029>

Dannlowski, U., Kugel, H., Grotegerd, D., et al., 2015. NCAN Cross-Disorder Risk Variant Is Associated With Limbic Gray Matter Deficits in Healthy Subjects and Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 40(11), 2510-6.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.86>.

Department of Radiology & Biomedical Imaging of University of California, 2021. Exploring the Brain: Is CT or MRI Better for Brain Imaging?
<https://radiology.ucsf.edu/blog/neuroradiology/exploring-the-brain-is-ct-or-mri-better-for-brain-imaging> (accessed 18 March 2021).

Dietsche, B., Kircher, T., Falkenberg, I., 2017. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 51(5), 500-508.
<https://doi.org/10.1177/0004867417699473>.

- Federative International Programme for Anatomical Terminology (FIPAT), 2017. Terminologia Neuroanatomica. FIPAT.library.dal.ca (accessed 18 March 2021).
- Frodl, T., Jäger, M., Smajstrlova, I., et al., 2008. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J. Psychiatry Neurosci.* 33(5), 423-30.
- Frodl, T., Meisenzahl, E., Zetzsche, T., et al., 2002a. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol. Psychiatry.* 51(9), 708-714. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01359-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01359-2)
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetzsche, T., et al., 2002b. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am. J. Psychiatry.* 159(7), 1112-1118. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1112>
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetzsche, T., et al., 2003. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol. Psychiatry.* 53(4), 338-344. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01474-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01474-9)
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zill, P., et al., 2004. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 61(2), 177-183. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.177>
- Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., et al., 2006. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 31(5), 316-323.
- Frodl, T., Schüle, C., Schmitt, G., et al., 2007. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 64(4), 410-416. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.4.410>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 396(10258), 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9). Erratum in: *Lancet.* 2020, 396(10262), 1562

- Goodkind, M., Eickhoff, S.B., Oathes, D.J., et al., 2015. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*. 72(4), 305-315. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>
- Gryglewski, G., Baldinger-Melich, P., Seiger, R., et al., 2019. Structural changes in amygdala nuclei, hippocampal subfields and cortical thickness following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: longitudinal analysis. *Br. J. Psychiatry*. 214(3), 159-167. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.224>.
- Hanford, L.C., Nazarov, A., Hall, G.B., et al., 2016. Cortical thickness in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 18(1), 4-18. <https://doi.org/10.1111/bdi.12362>.
- Hirayasu, Y., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al., 1998. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am. J. Psychiatry*. 155(10), 1384-1391. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.10.1384>
- Irle, E., Lange, C., Ruhleder, M., et al., 2011. Hippocampal size in women but not men with schizophrenia relates to disorder duration. *Psychiatry Res*. 192(3), 133-9. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.009>.
- Kang, S.G., Cho, S.E., 2020. Neuroimaging Biomarkers for Predicting Treatment Response and Recurrence of Major Depressive Disorder. *Int. J. Mol. Sci*. 21(6), 2148. <https://doi.org/10.3390/ijms21062148>
- Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al., 2003a. Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*. 60(11), 1069-1077. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1069>
- Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al., 2003b. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 160(1), 156-164. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.156>
- Kempton, M.J., Salvador, Z., Munafò, M.R., et al., 2011. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar

disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 68(7), 675-90.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.60>.

Kendler, K.S., Prescott, C.A., Myers, J., et al., 2003. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch. Gen. Psychiatry.* 60(9), 929-37.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.929>.

Koo, M.S., Levitt, J.J., Salisbury, D.F., et al., 2008. A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 65(7), 746-760.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.7.746>

Koolschijn, P.C., van Haren, N.E., Lensvelt-Mulders, G.J., et al., 2009. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 30(11), 3719-35.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20801>.

Kronmüller, K.T., Pantel, J., Götz, B., et al., 2008a. Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *J. Affect. Disord.* 110(3), 241-247.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.022>

Kronmüller, K.T., Pantel, J., Köhler, S., et al., 2008b. Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br. J. Psychiatry.* 192(6), 472-473.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040378>

Kumari, V., Barkataki, I., Goswami, S., et al., 2009. Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 173(1), 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.09.003>.

Kuroki, N., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al., 2006. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia: an MRI study. *Am. J. Psychiatry.* 163(12), 2103-2110.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.12.2103>

Lieberman, J.A., First, M.B., 2018. Psychotic Disorders. *N. Engl. J. Med.* 379(3), 270-280. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1801490>

- Linden, D.E., Fallgatter, A.J., 2009. Neuroimaging in psychiatry: from bench to bedside. *Front. Hum. Neurosci.* 3, 49. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.049.2009>.
- Luo, Z., Guanmao, C., Yanbin, J., et al., 2021. Shared and specific dynamics of brain segregation and integration in bipolar disorder and major depressive disorder: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *J Affect Dis.* 280, 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.012>.
- Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. *Lancet.* 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Marsh, L., Harris, D., Lim, K.O., et al., 1997. Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic schizophrenia and an early age at clinical onset. *Arch. Gen. Psychiatry.* 54(12), 1104-12. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830240060009>.
- McCarley, R.W., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., et al., 2002. Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 59(4), 321-331. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.4.321>
- Meisenzahl, E.M., Koutsouleris, N., Bottlender, R., et al., 2008. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.* 104(1-3), 44-60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.023>.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., et al., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 339, 2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI), 2021. Affective Psychosis. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/7916> (accessed 11 June 2021).
- National Institute of Mental Health (NIMH), 1987. Towards a Model for a Comprehensive Community-Based Mental Health System. Washington: NIMH.
- Niu, M., Wang, Y., Jia, Y., et al., 2017. Common and Specific Abnormalities in Cortical Thickness in Patients with Major Depressive and Bipolar Disorders. *EBioMedicine.* 16, 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.010>.

- Nuernberg, G.L., Baeza, F.L., Fleck, M.P., et al., 2016. Outcomes of inpatients with severe mental illness: a naturalistic descriptive study. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 38(2), 141-147. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1643>.
- Opel, N., Redlich, R., Grotegerd, D., et al., 2015. Obesity and major depression: Body-mass index (BMI) is associated with a severe course of disease and specific neurostructural alterations. *Psychoneuroendocrinology.* 51, 219-26. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.001>.
- Parabiaghi, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., et al., 2006. Severe and persistent mental illness: a useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 41(6), 457-463. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0048-0>
- Phillips, M.L., Kupfer, D.J., 2013. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet.* 381(9878), 1663-1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7).
- Pizzagalli, D.A., 2014. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10, 393-423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
- Powers, W.J., Derdeyn, C.P., 2014. Neuroimaging, Overview. In: Daroff, R., Aminoff, M., *Encyclopedia of the Neurological Sciences.* Cambridge: Academic Press; 2014. p. 398-399.
- Quispe Escudero, D., Herold, C.J., Kong, L., et al., 2020. Neurological soft signs (NSS) and gray matter volume (GMV) in first-episode psychosis: An analysis of NSS motor subscores. *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 300, 111067. <https://doi.org/10.1016/j.psyresns.2020.111067>
- Rebelo, M.A.B., Rebelo Vieira, J.M., Pereira, J.V., et al., 2018. Does oral health influence school performance and school attendance? A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Paediatr. Dent.* 29(2), 138-148. <https://doi.org/10.1111/ipd.12441>
- Redlich, R., Opel, N., Grotegerd, D., et al., 2016. Prediction of Individual Response to Electroconvulsive Therapy via Machine Learning on Structural Magnetic

- Resonance Imaging Data. *JAMA Psychiatry*. 73(6), 557-64.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0316>.
- Ruggeri, M., Leese, M., Thornicroft, G., et al., 2000. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br. J. Psychiatry*. 177, 149-55.
<https://doi.org/10.1192/bjp.177.2.149>
- Sandelowski, M., Voils, C.I., Barroso, J., 2006. Defining and Designing Mixed Research Synthesis Studies. *Res. Sch.* 13(1), 29.
- Sauras, R., Keymer, A., Alonso-Solis, A., et al., 2017. Volumetric and morphological characteristics of the hippocampus are associated with progression to schizophrenia in patients with first-episode psychosis. *Eur. Psychiatry*. 45, 1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.06.006>.
- Schermuly, I., Wolf, D., Lieb, K., et al., 2011. State dependent posterior hippocampal volume increases in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 135(1-3), 405-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.017>.
Erratum in: *J. Affect. Disord.* 2016, 196, 259.
- Scheuerecker, J., Meisenzahl, E.M., Koutsouleris, N., et al., 2010. Orbitofrontal volume reductions during emotion recognition in patients with major depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 35(5), 311-20. <https://doi.org/10.1503/jpn.090076>.
- Schuhmacher, A., Mössner, R., Jessen, F., et al., 2012. Association of amygdala volumes with cortisol secretion in unipolar depressed patients. *Psychiatry Res.* 202(2), 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.007>
- Sha, Z., Wager, T.D., Mechelli, A., et al., 2019. Common Dysfunction of Large-Scale Neurocognitive Networks Across Psychiatric Disorders. *Biol. Psychiatry*. 85(5), 379-388. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.011>
- Shafiei, T., Gaynor, N., Farrell, G., 2011. The characteristics, management and outcomes of people identified with mental health issues in an emergency department, Melbourne, Australia. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 18(1), 9-16.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2010.01632.x>.
- Shenton, M.E., Whitford, T.J., Kubicki, M., 2010. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12(3), 317-332. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/mshenton>

- Song, X., Quan, M., Lv, L., et al., 2015. Decreased cortical thickness in drug naïve first episode schizophrenia: in relation to serum levels of BDNF. *J. Psychiatr. Res.* 60, 22-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.09.009>.
- Spalletta, G., Piras, F., Alex Rubino, I., et al., 2013. Fronto-thalamic volumetry markers of somatic delusions and hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 212(1), 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.04.015>.
- Stang, A., 2010. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 25(9), 603-5. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>.
- Van Erp, T.G., Hibar, D.P., Rasmussen, J.M., et al., 2016. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol. Psychiatry.* 21(4), 547-53. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.63>. Erratum in: *Mol. Psychiatry.* 2016, 21(4), 585.
- Vasic, N., Walter, H., Höse, A., et al., 2008. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. *J. Affect. Disord.* 109(1-2), 107-16. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.11.011>.
- Walther, S., Federspiel, A., Horn, H., et al., 2011. Resting state cerebral blood flow and objective motor activity reveal basal ganglia dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 192(2), 117-24. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.12.002>.
- White, J., Gutacker, N., Jacobs, R., et al., 2014. Hospital admissions for severe mental illness in England: changes in equity of utilisation at the small area level between 2006 and 2010. *Soc. Sci. Med.* 120, 243-51. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.09.036>.
- Wise, T., Cleare, A.J., Herane, A., et al., 2014. Diagnostic and therapeutic utility of neuroimaging in depression: an overview. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 10, 1509-1522. <https://doi.org/10.2147/NDT.S50156>

- Zhang, F.F., Peng, W., Sweeney, J.A., et al., 2018. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci. Ther.* 24(11), 994-1003. <https://doi.org/10.1111/cns.12835>.
- Zhao, K., Liu, H., Yan, R., et al., 2017. Altered patterns of association between cortical thickness and subcortical volume in patients with first episode major depressive disorder: A structural MRI study. *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 260, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.12.001>.
- Zhou, Y.L., Wu, F.C., Wang, C.Y., et al., 2020. Relationship between hippocampal volume and inflammatory markers following six infusions of ketamine in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 276, 608-615. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.068>
- Zobel, A., Jessen, F., von Widdern, O., et al., 2008. Unipolar depression and hippocampal volume: impact of DNA sequence variants of the glucocorticoid receptor gene. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 147(6), 836-43. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30709>.

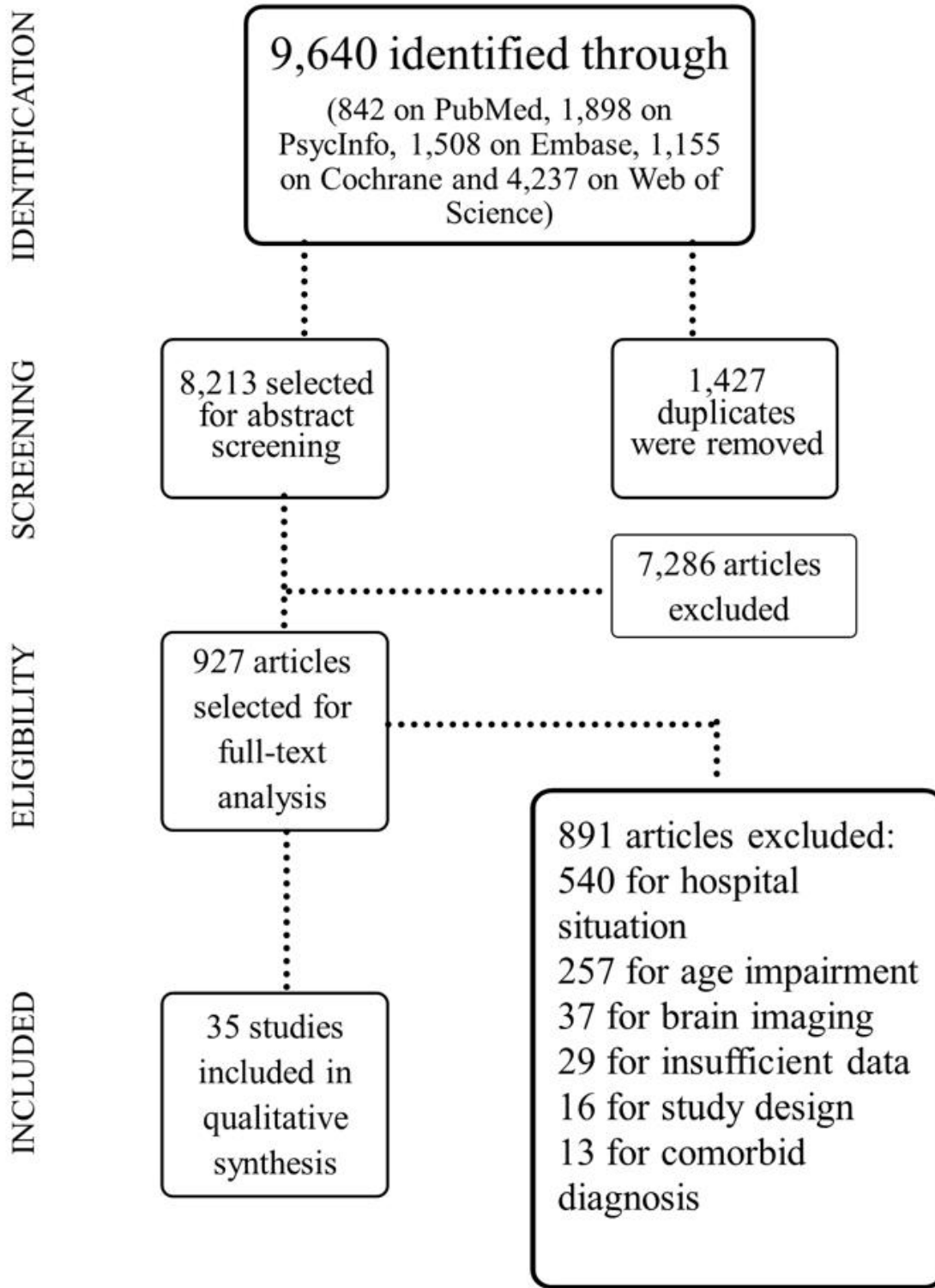
FIGURE CAPTIONS

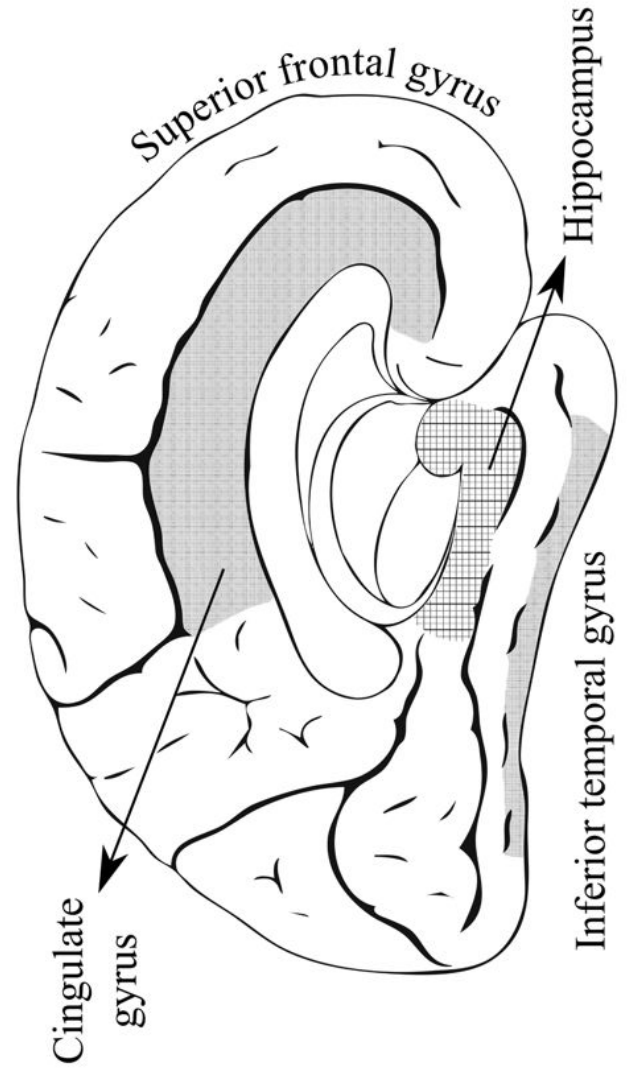
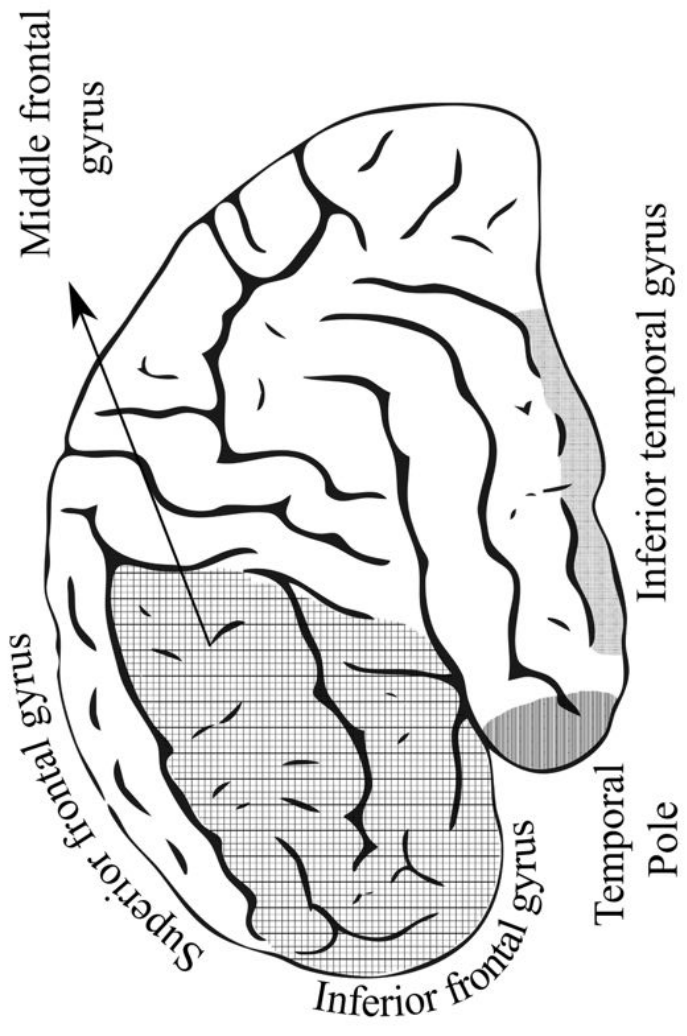
Figure 1. Flow Diagram of article selection.

Figure 2. Commonly affected areas between diagnoses.

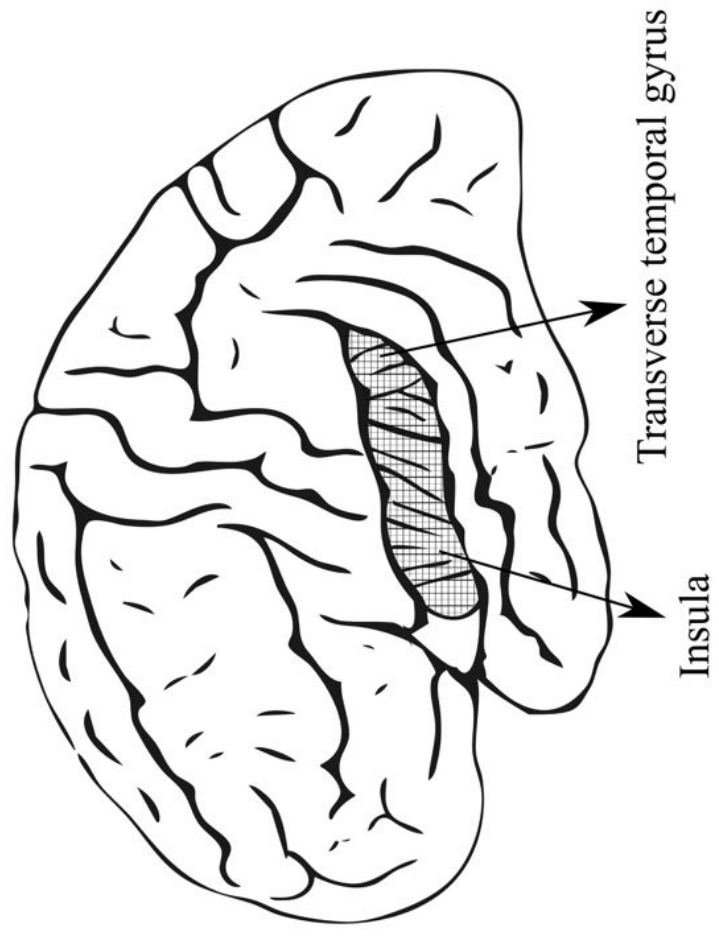
Legend: MDD: Major Depressive Disorder. SZ: Schizophrenia. AP: Affective Psychosis.

FLOW DIAGRAM





Inside the lateral sulcus:



Common in MDD, SZ & AP

Common in SZ & AP

Common in SZ & MDD

**14 ANEXO C – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS DURANTE O
DOUTORADO – ARTIGO: “PROMISING TRANSLATABLE
PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS FOR BODY WEIGHT MANAGEMENT
IN INDIVIDUALS WITH SEVERE MENTAL ILLNESS – A NARRATIVE REVIEW”**

A artigo pode ser acessado em sua versão completa (“Version of Record”) através do seguinte DOI: [10.1080/14656566.2023.2254698](https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2254698)

**15 ANEXO D – PARECER DO COMITÊ GESTOR DE POLÍTICA DE PESQUISA DA
SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL**



**GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL**

SECRETARIA DA SAÚDE

Porto Alegre, 08 de março de 2020

Prezada Pesquisadora Dra. Neusa S.Rocha , este é o parecer do CGPPSES sobre o projeto **Avaliação dos níveis de marcadores inflamatórios séricos e neuroimagem de pacientes internados com doença mental severa: um estudo longitudinal.**

No parecer emitido são apontados alguns aspectos avaliados que envolvem a relevância, pertinência e adequação quanto ao uso dos dados da SES.

PARECER DO COMITÊ GESTOR:

O projeto em tela tem como enfoque “Avaliação dos níveis de marcadores inflamatórios séricos e neuroimagem de pacientes internados com doença mental severa: um estudo longitudinal”.

Como finalidade pretende “Avaliar a associação de marcadores inflamatórios séricos e neuroimagem em pacientes com DMS, comparando seus subgrupos.”. Trata-se de estudo longitudinal de longo prazo de pacientes com doença mental severa (DMS) que estiveram internados na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre os anos de 2011 – 2013. Serão avaliados todos os pacientes que foram incluídos no projeto inicial (n=526).

O projeto apresenta as etapas e informações necessárias para compor a análise pelo CGPPSES:

- Quanto a coleta de dados o projeto informa que foi realizada uma etapa de coleta de dados pós internação psiquiátrica e o contato com cerca de 30% da amostra basal coletada entre 2011-2013.

-O Banco de Dados da SES será utilizado para caracterizar e conferir os índices de mortalidade dos pacientes que foram incluídos no estudo em questão, principalmente com relação aos pacientes que, por motivos de mudanças de números de contato, não foi possível contatar.

- Sugere-se inclusão do TCUD no projeto.

Considera-se que o projeto é pertinente e adequado a realidade sendo aprovado o encaminhamento as gestoras Dra. Ana Costa-DAS/SES para que proceda a assinatura da TAI se estiver de acordo.

.

Att

Comitê Gestor da PPSES

**16 ANEXO E – TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL PARA PESQUISA –
PORTARIA SES/RS Nº 334/2019**



PORTARIA SES/RS N° 334/2019

ANEXO III

TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL PARA PESQUISA

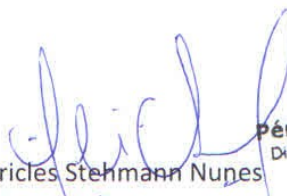
Eu, Péricles Stehmann Nunes, Diretor Adjunto do Departamento de Atenção Primária e de Políticas de Saúde, estou ciente do protocolo de pesquisa intitulada: **Avaliação dos níveis de marcadores inflamatórios séricos e neuroimagem de pacientes internados com doença mental severa: um estudo longitudinal** que tem como Objetivo Avaliar a associação de marcadores inflamatórios séricos e neuroimagem em pacientes com DMS, comparando seus subgrupos.

Pesquisador responsável/Orientador: Dra. Neusa Sica Rocha.

Autorizo sua execução, assim como o acesso aos sujeitos definidos e registros institucionais para fins exclusivos da referida pesquisa, com confidencialidade e privacidade quanto à identificação dos sujeitos. A execução da pesquisa (coleta dos dados/informações) deverá ter início somente após o parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, conforme diretrizes e normas das Resoluções CNS 466/2012, 510/2016 e 580/2018.

Local: Porto Alegre

Data: 23 de março 2021.


Péricles Stehmann Nunes
Diretor Adjunto

Péricles Stehmann Nunes
Diretor Substituto - DAS/SES-RS
ID: 4570537

Departamento de Atenção Primária e de Políticas de Saúde

17 ANEXO F – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título da Pesquisa:

Avaliação dos níveis de marcadores inflamatórios séricos e neuroimagem de pacientes internados com doença mental severa: um estudo longitudinal

Pesquisador Responsável: NEUSA SICA DA ROCHA

Instituição: UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

Telefone e e-mail de contato: [REDACTED]

Eu, NEUSA SICA DA ROCHA, pesquisador responsável pela pesquisa acima identificada, declaro que conheço e cumprirei as normas vigentes expressas nas **Resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde** e em suas complementares.

Assumo o compromisso de, ao utilizar dados do serviço e/ou informações coletadas do(s) sujeito(s) da pesquisa, assegurar a confidencialidade e a privacidade dos mesmos.

Comprometo-me, ainda, por meio deste termo a destinar os dados coletados somente para o projeto ao qual se vinculam.

Todo e qualquer outro uso deverá ser objeto de um novo projeto de pesquisa que deverá ser submetido à apreciação do **Comitê de Ética na Pesquisa em Saúde da Escola de Saúde Pública (CEPS-ESP/RS)**, pelo que assino o presente termo.

Porto Alegre, 27 de setembro de 2021.



(Neusa Sica da Rocha)

**18 ANEXO G - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - ESCOLA DE SAÚDE
PÚBLICA/SECRETARIA DE SAÚDE ESP/SES/RS**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos níveis de marcadores inflamatórios séricos e neuroimagem de pacientes internados com doença mental severa: um estudo longitudinal

Pesquisador: Neusa Sica da Rocha

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31038620.0.3001.5312

Instituição Proponente: SECRETARIA DA SAUDE

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.456.494

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa a ser realizado por Neusa Sica da Rocha (pesquisadora responsável) e equipe de pesquisadores(as) do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da mesma universidade.

“Este projeto parte do projeto ‘Avaliação e seguimento de pacientes com doença mental severa (DMS): fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos’ (GPPG 10265), em andamento desde junho de 2011”.

Trata-se da 2ª versão do Projeto tendo a SES/RS como coparticipante. Esta versão “se refere à continuidade de um estudo longitudinal de longo prazo de pacientes com doença mental severa (DMS) que estiveram internados na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre os anos de 2011 – 2013” e “prevê ligações telefônicas para todos os pacientes incluídos em um período de 7-10 anos após a entrada no estudo”.

O antigo projeto teve Emenda aprovada pelo CEPS do HCPA em setembro de 2021 para incluir esta etapa de ligações telefônicas. No texto dessa Emenda é mencionado que o projeto “está na fase de seguimento e prevê ligações telefônicas para todos os pacientes incluídos em um período de 7-10

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

anos após a entrada no estudo”. Os pesquisadores informam que “gostaríamos de obter dados atualizados de telefone (além dos incluídos no sistema AGHuse) que porventura possam estar desatualizados. Para isso, gostaríamos de autorização para acessar o Sistema GERINT com a finalidade de obter estes dados atualizados para a localização dos participantes. Gostaríamos também de enviar carta para o endereço residencial dos participantes da pesquisa com a finalidade de convidá-los para a realização da pesquisa através de um número de telefone que será disponibilizado”.

Após pendências emitidas por este CEPS, os pesquisadores não anexaram novo Projeto Detalhado e TCLE, apenas responderam em Carta Resposta. Nela, informam: “Estamos solicitando à SES/RS apenas os dados relacionados a mortalidade dos indivíduos incluídos na pesquisa (se há registro de morte nos sistemas da SES, causa da morte / CID e data do óbito). Trata-se de uma pesquisa realizada entre 2011 e 2013 com pacientes internados e no momento está sendo realizado a fase de seguimento. Como muitos pacientes não foram encontrados (esperado em um estudo de seguimento), estamos solicitando os dados de mortalidade da SES/RS para cruzar com os dados obtidos através da nossa pesquisa. O etapa de seguimento do projeto já está em andamento e já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A solicitação ao CEP SES/RS se dá apenas se há registro de mortalidade dos integrantes da pesquisa”.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores apresentam como objetivo geral da pesquisa: “Avaliar a associação de marcadores inflamatórios séricos e neuroimagem em pacientes com DMS, comparando seus subgrupos e controles saudáveis”.

E como objetivos específicos:

“a) avaliar a associação e sua variação no decorrer da internação de marcadores inflamatórios séricos (TNF alfa, Interferon gama, IGG, PCR, Interleucinas 2, 4, 6, 10 e 17) entre os diferentes subgrupos de DMS de pacientes internados e controles saudáveis e mostrar se a variação dos marcadores inflamatórios séricos tem relação, nos pacientes, com parâmetros clínicos e de neuroimagem ajustados pelos possíveis confundidores.

b) avaliar a mortalidade, incapacidade e tentativa de suicídio em pacientes com DMS após 7 anos de internação hospitalar e controles saudáveis e correlacionar com marcadores inflamatórios séricos.

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

c) Avaliar alterações de neuroimagem em pacientes internados com DMS e as suas associações com variáveis clínicas e demográficas”.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos Riscos da pesquisa, é informado no Formulário de Informações Básicas (FIB) a “possibilidade de quebra de confidencialidade, uma vez que serão revisados prontuários”.

Em Carta Resposta a este CEPS, após pendências, os pesquisadores informam que os riscos são mínimos e “Todo o protocolo de pesquisa do seguimento (entrevistas por ligações telefônicas) foi revisado e aprovado pelo CEP/HCPA. Inclusive esta etapa de pesquisa foi recentemente realizada. Foi considerado os riscos e a equipe foi treinada para dar orientações aos participantes no caso de mobilização de sentimentos negativos”. “Diversas foram as estratégias realizadas para minimizar os riscos. Além de termos seguidos todos os critérios exigidos para análise de prontuário, durante as entrevistas, caso o entrevistado sinalizasse algum desconforto ao realizar a pesquisa, o mesmo era questionado sobre o desejo na continuidade da participação da pesquisa. Os entrevistadores foram treinados a dar informações sobre acesso aos serviços de saúde caso fosse necessário”. (PENDÊNCIAS 2: 2.1, 2.2, 2.3)

Os benefícios são citados no FIB (“gerar conhecimento acerca dos transtornos mentais para melhor compressão e possíveis tratamentos”) e na Carta Resposta: “Os benefícios serão diversos. Gerar conhecimento acerca dos transtornos mentais para melhor compressão e possíveis tratamentos. Trata-se de uma pesquisa inédita, que reúne indivíduos com diversas patologias psiquiátricas graves. Através dos dados já obtidos (fase inicial), diversos estudos já foram publicados em revistas de alto impacto científico. Os dados de seguimento irão complementar os dados a fim de realizar novas análises a cerca de remissão, recidiva, reinternações, mortalidade entre outras informações acerca destes indivíduos”. (PENDÊNCIA 4)

No Projeto Detalhado não há menção sobre os riscos e os benefícios. Este é o texto da seção “Aspectos Éticos”: “O consentimento foi obtido do próprio paciente quando juízo crítico (capacidade de consentir) preservado e quando não estava com o juízo crítico preservado foi obtido pelo seu responsável legal. Caso ao longo da coleta o paciente recuperou o seu juízo crítico e não concordou com o consentimento dado pelo responsável, sua decisão foi respeitada”. “O consentimento da fase de seguimento será obtido através da ligação telefônica (conforme anexo 1). O roteiro de ligação telefônica foi elaborado com consultoria do Comitê de Ética em Pesquisa

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

do Hospital de Clínicas de Porto Alegre”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As informações de metodologia sobre esta etapa da pesquisa (contato telefônico com os participantes das primeiras etapas da pesquisa) não constam no FIB do protocolo. Estão dispostas apenas no Projeto Detalhado e, ainda assim, de forma confusa, pois contém muitas informações sobre as etapas já realizadas e não foca na etapa atual (“fase de seguimento”).

“Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo”. “Foram incluídos neste estudo todos os pacientes maiores de idade admitidos na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2011 – 2013 que tinham condições clínicas e que consentiram em participar. Pacientes que tinham diagnóstico principal dependência ou abuso de substâncias e que tenham permanecido menos de 1 semana internados foram excluídos no estudo. Também foram incluídos indivíduos normais (controles), que se apresentarem para doação no banco de sangue deste hospital em 2012. Estes indivíduos são pertencentes à população semelhante a dos participantes doentes do estudo, e foram pareados por sexo e idade”.

A pesquisa inclui “526 pacientes e 100 controles saudáveis”.

As etapas já realizadas (2011-2013) incluíram:

- avaliações médicas em até 72h após a admissão dos pacientes/participantes na Unidade de Internação (avaliação diagnóstica - MINI, funcional - GAF, sintomática geral - BPRS, sintomática específica - de acordo com o diagnóstico - e de gravidade – CGI) e “coleta de dados sociodemográficos, sobre apoio social, satisfação de cuidados e plano de continuidade do tratamento, uso de serviços de saúde e qualidade de vida”;
- reavaliações nas 72h antes da alta, onde os pacientes/participantes “foram reavaliados em termos de sintomatologia específica e em geral, funcional e de gravidade, com os mesmos instrumentos utilizados na admissão. Além disso, foi averiguado se na internação foi identificado algum outro problema de saúde, além daquele que o trouxe à internação (psiquiátrico ou não), para investigação das comorbidades”;
- coletas de amostras sanguíneas “na admissão e na alta hospitalar. A coleta de sangue do grupo controle foi realizada no mesmo momento da entrevista, na ocasião da doação de sangue”;
- coleta de dados dos prontuários eletrônicos (“presença de exames de imagem e, quando presentes, laudos, diagnóstico no momento da internação e na alta e evolução do caso”);

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

“Para analisar as variáveis contínuas serão utilizados os testes t de student, análise de variância e regressão linear múltipla para testar possíveis variáveis confundidoras e mediadoras. Para analisar as variáveis categóricas serão utilizados os testes de qui-quadrado e regressão logística para testar possíveis variáveis confundidoras e mediadoras. Os níveis de significância serão fixados num valor de 0,05 para os desfechos principais e 0,20 para inclusão de variáveis nos modelos de regressão”.

A fase atual (“fase de seguimento”), “prevê ligações telefônicas para todos os pacientes incluídos em um período de 7-10 anos após a entrada no estudo. Inicialmente o contato será feito pelos números de telefone disponíveis no prontuário eletrônico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (AGHuse). Para a uma ampla localização dos pacientes incluídos neste estudo nesta fase de seguimento, também será solicitado dados de mortalidade para Secretaria Estadual de Saúde. Além disso, e para a mesma finalidade de ampliar a localização dos participantes dessa pesquisa, será realizado uma busca de dados atualizados de telefone através do acesso ao Sistema GERINT. Para aqueles que não foram localizados através do contato telefônico, será enviado carta para o endereço residencial dos participantes da pesquisa com a finalidade de convidá-los para a realização da pesquisa através de um número de telefone que será disponibilizado”.

Em Carta Resposta às pendências, sobre a “fase de seguimento”, os pesquisadores informam que:

“Como muitos pacientes não foram encontrados (esperado em um estudo de seguimento), estamos solicitando os dados de mortalidade da SES/RS para cruzar com os dados obtidos através da nossa pesquisa. O etapa de seguimento do projeto já está em andamento e já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A solicitação ao CEP SES/RS se dá apenas se há registro de mortalidade dos integrantes da pesquisa”.

“As entrevistas telefônicas foram realizadas de abril de 2020 a junho de 2021. Este projeto foi aprovado pelo CEP / HCPA em 17/07/2019”.

“As coletas dos dados de prontuário foram realizadas de junho de 2021 a setembro de 2021. Este projeto foi aprovado pelo CEP / HCPA em 20/08/2020”.

(PENDÊNCIA 1)

Um “Roteiro De Ligação Telefônica” está disposto como Anexo do Projeto Detalhado e “foi elaborado com consultoria do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre”. Ele inclui perguntas relacionadas: ao período de cinco anos após a alta (tentativas de

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

suicídio, reinternações, abandono de tratamento, diagnósticos ou intercorrências recentes); à doença a qual a pessoa faz tratamento psiquiátrico (há diferentes bloco de perguntas conforme a patologia); ao sentimento em relação à qualidade de vida, saúde e outras áreas da vida. Também há um instrumento da OMS (intitulado “Disability Assessment Schedule 2.0”) para familiares, mas não é mencionado nos documentos do protocolo que familiares serão entrevistados.

No texto do Roteiro de ligação é reforçado que “os dados coletados são confidenciais e utilizados para fins acadêmicos” e é disponibilizado contato dos pesquisadores (telefone do HCPA).

O trecho inicial do Roteiro menciona a duração da entrevista de 30 a 40 min e que “registros de seu prontuário também poderão ser consultados para coletarmos resultados de exame realizados na internação”.

“Serão realizadas pelo menos 5 tentativas de contato durante o período de coleta”.

“As informações da entrevista também podem ser passadas por um familiar, caso identificado que o paciente foi a óbito”. Neste caso, há um curto questionário sobre motivo do óbito e data do óbito.

Além do Roteiro, faz parte dos documentos do protocolo uma Carta Convite a ser enviada para o endereço dos pacientes/participantes não localizados por meio telefônico. Nela, há informações gerais sobre esta etapa de seguimento do projeto e contato dos pesquisadores (telefone, e-mail).

Em Carta Resposta às pendências, sobre o “Roteiro De Ligação Telefônica”, os pesquisadores informam: “O roteiro de ligação telefônica foi elaborado e revisado minuciosamente com a equipe do CEP / HCPA. A aplicação deste questionário já foi realizada”.

“Os participantes já assinaram uma via do TCLE ao consentir em participar da pesquisa durante internação entre 2011 e 2013. Nessa fase da pesquisa já era prevista a fase de seguimento. Ao serem contactados por telefone, o consentimento se deu pela ligação telefônica (conforme aprovado pelo CEP / HCPA)”.

(PENDÊNCIAS 5: 5.1, 5.2, 5.3)

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

O Cronograma prevê a coleta de dados da etapa de seguimento de janeiro/22 a abril/23.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Não há TCLE atualizado nos documentos do Protocolo. O TCLE que consta na Plataforma Brasil é datado de 2011 e refere-se à coleta de sangue (etapa anterior à atual).

Em Carta Resposta às pendências, os pesquisadores informaram que “Os participantes já assinaram uma via do TCLE ao consentir em participar da pesquisa durante internação entre 2011 e 2013. Nessa fase da pesquisa já era prevista a fase de seguimento. Ao serem contactados por telefone, o consentimento se deu pela ligação telefônica (conforme aprovado pelo CEP / HCPA)”. (PENDÊNCIAS 6: 6.1, 6.2).

- Termo de Anuência Institucional (TAI). Adequado. Assinado por Péricles Stehmann Nunes, Diretor substituto do DAS/SES, em 23/03/21.

- Termo de Compromisso e Utilização de Dados (TCUD). Adequado. Assinado pela pesquisadora responsável, Neusa Sica da Rocha, em 27/11/2021. A inclusão de TCUD foi sugestão do Comitê Gestor da PPSES.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A partir da carta-resposta dos pesquisadores, a apreciação deste CEPS se restringe à solicitação dos dados relacionados a mortalidade dos indivíduos incluídos na pesquisa (se há registro de morte nos sistemas da SES, causa da morte / CID e data do óbito), que estão sob guarda da SES/RS. Sendo assim, as pendências emitidas em parecer anterior, referentes a outras etapas e procedimentos serão consideradas atendidas.

1. Descrever no texto quais dados dos pacientes/participantes estão sendo solicitadas à SES/RS e em quais sistemas eles se encontram, visto que somente dados do GERINT não parecem dar conta das necessidades apontadas no projeto detalhado. (PENDÊNCIA ATENDIDA)

2. Quanto aos Riscos:

2.1 Informar a gradação dos riscos. Segundo a Resolução 510/2016 (art. 21), o risco deve ser previsto no protocolo e graduado nos níveis mínimo, baixo, moderado ou elevado; (PENDÊNCIA ATENDIDA)

2.2 Redimensionar os riscos. A “etapa de seguimento” não é composta apenas por quebra de confidencialidade por conta da revisão de prontuários, conforme informado no FIB. Deve-se

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

considerar todos os riscos envolvidos nas entrevistas telefônicas, inclusive mobilização de sentimentos dos participantes da pesquisa e de seus familiares (nos casos de óbito); (PENDÊNCIA ATENDIDA)

2.3 Apresentar as estratégias que os pesquisadores utilizarão para minimizar cada um dos riscos apresentados no item anterior. (PENDÊNCIA ATENDIDA)

3. Incluir os benefícios no Projeto Detalhado; (PENDÊNCIA ATENDIDA)

4. Responder se na “fase de seguimento” será realizada entrevista com familiares dos pacientes/participantes das primeiras etapas da pesquisa, conforme sugere o instrumento “Disability Assessment Schedule 2.0” anexado ao Projeto Detalhado. No caso de ser realizada entrevista com familiares, é necessário descrever na metodologia como isto ocorrerá, prever riscos e benefícios e incluir um TCLE específico para familiares. (PENDÊNCIA ATENDIDA)

5. Complementar o “Roteiro De Ligação Telefônica”, incluindo, em linguagem adequada para a compreensão dos participantes, as seguintes informações:

5.1 objetivo desta etapa de seguimento; (PENDÊNCIA ATENDIDA)

5.2 riscos desta etapa (gradação, descrição e estratégias para minimizá-los); (PENDÊNCIA ATENDIDA)

5.3 benefícios desta etapa; (PENDÊNCIA ATENDIDA)

5.4 explicações sobre como vão enviar uma via do TCLE ao paciente/participante. (PENDÊNCIA ATENDIDA)

6. Com relação ao TCLE:

6.1 Anexar aos documentos do protocolo um TCLE aos participantes. Para esta construção, além de usar informações já descritas no “Roteiro De Ligação Telefônica”, os pesquisadores podem consultar o modelo de TCLE do CEPS/ESP no endereço: <http://www.escoladesaudepublica.rs.gov.br/conteudo/1110/> (PENDÊNCIA ATENDIDA)

6.2 Explicar como será enviada uma via do TCLE aos participantes que aceitarem participar da fase de seguimento da pesquisa. (PENDÊNCIA ATENDIDA)

O CEPS/ESP-RS reforça a responsabilidade legal dos pesquisadores em assegurar a confidencialidade e a privacidade dos dados do serviço e/ou informações do(s) participante(s) da pesquisa, conforme as Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 e a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei nº 13.709/2018).

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

Considerações Finais a critério do CEP:

Após 6 meses da data de aprovação deste projeto, o pesquisador responsável deverá apresentar relatório (parcial ou final) da pesquisa a este CEP, na forma de NOTIFICAÇÃO, via Plataforma Brasil. O Formulário para o Relatório de Pesquisa está disponível no site da ESP/Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1826835.pdf	17/05/2022 16:04:06		Aceito
Outros	respostas_parecer_SES_maio22.pdf	17/05/2022 16:03:32	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Outros	Resposta_Parecer.docx	02/05/2022 10:06:07	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Outros	TCUD_ESP_ASSINADO.pdf	30/11/2021 20:16:02	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Outros	resposta_pendencias_29ago.docx	29/08/2021 17:15:51	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Outros	carta_convite_29ago.docx	29/08/2021 17:07:50	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_GPPG_HCPA_200142_29ago.docx	29/08/2021 17:07:17	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Outros	SES_TAI_assinadaNeusaRocha.pdf	06/07/2021 23:09:05	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Outros	justificativa_emenda0607.docx	06/07/2021 23:05:58	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Outros	SES_parecer.pdf	14/06/2021 16:42:50	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Outros	protocolo_submissao_neuroimagem.pdf	21/04/2020 23:43:30	Neusa Sica da Rocha	Aceito
Parecer Anterior	pb_carta_aprovacao.pdf	10/03/2020 23:14:44	Neusa Sica da Rocha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	pb_tcle_anterior.pdf	10/03/2020 23:13:02	Neusa Sica da Rocha	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 5.456.494

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 08 de Junho de 2022

**Assinado por:
Sara Brunetto
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br