

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

Gabriela Lotin Nuernberg

**DESFECHOS CLÍNICOS E BDNF EM PACIENTES COM DOENÇA
MENTAL GRAVE DURANTE INTERNAÇÃO PSIQUIÁTRICA EM
HOSPITAL GERAL**

Porto Alegre, 2016.

Gabriela Lotin Nuernberg

**DESFECHOS CLÍNICOS E BDNF EM PACIENTES COM
TRANSTORNO MENTAL GRAVE DURANTE INTERNAÇÃO
PSIQUIÁTRICA EM HOSPITAL GERAL**

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

**Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pio De Almeida Fleck
Coorientador: Prof. Dra. Neusa Sica Da Rocha**

Porto Alegre, 2016.

CIP - Catalogação na Publicação

Lotin Nuernberg, Gabriela
DESFECHOS CLÍNICOS E BDNF EM PACIENTES COM DOENÇA
MENTAL GRAVE DURANTE INTERNAÇÃO PSQUIÁTRICA EM
HOSPITAL GERAL / Gabriela Lotin Nuernberg. -- 2016.
108 f.

Orientador: Marcelo Pio de Almeida Fleck.
Coorientadora: 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, 2016.

1. Doença mental grave. 2. Desfechos clínicos. 3.
BDNF. 4. Internação psiquiátrica em hospital geral.
I. Pio de Almeida Fleck, Marcelo, orient. II. Sica
da Rocha, Neusa, coorient. III. Título.



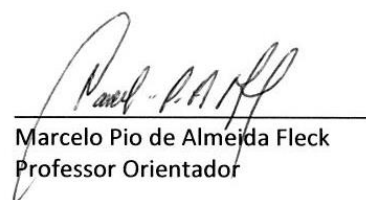
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA
MESTRADO E DOUTORADO

Porto Alegre, 11 de julho de 2016.

À Comissão Coordenadora
PPG Psiquiatria

Declaro que revisei a versão final da Dissertação/Tese “DESFECHOS CLÍNICOS E BDNF EM PACIENTES COM TRANSTORNO MENTAL GRAVE DURANTE INTERNAÇÃO PSIQUIÁTRICA EM HOSPITAL GERAL”, de autoria da Doutoranda Gabriela Lotin Nuernberg, tendo constatado que foram feitas as correções sugeridas pela Banca Examinadora, estando apto ao registro da Biblioteca da FAMED em consonância com as normas exigidas por esse PPG.

Atenciosamente,



Marcelo Pio de Almeida Fleck
Professor Orientador

“O vínculo fantástico do saber com o sofrimento,
longe de se ter rompido,
é assegurado por uma via mais complexa
do que a simples permeabilidade das imaginações.”

Michel Foucault, in O Nascimento da Clínica

AGRADECIMENTOS

Aos professores Marcelo Pio de Almeida Fleck e Neusa Sica da Rocha.

Aos colegas do grupo de pesquisa Fernanda Baeza, Julia Protas, Ana Carolina, Felipe Bauer, Thiago Vasconcelos Freire, Bruno Mosqueiro, Felipe Schuch, Lucas Spanemberg, Edgar Arrua Vares, Lívia Hartmann de Souza, pela parceria. Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Qualidade de Vida e Depressão.

Aos bolsistas de iniciação científica, pela colaboração.

Ao pessoal do Laboratório de Psiquiatria Experimental, em especial à Bianca Wollenhaupt de Aguiar, pela colaboração que viabilizou a execução deste trabalho.

Aos colegas Stefânia, Marco Antônio, Fernanda e Lucas, do Serviço de Psiquiatria do HCPA e do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS.

À Claudia Grabinski, que foi extremamente eficaz nos processos burocráticos

À minha família, em especial a meus pais Eliege e Edgar (in memoriam), aos meus irmãos Estêvão e Paula, e a minha avó, Zeli. À minha madrasta, Rosa.

Aos meus amigos, minha segunda família e companheiros de jornada e ouvido.

Ao meu amor, Guilherme, que me deu força, apoio e, muitas vezes, lobo frontal para finalizar este trabalho.

Ao Luciano, que me auxiliou em grande parte das análises estatísticas.

RESUMO

A prevalência de Doença Mental Grave (do inglês *Severe Mental Illness*, SMI) atinge 5,4% em um ano segundo os estudos *Baltimore Epidemiologic Catchment Area* e *National Comorbidity Survey*. O conceito de SMI surgiu na década de 1970 para o planejamento dos serviços de saúde e apresentou importância crescente a partir do movimento de desinstitucionalização psiquiátrica. Uma das definições para SMI deriva do NIMH (*National Institute of Mental Health*) em 1987, e utiliza como critérios a presença de prejuízo funcional, decorrente de déficits em aspectos básicos do dia-a-dia, bem como a duração da doença. Casos agudos de SMI podem necessitar tratamento em Unidade de Internação Psiquiátrica em Hospital Geral (UIPHG). No entanto, há poucos estudos disponíveis no Brasil avaliando esta modalidade de tratamento e os desfechos destes pacientes. Evidências também apontam que os pacientes com transtornos psiquiátricos apresentam níveis reduzidos de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF). O BDNF age no sistema nervoso central (SNC) promovendo crescimento e diferenciação de neurônios. Dentro deste contexto, a presente tese apresenta como objetivo principal a avaliação naturalística de desfechos clínicos e funcionais, associados à avaliação dos níveis séricos de BDNF, em pacientes com SMI. Os pacientes que foram encaminhados para tratamento na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram incluídos se apresentassem os critérios de SMI: Avaliação Global de Funcionamento (*Global Assessment of Functioning*, GAF) menor ou igual a 50 e tempo de tratamento maior ou igual a dois anos. As avaliações ocorreram em dois momentos (admissão e alta). Compreenderam avaliação sociodemográfica, clínica e coleta de sangue (com dosagem de BDNF sérico). Foram realizadas avaliação diagnóstica pelo Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) e aplicação das escalas *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), *Clinical Global Impression scale* (CGI-S), GAF e *World Health Organization Quality of Life Instrument—Short Version* (WHOQOL-Bref). Ainda, foram aplicadas escalas específicas nos diagnósticos principais (i.e., depressão maior, depressão bipolar, episódio maníaco, esquizofrenia): *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D); *Young Mania Rating Scale* (YMRS). O primeiro artigo desta

tese descreve os desfechos clínicos, funcionais e também de qualidade de vida durante a internação psiquiátrica. Observou-se melhora significativa nos parâmetros avaliados nos pacientes com SMI como um todo. Os pacientes com episódio maníaco apresentaram maior chance (em relação aos com episódio depressivo) de atingir remissão pela CGI (OR: 4.03; 95% CI: 1.14-14.30; p=0.03). A duração média da hospitalização (LOS) foi 28,95 (\pm 19,86) dias. No segundo artigo, observou-se redução dos níveis séricos de BDNF nos pacientes com SMI em relação aos controles saudáveis, independentemente do diagnóstico. Houve aumento significativo no BDNF entre a admissão e a alta. Os resultados apresentados replicam dados previamente publicados a partir de amostra única de pacientes com SMI, sua característica diferencial. Estes resultados reforçam que a internação em UIPHG, uma intervenção relativamente breve, demonstra desfechos positivos e é alternativa bem estabelecida no tratamento da SMI. Além disso, a redução inespecífica do BDNF sérico seguida de um pequeno aumento associado ao tratamento reforçam a possibilidade do BDNF como marcador transdiagnóstico de transtorno mental.

Palavras chave: doença mental grave, unidade de internação psiquiátrica em hospital geral, fator neurotrófico derivado do cérebro.

ABSTRACT

The estimated prevalence of Severe Mental Illness (SMI) according to Baltimore Epidemiologic Catchment Area and National Comorbidity Survey studies is 5.4% in one year. One suggested definition of Severe Mental Illness (SMI) derives from the 1987 National Institute of Mental Health (NIMH) definition and is based on two criteria: 1. duration, characterized as involving “prolonged illness”, and 2. disability, which includes dangerous or disturbing social behavior, and mild impairment in achieving basic needs. These acute psychiatric conditions may require psychiatric inpatient treatment located in acute wards in General Hospitals. However, little data is currently available evaluating the characteristics and the outcomes during an acute inpatient stay in Brazil. Evidence also suggests that Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels are significantly decreased in neuropsychiatric disorders. BDNF is found throughout the brain and is involved in neurogenesis and neuroplasticity. So, the main objectives of this work are to evaluate SMI patients’ outcomes during treatment in a psychiatric unit in a general hospital by symptomatology, functionality, quality of life and by the evaluation of BDNF serum levels. After the admission to a psychiatric unit in a general hospital in Brazil, patients were included and if they had two of the SMI criteria: Global Assessment of Functioning (GAF) ≤ 50 and duration of services contact ≥ 2 years. Patients were assessed in admission and upon discharge with Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impression Scale (CGI), GAF, World Health Organization’s QOL Instrument—Short Version (WHOQOL-Bref) and diagnostic specific scales (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D; Young Mania Rating Scale, YMRS; and Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A). Blood samples were also obtained. The first manuscript showed that SMI patients had marked and significant improvements in symptomatic and functional measures during psychiatric hospitalization. Patients with manic episode had higher chance of CGI remission (OR: 4.03; 95% CI: 1.14-14.30; $p=0.03$) when compared with patients with depressive episode. Mean LOS was 28.95 (± 19.86) days. The second manuscript showed that BDNF serum levels were equally reduced among different SMI diagnoses. Also, the observed improvements in SMI patients were associated with a significant, but small increase in mean serum BDNF levels. Therefore, the results

replicate evidence from previous findings in single samples, suggesting that SMI patients can have marked acute improvements during a a relatively short intervention (approximately 1 month) represented by the psychiatric hospitalization in a general tertiary hospital. Also, the similar reduction observed in BDNF levels among SMI patients with different diagnoses and the significant increase but non-restoration indicate that BDNF serum levels could be considered a marker for the presence of an unspecific psychiatric disorder and possibly a transdiagnostic and unspecific marker of disease activity.

Keywords: Severe mental illness; general hospital inpatient treatment; Brain-Derived Neurotrophic Factor

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>)
BPRS	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CAPS	Centros de Atenção Psicossocial (<i>Psychosocial Community Centers</i>)
CGI	Escala de impressão clínica global (<i>Clinical Global Impression scale</i>)
CGI-BP	Escala de impressão clínica global – transtorno bipolar (<i>Clinical Global Impression scale - Bipolar Disorder</i>)
GAF	Escala de avaliação global de funcionamento (<i>Global Assessment of Functioning</i>)
DM	Depressão Maior
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, quarta edição (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>)
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition</i>)
EDM	Episódio Depressivo Maior
ECT	Eletroconvulsoterapia
HAM-A	Escala de Ansiedade de Hamilton (<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>)
HAM-D	Escala de Depressão de Hamilton (<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)
HIV/AIDS	Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana / Síndrome da imunodeficiência adquirida (<i>Human immunodeficiency virus infection / acquired immunodeficiency syndrome</i>)
LAMIC	<i>Low and Middle Income Countries</i>

LOS	<i>Length of stay</i>
MARS	<i>The Munich Antidepressant Response Signature study</i>
MINI	<i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
PANNS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
QOL	Qualidade de vida (<i>Quality of life</i>)
SMI	Doença mental grave (<i>Severe mental illness</i>)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UIPHG	Unidades de internação psiquiátrica em hospital geral
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHOQOL-Bref	<i>World Health Organization Quality of Life Instrument—Short Version</i>
YMRS	Escala de Mania de Young (<i>Young Mania Rating Scale</i>)

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
RESUMO	6
ABSTRACT	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
SUMÁRIO	12
1 APRESENTAÇÃO	13
2 INTRODUÇÃO	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 <i>Severe Mental Illness</i> (SMI)	18
3.1.1 Histórico e definição do conceito	18
3.1.2 Classificação nosológica, índice p e SMI	21
3.1.3 Consequências da SMI	23
3.1.4 Hospitalização psiquiátrica em hospital geral como serviço para tratamento de SMI no Brasil	24
3.1.5 Tratamento em regime de hospitalização para pacientes com transtornos mentais no Brasil e no mundo	25
3.2 O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> , BDNF) e o seu papel nos Transtornos Mentais	29
3.2.1 O BDNF	29
3.2.2 Depressão maior e BDNF	32
3.2.3 Transtorno bipolar e BDNF	33
3.2.4 Esquizofrenia e BDNF	33
3.2.5 BDNF e seu uso na prática clínica	34
4 OBJETIVOS	36
4.1 Objetivo Geral	36
4.2 Objetivos Específicos	36
4.2.1 Artigo 1	36
4.2.2 Artigo 2	36
5 JUSTIFICATIVA	37
6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
7 ARTIGOS	39
7.1 Artigo 1	39
7.2 Artigo 2	58
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
ANEXOS	90
Anexo A - Artigos publicados em coautoria durante o período do doutorado	90
Anexo B . Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (pacientes e controles) e Protocolos do estudo.	103

1 APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado foi conduzida com o objetivo de avaliar pacientes com Doença Mental Grave (SMI) durante tratamento em regime de internação psiquiátrica em relação a desfechos clínicos, funcionais e de qualidade de vida associados à avaliação do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, mais conhecido pelo seu termo na língua inglesa Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). A presente tese visa a contribuir para o entendimento da apresentação e da evolução clínica e biológica dos pacientes com transtornos psiquiátricos graves. Outro objetivo é documentar a importância do tratamento através de hospitalização em Unidade de Internação Psiquiátrica em Hospital Geral (UIPHG), uma das modalidades de tratamento disponíveis a esta população.

A tese está dividida em 5 partes. As duas primeiras compreendem a introdução e revisão da literatura sobre os principais assuntos que a tese aborda. Deste modo, a revisão da literatura está organizada de acordo com a seguinte estrutura principal: 1) SMI e 2) BDNF. A revisão do primeiro tema inclui a caracterização da SMI, a evolução histórica do conceito, o seu impacto, e as modalidades de tratamento oferecidas para estes casos, com foco no tratamento em internação na UIPHG. Acerca deste último tópico, foi realizada uma revisão de literatura de estudos em que houve avaliação de desfechos e/ou indicadores em internação psiquiátrica, principalmente nas UIPHG do Brasil. Inicialmente foi realizada pesquisa em bases de dados de periódicos internacionais (Pubmed) sobre artigos conduzidos no Brasil em UIPHG cuja amostra estudasse especificamente pacientes com SMI. Não foram encontrados artigos somente com esta população específica. Portanto, serão apresentados trabalhos que estudaram características, desfechos e indicadores conduzidos com tratamento em regime de hospitalização no Brasil (abrangendo unidades de internação em hospitais psiquiátricos, UIPHG e emergências), sem especificar a população como portadora de SMI. Também foram abordados alguns estudos conduzidos fora do país que trataram do tema mencionado.

A revisão do segundo assunto principal, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), inclui a sua caracterização e contempla as suas particularidades e as limitações de seu uso na prática, além da descrição de suas ações no Sistema

Nervoso Central (SNC) e a sua relação com os transtornos mentais. Para este último objetivo, levantou-se estudos considerados especialmente relevantes sobre o assunto nos diferentes diagnósticos psiquiátricos. Portanto, optou-se por levantar algumas revisões de literatura somadas a metanálises recentes que foram publicadas em periódicos de grande fator de impacto.

A terceira parte da tese apresenta os seus objetivos, justificativa e considerações éticas.

A quarta parte apresenta os artigos resultantes do presente trabalho de pesquisa. O primeiro artigo avaliou de maneira naturalística desfechos em pacientes com SMI durante tratamento em UIPHG. O segundo artigo avaliou a evolução dos níveis séricos de BDNF nos pacientes com SMI na admissão e na alta de uma UIPHG, assim como a sua inespecificidade em relação aos diagnósticos psiquiátricos principais. Em ambos os artigos foi inicialmente considerada a amostra como um todo e em uma segunda análise foram avaliados os parâmetros conforme os diferentes diagnósticos clínicos.

A quinta parte da tese apresenta as considerações finais sobre os assuntos levantados, discutindo os principais resultados do presente trabalho. Para isso, levou-se em conta a contextualização dos resultados de acordo com as pesquisas disponíveis sobre o tema, além do levantamento das perspectivas futuras sobre o assunto.

Optou-se por manter a expressão original em inglês de algumas siglas (p.ex. BDNF) e expressões consagradas na literatura internacional (p.ex. SMI), pois se entendeu que isto facilitaria a leitura da tese.

A condução deste trabalho foi muito gratificante mesmo com os seus momentos difíceis. Ela possibilitou a aquisição de novos e importantes conhecimentos teóricos e práticos, além da incorporação de novas habilidades através do trabalho em grupo. Além disso, permitiu a conquista de objetivos profissionais muito importantes, como por exemplo o ingresso como psiquiatra assistente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A pesquisa foi conduzida na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com a parceria de colegas, bolsistas e professores. Além disso, a conclusão do trabalho também ocorreu através da colaboração de pesquisadores e grupos de pesquisa de outros serviços, como por exemplo o Laboratório de Psiquiatria Experimental do HCPA. Pode-se dizer que a

contribuição destes grupos foi fundamental, uma vez que o trabalho em parceria possibilitou a realização das testagens bioquímicas, a seleção dos marcadores e a interpretação dos resultados.

2 INTRODUÇÃO

A tentativa de separar os transtornos mentais em subtipos distintos tem uma longa história na psiquiatria. Ela inicia com o surgimento da medicina moderna, no final do século 18.(Focault, 1963; López-Ibor *et al.*, 2002) O surgimento da psiquiatria moderna ocorreu de maneira conjunta com outras disciplinas médicas, a partir do abandono das antigas teorias sobre as doenças, seguida pela iniciativa de descrever os fenômenos que eram observados de acordo com os princípios da ciência moderna (Focault, 1963). Com isso, o local e as causas das doenças eram relacionados aos órgãos do corpo. No entanto, o surgimento da psiquiatria foi mais complexo, porque foram necessários alguns processos para que isto ocorresse. Inicialmente foi necessária a constatação de que os transtornos psiquiátricos eram decorrentes de comportamentos anormais, não aceitos pela sociedade. Em seguida, foi necessário o reconhecimento e a introdução no pensamento médico de que estes transtornos eram “doenças do cérebro”, realizado por Esquirol (Esquirol and Hunt, 1845). Segundo López-Ibor (2002), um terceiro passo importante, realizado por Kurt Schneider (Schneider, 1959), foi o reconhecimento de que algumas doenças psiquiátricas apresentavam-se como um *continuum* do comportamento normal, ou seja, foram consideradas “exageros do comportamento normal, ou além do limite da normalidade” (exemplificadas pelas neuroses); ao passo que outras doenças corresponderiam a manifestações diversas das experiências “normais”, como por exemplo os quadros de psicose. Observa-se este dualismo até os dias de hoje (López-Ibor *et al.*, 2002). No entanto, este dualismo vem sendo questionado através do estudo das neurociências, sugerindo-se que a patologia e as alterações de comportamento possuem uma representação em circuitos cerebrais.

O conceito de *Severe Mental Illness (SMI)* foi inicialmente criado para uso em saúde pública. Progressivamente ele também começou a ser utilizado no estudo das neurociências e na psiquiatria clínica. Isto decorre da observação de que, independentemente do quadro clínico e do diagnóstico em que o paciente é classificado, os prejuízos funcionais e de qualidade de vida são bastante semelhantes. No conceito de SMI estão compreendidos diferentes diagnósticos, e os quadros representados anteriormente pelas chamadas neuroses graves e pelas

psicoses estão nele incluídos. Assim, apesar dos problemas subjacentes a esta classificação, o uso deste conceito para fins de pesquisa e de assistência baseia-se em um critério clínico fundamental: a gravidade do quadro.

Uma das hipóteses vigentes para a representação das alterações de comportamento em circuitos cerebrais é que as alterações cerebrais desencadeadas pelas doenças mentais estariam associadas à modificação nos níveis de BDNF (Nagahara and Tuszynski, 2011). Além disso, a avaliação dos níveis de BDNF na população de pacientes com SMI testa uma hipótese interessante, uma vez que há evidências de alteração nos níveis periféricos de BDNF em diferentes transtornos psiquiátricos (Fernandes *et al.*, 2009; Fernandes, Berk, *et al.*, 2014).

Segundo os estudos norte-americanos *Baltimore Epidemiologic Catchment Area* e *National Comorbidity Survey*, a prevalência de SMI atinge 5,4% em um ano, enquanto que a prevalência estimada de doença mental (em geral) em um ano é de 23,9% (Center for Mental Health Services (U.S.) and United States. Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 1996). No entanto, ainda há escassez de estudos avaliando esta população em países de baixa e média renda (do inglês *Low and Middle Income Countries*, LAMIC) (Thornicroft *et al.*, 2010). Assim, estudos sobre aspectos envolvidos na fisiopatologia destes transtornos, bem como sobre avaliação dos tratamentos oferecidos em diferentes países, podem ajudar a testar novas hipóteses e a replicar outras.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 *Severe Mental Illness* (SMI)

3.1.1 Histórico e definição do conceito

Ao longo da história existiram diferentes definições para o termo Doença Mental Grave, que na língua inglesa é conhecida pelo termo *Severe Mental Illness* (SMI). Em 1990 havia quase 20 definições diferentes (Schinnar *et al.*, 1990), e ainda hoje não há uma definição consensual aceita (Parabiaghi *et al.*, 2006).

O conceito de SMI originou-se com o objetivo de delimitar a população de pacientes que viviam, viveram ou apresentavam indicação de institucionalização psiquiátrica. No entanto, com o movimento de desinstitucionalização e a subsequente filosofia de oferecimento de serviços de saúde para o tratamento na comunidade, houve a necessidade da redefinição deste conceito (Goldman *et al.*, 1981). Antes do movimento da desinstitucionalização não havia muita preocupação sobre a necessidade de diferenciar doença de incapacidade (Goldman *et al.*, 1981). A maioria dos pacientes era identificada como “doente mental” e admitida nos hospitais psiquiátricos. Lá ficavam por um longo período, eventualmente durante o resto de suas vidas. Assim, doença e incapacidade se confundiam e se definiam pelo local de tratamento (Bachrach, 1988).

No final da década de 70, diferentes definições originadas para diferentes propósitos apareceram. Os principais motivadores para esta redefinição foram as necessidades clínica, de definição de políticas de saúde e de pesquisa. Além disso, o documento norte-americano chamado “*The President’s Commission on Mental Health*” (Health, 1978), lançado no ano de 1978 e considerado o deflagrador político desta ação, chamava a atenção para a necessidade da resolução dos problemas dos indivíduos com incapacitação por transtornos mentais crônicos. A ideia de delimitar esta população, de acordo com Bachrach (1988), foi a necessidade de planejamento de como o serviço de saúde mental seria estabelecido e oferecido. A

saúde mental passaria a apresentar foco no atendimento personalizado (Bachrach, 1978; Rössler, 2006). Assim, a melhora do funcionamento dos doentes mentais crônicos seria obtida através da adequação das intervenções terapêuticas às necessidades individuais. Com essa perspectiva, o paciente com transtorno mental deixava de ser visto como portador de um quadro grave sem possibilidade de melhora ou com deterioração, passando a ser encarado como um membro da sociedade com potencial para tornar-se produtivo (Bachrach, 1988).

Os primeiros estudos que definiram SMI procuraram fazer uma distinção com doença mental crônica (Goldman *et al.*, 1981). De acordo com Goldman (1981), a definição de uma condição crônica de saúde é caracterizada pela presença de um longo período de doença. Neste período, poderia haver momentos com aparente melhora e bem-estar intercalados por períodos de sintomatologia aguda somados a prejuízos secundários. No entanto, para caracterizar uma SMI deve haver três elementos principais: o diagnóstico de um transtorno mental grave, a presença de prejuízo moderado ou grave e a presença de prejuízo grave prolongado (Goldman *et al.*, 1981; Bachrach, 1988).

Uma das definições de prejuízo utilizadas para a operacionalização do conceito de SMI é a presença de limitação funcional em três ou mais das seguintes áreas principais: autocuidado, linguagem, aprendizado, mobilidade, autodirecionamento, capacidade para vida independente, autossuficiência econômica (Goldman *et al.*, 1981; Bachrach, 1988; Schinnar *et al.*, 1990). Por outro lado, a avaliação objetiva destes prejuízos não são de uso disseminado (Goldman *et al.*, 1981) e a performance do indivíduo pode ser influenciada por fatores culturais, o que pode dificultar bastante a avaliação e a confiabilidade entre avaliadores. (Bachrach, 1988)

Originalmente o termo “doente mental crônico” abrange indivíduos que sofrem de transtornos mentais ou emocionais que interferem em sua capacidade funcional em relação a aspectos básicos do dia-a-dia como autocuidado, relacionamentos interpessoais, trabalho e estudos, e que frequentemente necessitam de internação hospitalar prolongada. Inicialmente, os autores incluíam diagnósticos como retardo mental, autismo infantil e transtornos mentais orgânicos (Doença de Alzheimer, p.ex.) (Schinnar *et al.*, 1990). Com a evolução do conceito, estes diagnósticos deixaram de ser incluídos por alguns autores (Schinnar *et al.*, 1990), possivelmente porque a classificação do *National Institute of Mental Health*

(NIMH), uma das mais utilizadas, não inclui estes diagnósticos.

Progressivamente, o termo crônico foi sendo substituído por “grave” (proveniente do termo em inglês *severe*) ou séria (proveniente do termo em inglês *serious*). No entanto, o termo “grave” não contempla o aspecto longitudinal da doença mental. A oposição ao uso do termo “grave” deveu-se principalmente à possibilidade de estigmatização (Bachrach, 1988).

Em 1987, o NIMH elaborou um documento contendo uma definição de doença mental grave que apresentava três critérios principais: 1) prejuízo, 2) tempo de doença, 3) diagnóstico (Health, 1987). Esta definição foi muito importante para a elaboração das definições posteriores.

O problema da definição do conceito de SMI foi levantado de maneira objetiva por Schinnar (1990), que verificou a presença de 17 diferentes definições para SMI na década de 80. De acordo com as suas estimativas, a prevalência de SMI poderia variar de maneira importante (4 a 88% da população de doentes mentais em tratamento) conforme a definição utilizada (Schinnar *et al.*, 1990). Dez anos depois, no ano de 2000, foi publicado um estudo que avaliou a prevalência anual de SMI em duas *catchment areas* na Europa (Ruggeri *et al.*, 2000). A operacionalização do conceito de SMI neste estudo foi a presença do diagnóstico de psicose pelo Código Internacional de Doenças, Versão 10 (CID-10); a presença de contato com serviços de saúde mental por 2 anos ou mais; e a presença de prejuízo funcional grave, avaliado pela pontuação na escala de Avaliação Global de Funcionamento (GAF). O estudo também avaliou a operacionalização do conceito de SMI com a utilização de dois critérios apenas: a duração da doença e o prejuízo funcional. Comparando estas avaliações, o estudo conclui que a definição utilizando somente dois critérios seria vantajosa para avaliar o impacto da SMI nos serviços de saúde, uma vez que o diagnóstico não é fundamental para predizer o uso dos serviços de saúde e os dois critérios escolhidos conseguem abranger grande parte dos pacientes. Assim, em 2006 foi publicado outro estudo contemplando esta dificuldade de operacionalização com o objetivo de avaliar a definição de doença mental grave utilizando os seguintes critérios: prejuízo funcional, operacionalizado pelas presenças de pontuação na GAF menor ou igual a 50 e duração de doença maior ou igual a dois anos. (Parabiaghi *et al.*, 2006) Estes critérios foram avaliados quanto à validade externa e à validade preditiva em relação à definição de SMI do NIMH e comparada com o critério da presença de

psicose (tradicionalmente disseminada por alguns autores). Os resultados do estudo mostraram que as definições de psicose e de SMI apresentam o mesmo poder de prever psicopatologia e contato com serviços de saúde, mas a definição de SMI foi superior para prever prejuízo funcional. O estudo conclui que a definição de SMI é mais válida do que o diagnóstico de psicose para identificar pacientes gravemente doentes. No entanto, uma observação importante do estudo é que este conceito é útil principalmente para uso em serviços de saúde, uma vez que permite identificar usuários com maior prejuízo decorrente da doença mental e que, conseqüentemente, precisarão de mais tratamento e cuidado.

Como já citado previamente, a SMI compreende transtornos psiquiátricos caracterizados como persistentes e que provocam prejuízo extenso (Johnson, 1997). Atualmente, uma das definições mais utilizadas para delimitar o conceito de SMI é baseada nestes dois critérios, provenientes do NIMH: duração e incapacidade (Parabiaghi *et al.*, 2006). O critério de duração é caracterizado pela presença de “doença prolongada” (do inglês *prolonged illness*) ou tratamento por longo prazo (do inglês *long-term treatment*), e operacionalizado pela presença de 2 anos ou mais de história de transtorno mental ou tratamento para transtorno mental. O critério de incapacidade é caracterizado por comportamento social perigoso ou perturbador (do inglês *disturbing*), prejuízo moderado para o trabalho e para atividades não-laborais, e prejuízo leve para realizar atividades do dia-a-dia e suprir suas necessidades básicas.

3.1.2 Classificação nosológica, índice p e SMI

A classificação nosológica dos transtornos mentais vem apresentando questionamentos devido à observação de que muitas das condições psiquiátricas são comórbidas, crônicas/recorrentes ou apresentam-se como um *continuum*. (Hasin and Kilcoyne, 2012) Estudos prévios mostram que a taxa de comorbidade entre os diagnósticos psiquiátricos apresenta-se em torno de 50%. Observou-se que muitos transtornos estão relacionados entre si, como por exemplo a depressão maior e o transtorno de ansiedade generalizada. (Moffitt *et al.*, 2007) Ainda, esta relação vai além dos diagnósticos, persistindo quando se avaliam os espectros (i.e., transtornos

internalizantes e externalizantes). Por exemplo, a correlação entre o espectro internalizante e externalizante é de 0.5. A partir disso, postula-se que haja um fator de psicopatologia geral subjacente a estes transtornos e espectros, semelhante ao que ocorre na inteligência. No caso da avaliação de inteligência observa-se que indivíduos que pontuam alto em um teste tendem a pontuar alto também em outros testes, o que levou à constatação de um índice geral de função cognitiva, chamado de índice g. De forma análoga, existe a proposição do índice p, um indicativo de psicopatologia.(Caspi *et al.*, 2014) Neste estudo, Caspi e colaboradores (2014) observaram que os indivíduos com maiores índices de psicopatologia geral apresentam também maiores índices de incapacidade (avaliados por tentativas de suicídio, hospitalização psiquiátrica, benefício ou aposentadoria, problemas com a lei). Além disso, os autores levantam a ideia de que a inespecificidade observada no índice p provavelmente estende-se a outras medidas avaliadas em pesquisa, como por exemplo biomarcadores, tratamentos, causas e consequências dos transtornos. Portanto, pode-se traçar um paralelo entre a presença de altos índices p e a presença de SMI. Como citado previamente, os pacientes com SMI apresentam prejuízos em diversos aspectos: saúde, desempenho social, qualidade de vida. Outra questão interessante que foi levantada pelos autores é que a presença de psicose (ou como o artigo refere, transtorno de pensamento) pode representar quadros com maior gravidade, ou seja, que estejam no extremo de gravidade do *continuum* do índice p.

Apesar de diferentes diagnósticos serem incluídos na definição de SMI, a literatura parece abordar a esquizofrenia como o principal diagnóstico. No entanto, observa-se que outros diagnósticos também estão incluídos na definição. Além da esquizofrenia e psicoses relacionadas, pacientes com transtorno bipolar, depressão maior além de alguns transtornos de personalidade graves, como o transtorno de personalidade borderline são incluídos. Outros transtornos, como por exemplo os transtornos de ansiedade, são incluídos com menor frequência por serem menos incapacitantes e muitas vezes temporários (Johnson, 1997). Um dado que contribui para a inclusão é o prejuízo nas funções executivas que foi evidenciado em estudos com esquizofrenia, depressão maior e transtorno bipolar (Stordal *et al.*, 2005).

3.1.3 Consequências da SMI

Os prejuízos que os pacientes com doença mental grave apresentam englobam inúmeras áreas. Entre as dez condições de maior impacto no mundo no Estudo de Carga Global de Doença (do inglês *Global Burden of Disease*), avaliada através da estimativa dos anos de vida perdidos por incapacidade, cinco delas são decorrentes de transtornos mentais.(Mathers and Loncar, 2006) Entre elas encontram-se depressão, dependência ao álcool, esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e transtorno obsessivo-compulsivo. Além disso, segundo algumas projeções, 31,7% dos anos vividos com incapacidade são atribuídos a condições neuropsiquiátricas. Dentre estas condições destacam-se a depressão unipolar (11,8%), transtornos relacionados ao uso de álcool (3,3%), esquizofrenia (2,8%), depressão bipolar (2,4%) e demência (1,6%). (Mathers and Loncar, 2006)

Além disso, os transtornos mentais estão associados à presença de fatores de risco para outras doenças crônicas como o tabagismo, atividade reduzida, dieta pobre e hipertensão. A presença de transtorno mental pode retardar a procura de atendimento e reduzir a probabilidade de detecção e diagnóstico destas doenças. Ela influencia em hábitos para a promoção de saúde, a aderência ao tratamento e a outras recomendações relativas à saúde. Ainda, os transtornos mentais contribuem para danos acidentais e não-acidentais. (Prince *et al.*, 2007) Estudos com pacientes com SMI observaram que estes morrem mais(Walker *et al.*, 2015) e mais precocemente, principalmente por acidentes e por suicídio.(Chang *et al.*, 2010) Sugere-se que os transtornos mentais estejam entre as maiores causas de mortalidade no mundo.(Walker *et al.*, 2015)

A literatura aponta que a recuperação completa de uma SMI ocorre em aproximadamente 20 a 25% dos casos, ao passo que a recuperação social ocorre em 40 a 45% dos casos.(Ruggeri *et al.*, 2000) Um exemplo deste fenômeno é representado por um estudo de prevalência que mostrou que menos de 15% dos pacientes com SMI encontravam-se empregados em dado momento.(Mchugo *et al.*, 2012) Estudos europeus em pacientes com esquizofrenia evidenciaram taxas de emprego que variavam de 10 a 20%.(Marwaha and Johnson, 2004)

3.1.4 Hospitalização psiquiátrica em hospital geral como serviço para tratamento de SMI no Brasil

Com o movimento de extinção dos hospitais psiquiátricos e desinstitucionalização dos pacientes, os serviços de saúde mental apresentaram mudanças importantes em sua estrutura no século 20 (Sharfstein, 2009). As mudanças ocorreram no sentido de oferecer tratamento prioritariamente ambulatorial. A internação psiquiátrica passou a ser um recurso estratégico para o tratamento de pacientes com transtornos mentais agudos, tendo como objetivo a estabilização rápida de pacientes que geralmente apresentam risco para si ou para outros, ou marcado comprometimento funcional. A estabilização da crise, a segurança e o foco na rapidez do tratamento passaram a ser os componentes críticos da hospitalização psiquiátrica (Sharfstein, 2009; Sharfstein and Dickerson, 2009).

Outra mudança na estrutura dos serviços de saúde mental é o perfil do leito disponibilizado, que passou a estar localizado principalmente em hospital geral (Thorncroft *et al.*, 2010; Mari, 2011). Assim, a hospitalização em unidades de internação psiquiátrica em hospital geral (UIPHG) tem sido recomendada como melhor alternativa quando comparada aos hospitais psiquiátricos, pois há mais fácil acesso a exames e a tratamentos de suporte para outras patologias, além de garantir que o paciente possa viver na medida do possível na comunidade (Thorncroft *et al.*, 2010; Mari, 2011).

A redução no número dos leitos psiquiátricos e a mudança em seu perfil puderam ser observadas de maneira clara nos Estados Unidos e também no Brasil. Nos Estados Unidos aproximadamente 80% dos mais de 550 mil leitos psiquiátricos existentes na década de 70 eram oferecidos em hospitais psiquiátricos, os chamados manicômios (estaduais ou federais). Já em 2002, os leitos oferecidos foram reduzidos à praticamente metade deste número e somente 30% dos leitos eram localizados nestes hospitais psiquiátricos (Sharfstein, 2009). Mesmo com o seu incremento na década de 90 (aumento de 75% no número de leitos), os leitos em UIPHG representavam apenas 3% do total dos leitos psiquiátricos naquele país (Botega, 2002). No Brasil os dados também apontam para uma redução no número de leitos psiquiátricos e um aumento paralelo de centros ambulatoriais que

oferecem tratamento para casos de saúde mental, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS). (Andreoli *et al.*, 2007; Mateus *et al.*, 2008) Além disso, houve a implementação do uso de medicações de alto custo para uso ambulatorial (Andreoli *et al.*, 2007). No entanto, apesar das mudanças, estudos apontam que tanto os gastos com saúde mental quanto o número de leitos oferecidos para tratamento psiquiátrico são insuficientes para a demanda no Brasil (Candiago *et al.*, 2011).

3.1.5 Tratamento em regime de hospitalização para pacientes com transtornos mentais no Brasil e no mundo

No Brasil e em outros países de baixa e média renda (LAMIC) poucos estudos estão disponíveis sobre a avaliação de serviços de saúde (Thornicroft *et al.*, 2010), incluindo desfechos em internação psiquiátrica de hospital geral.

Os serviços de emergência psiquiátrica em hospital geral também podem auxiliar nos serviços de saúde mental para promover melhora e estabilização do quadro de alguns pacientes agudamente doentes. Neste caso, as unidades de emergência psiquiátrica nos hospitais gerais funcionam como porta de entrada para o tratamento intensivo. Estas controlam o encaminhamento para as unidades de internação psiquiátricas (Barros *et al.*, 2010). A decisão de internar o paciente é baseada na avaliação clínica, na disponibilidade de leitos e na necessidade de tratamento de comorbidades clínicas associadas. O estudo descritivo conduzido por Barros (2010) avaliou as internações psiquiátricas ocorridas na área de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, de 1998 a 2004 em emergências, hospitais gerais e hospitais psiquiátricos, com ênfase na avaliação da duração da hospitalização (do inglês *Length of stay*, LOS). O estudo chama a atenção para as internações na emergência psiquiátrica, que corresponderam a quase 40% das internações no período. Mais de 90% das internações na emergência psiquiátrica duraram menos do que 2 dias e praticamente todas elas duraram menos do que dez dias. Portanto, a emergência psiquiátrica absorveu grande parte da demanda de tratamento para estabilização de casos agudos, encaminhando posteriormente para o seguimento

na rede ambulatorial.

Outro estudo conduzido em unidade de internação psiquiátrica em hospital geral em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, avaliou dados de internações de maneira retrospectiva no período de 1978 a 1994, e também avaliou de maneira prospectiva durante 6 meses as internações, diagnóstico e LOS dos pacientes internados (Hallak *et al.*, 2003). O objetivo era avaliar como foi a evolução da LOS no período inicial e, na fase prospectiva, se houve relação entre diagnóstico e aumento de LOS. O resultado do estudo evidencia que não há diferenças na LOS entre as categorias diagnósticas, além de não haver correlação estatisticamente significativa entre o valor inicial da pontuação na *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) com a LOS. No entanto, observou-se que, independente do diagnóstico, mais da metade dos pacientes permanecia internado por pelo menos mais uma semana após ter atingido melhora clínica. A porcentagem de pacientes com permanência no hospital por uma semana “a mais” era maior entre os diagnósticos de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, mania, transtorno mental orgânico. A maioria dos diagnósticos apresentou melhora estatisticamente significativa após duas semanas com o tratamento em regime de hospitalização. Os pacientes com o diagnóstico de episódio depressivo não evidenciaram melhora após duas semanas. Além disso, os autores salientam a discussão de que progressivamente observa-se uma maior gravidade dos pacientes internados em hospital geral e uma maior LOS, mesmo havendo uma pressão na direção de hospitalizações extremamente encurtadas. A LOS média em 1994 era de 44,62 dias, enquanto que em 1982 era de aproximadamente 25 dias. Ainda, o estudo mostra que aproximadamente 25% dos pacientes com esquizofrenia, depressão e transtorno mental orgânico não apresentavam critérios de remissão na alta.

Volpe e colaboradores (2003) publicaram um estudo naturalístico descritivo sobre as características do tratamento em internação psiquiátrica privada em pacientes com transtorno bipolar apresentando quadro maníaco ou misto. Foram revisados os registros de 425 internações (um total de 269 pacientes), de 1996 a 2000. Os estabilizadores de humor foram a classe de medicação mais utilizada, sendo que dentre eles o lítio apresentou a maior frequência de uso (71,5%). Os antipsicóticos foram utilizados em 83,3% das internações, os benzodiazepínicos em 62,4% e os antidepressivos em 7,5%. A ECT foi um recurso utilizado em praticamente 1/3 das hospitalizações (33,2%), observando-se elevado uso

associado de medicações não recomendadas nestes casos em diretrizes internacionais de tratamento. Além disso, diferentemente das recomendações internacionais, a ECT era aplicada com aparelho que emitia ondas sinusoidais.

Outro estudo, conduzido em hospital geral universitário no estado de São Paulo, aponta que 80% dos pacientes apresentaram benefício sintomático com a internação psiquiátrica através de revisões de registros médicos por um período de de 11 anos entre 1986 e 1997 (Dalgalarrondo *et al.*, 2003). Três fatores foram associados a um pior desfecho na internação (representados por alta classificada como “ruim” associada a tempo de permanência acima de 21 dias): idade ≥ 60 anos, não-exercício prévio de função social de trabalho e diagnóstico de transtorno psicorgânico (demências, delirium, deficiência mental como primeiro diagnóstico). A variável “condições de alta” foi obtida através da avaliação clínica do estado mental e comportamental do paciente no momento da alta. Os resultados mostram que os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos apresentam 2,2 vezes mais risco de um desfecho pior do que os com menos de 60 anos; os pacientes que não exercem função social de trabalho têm 1,7 vezes mais risco de um desfecho pior do que os que exercem; os pacientes com diagnóstico de transtorno psicorgânico apresentam risco 2,7 vezes maior de um desfecho pior do que os pacientes com transtornos de humor. Apesar do estudo não utilizar a escala *Clinical Global Impression* (CGI) como desfecho, a variável “condições de alta” aparenta ser um correlato da escala *CGI-Improvement* (CGI-I) - uma subescala da CGI - variando entre ótimas, boas, inalteradas, ruins e muito ruins. No estudo elas foram reagrupadas em “boas” (ótimas e boas) e “ruins” (inalteradas, ruins e muito ruins).

Outro aspecto que pode ser mencionado é que as Avaliações Sistemáticas de Rotina de Desfechos (do termo em língua inglesa *Routine Outcome Measurements*) não são utilizadas com frequência em países como o Brasil. Isto dificulta de maneira importante a obtenção de dados que permitam comparação entre diferentes estudos, elaboração de políticas públicas e avaliação financeira em saúde. Com base nesta dificuldade de avaliação, outro estudo brasileiro avaliou desfechos de pacientes submetidos a tratamento em UIPHG através de índice de melhora que foi baseado em critérios clínicos simples.(Moreschi *et al.*, 2015) Estes compreendiam a associação dos seguintes itens: duração da internação (LOS), pontuação na escala GAF e pontuação na escala CGI (gravidade e melhora).

Estudos naturalísticos conduzidos na América do Norte e Europa também

avaliaram desfechos em internação psiquiátrica nos diferentes diagnósticos. Em estudo que incluiu pacientes com esquizofrenia, houve melhora significativa na GAF, além de melhora sintomática pela *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Além disso, quando se avaliou funcionamento após um ano, desemprego evidenciou-se preditor negativo, e menos hospitalizações prévias e menos sintomas negativos mostraram-se preditores positivos (Spellmann *et al.*, 2012). Seemüller e colaboradores (2010) observaram resposta em 68,9% dos pacientes e remissão em 51,9% dos pacientes com depressão maior (Seemüller *et al.*, 2010). Já o estudo *Munich Antidepressant Response Signature* (MARS) (Hennings *et al.*, 2009) evidenciou taxas de resposta de 80,8% e de remissão de 57,9% pela HAM-D. Neste estudo, resposta sintomática precoce foi preditor positivo de remissão e resistência ao tratamento e migração foram negativos. O estudo *European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication* incluiu em sua amostra pacientes hospitalizados e ambulatoriais e evidenciou taxas de resposta de 89,1% em pacientes em primeiro episódio e 83,2% em múltiplos episódios (Tohen *et al.*, 2010).

Em resumo, a presente revisão de literatura evidenciou um pequeno número de estudos sobre avaliação de hospitalização psiquiátrica conduzidos no Brasil. Estes estudos avaliam desfechos de pacientes hospitalizados em hospital geral e internação psiquiátrica, ou avaliavam características das internações psiquiátricas através de alguns indicadores (LOS, taxa de ocupação de leitos, por exemplo). É importante observar que todos estes estudos utilizaram avaliações de maneira retrospectiva, principalmente através do uso de registros de prontuários. Além disso, muitos deles não apresentavam como objetivo a avaliação clínica dos pacientes. Por outro lado, em relação aos estudos internacionais, apesar de evidenciarem desfechos positivos com avaliações prospectivas e sistematizadas, alguns deles não incluíram avaliação de funcionamento, qualidade de vida e de sintomas em conjunto.

3.2 O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) e o seu papel nos Transtornos Mentais

3.2.1 O BDNF

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) é uma das neurotrofinas mais abundantes presente no cérebro humano. Ele foi identificado pela primeira vez em 1982 por Yves Barde e Hans Thoenen (Nagahara and Tuszynski, 2011). O BDNF é encontrado em duas formas distintas: o pro-BDNF e o BDNF maduro. O pro-BDNF é a proteína precursora, que após sua síntese é clivada para produzir sua forma madura, o BDNF. Estudos sugerem que o BDNF maduro é a forma de apresentação predominante, e a que apresenta maior atividade fisiológica no sistema nervoso central (Teche *et al.*, 2013). O principal receptor em que ocorre a ligação do BDNF em sua forma madura é o *tropomyosin-related kinase receptor type B* (TrkB). Este receptor, quando ativado, promove uma série de cascatas intracelulares (por exemplo, influxo de cálcio dentro da célula) que são responsáveis pelo crescimento, sobrevivência e diferenciação do neurônio (Figura 1). O receptor TRKB encontra-se amplamente distribuído no cérebro adulto (regiões de córtex, hipocampo, múltiplos núcleos em ponte e medula vertebral).

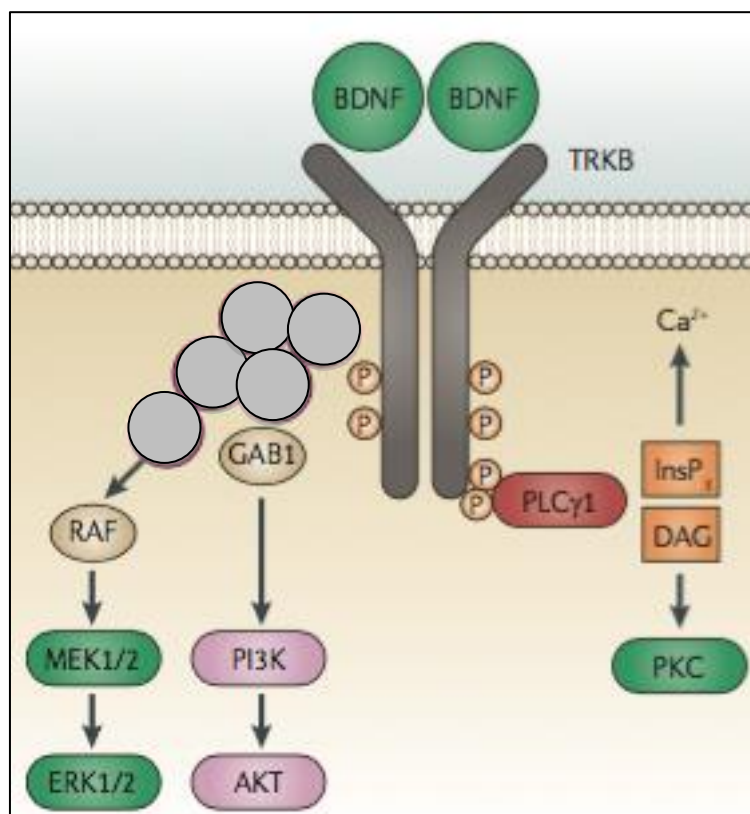


Figura 1 - Ligação do BDNF com o seu receptor, TRKB, e cascatas intracelulares deflagradas posteriormente. O TRKB, quando acionado, ativa a via MEK-ERK, responsável pela plasticidade e sobrevivência neuronal, e a via da PLCγ1, promovendo influxo de cálcio (Ca²⁺) e consequente ativação de mecanismo de plasticidade cerebral. Fonte: adaptada de Nagahara, 2011.

BDNF, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*; TrkB, *tropomyosin-related kinase receptor type B*; PKC, *protein kinase C*; SHC, *SH2 domain protein C3*; ERK, *extracellular signal-regulated kinase*; MEK, *mitogen-activated protein kinase*; AKT, *serine/threonine kinase*; PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*

O receptor TRKB promove a sobrevivência neuronal e a expressão de diversos genes com ação funcional, incluindo os genes chamados *extracellular signal-regulated kinases* (ERKs), *mitogen-activated protein kinase kinases* (MEKs), *AKT* and *cyclic AMP-responsive element-binding protein* (CREB). A via MEK-ERK é implicada em manutenção do crescimento de neuritos, diferenciação celular, e sobrevivência neuronal durante o desenvolvimento do SNC. No cérebro adulto, a sinalização MEK-ERK segue promovendo a plasticidade sináptica e contribuindo na

estruturação e no funcionamento neuronal. A ativação da *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) estimula a *serine/threonine kinase* (AKT), aumentando a sobrevivência neuronal. As vias subsequentes à ativação da *phospholipase C γ 1* (PLC γ 1) resultam em mobilização das reservas de cálcio, assim como a ativação de proteínas-quinases dependentes de cálcio, que também influenciam na plasticidade sináptica.

Portanto, a ação do BDNF no sistema nervoso central ocorre de maneira ampla e diversa, tanto em relação a funções quanto em relação à topografia cerebral. O BDNF age promovendo o crescimento e diferenciação de neurônios, além de contribuir para a plasticidade sináptica. (Nagahara and Tuszynski, 2011).

O BDNF cruza a barreira hematoencefálica (Pan *et al.*, 1998) e pode ser medido através de sua dosagem em sangue periférico. Seus níveis séricos correlacionam-se de maneira importante com os níveis de BDNF presentes no sistema nervoso central (SNC), uma vez que estudos que realizaram esta avaliação encontraram coeficientes de correlação altos entre os níveis periféricos e centrais de BDNF (Karege *et al.*, 2002).

Os estudos com as neurotrofinas permitiram o lançamento de mais uma hipótese que explicaria a fisiopatologia dos transtornos mentais, chamada de hipótese neurotrófica. Na hipótese neurotrófica ocorreriam déficits na neuroplasticidade e atrofia de determinadas regiões cerebrais (principalmente corticais e do hipocampo), contribuindo para o desenvolvimento dos transtornos mentais. A principal origem destas alterações seria uma redução na expressão do BDNF provocada pelo estresse (Duman and Monteggia, 2006). No entanto, a relação entre os níveis séricos de BDNF com os transtornos mentais ainda não foi completamente esclarecida. Existem evidências de que os níveis séricos de BDNF estão reduzidos em pacientes com transtornos mentais, independentemente de seus diagnósticos (Nagahara and Tuszynski, 2011; Favalli *et al.*, 2012; Fernandes, Berk, *et al.*, 2014). Esta redução parece ocorrer de forma inespecífica, uma vez que ela pode ser verificada em estudos que incluíram pacientes de diferentes diagnósticos.

Com esta perspectiva, uma metanálise que estudou os valores periféricos do BDNF nos diferentes transtornos mentais com a hipótese de comprovar a sua inespecificidade, teve resultados apontando para uma redução nos níveis de BDNF tanto em vigência do quadro agudo, quanto em outros momentos do tratamento (isto é, com remissão dos sintomas e na presença de sintomas residuais), ao

comparar os grupos de pacientes com controles saudáveis (Fernandes, Berk, *et al.*, 2014). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis reduzidos de BDNF entre os quadros agudos de depressão maior, depressão bipolar, mania, esquizofrenia ($p=0,49$). Na avaliação dos quadros de transtornos de humor em eutímia, houve aumento nos níveis de BDNF, tanto nos pacientes unipolares quanto nos bipolares, não havendo novamente diferença entre os grupos diagnósticos neste segundo momento ($p=0,89$). O estudo sugere que os níveis de BDNF na eutímia tornaram-se comparáveis aos dos controles saudáveis.

3.2.2 Depressão maior e BDNF

Diversos estudos apresentaram como resultado níveis séricos diminuídos de BDNF em pacientes com depressão maior em relação a controles saudáveis. Além disso, alguns estudos evidenciaram que os níveis de BDNF são reestabelecidos após a remissão dos sintomas (Molendijk *et al.*, 2014). Uma metanálise recente evidenciou que houve maior aumento nos níveis de BDNF após o tratamento nos pacientes que responderam e que remeteram, quando comparado com os pacientes que não apresentaram resposta significativa (Polyakova *et al.*, 2015). Outras evidências apontam para uma associação entre os níveis séricos de BDNF durante o episódio depressivo e o tempo de doença. Um estudo publicado em 2015 evidenciou que os pacientes que apresentavam remissão do quadro depressivo e os que apresentavam depressão persistente apresentaram níveis séricos mais baixos em relação aos controles. Houve avaliações dos níveis séricos de BDNF em dois momentos com um intervalo de dois anos, levando em conta os efeitos do estado do quadro depressivo e o uso de medicação antidepressiva (Bus *et al.*, 2015). Uma metanálise não evidenciou correlação entre a gravidade da depressão e a concentração periférica do BDNF (Molendijk *et al.*, 2014). O estudo mostrou um tamanho de efeito de -0,7 para a diferença entre os pacientes com depressão sem tratamento e nos controles; um tamanho de efeito de -0,56 para a comparação entre os pacientes sem tratamento e com tratamento (neste grupo incluiu-se pacientes com resposta parcial e com remissão); e de -0,74 quando considerada a

diferença entre os pacientes antes do tratamento e após o tratamento (neste caso incluiu-se apenas estudos em que houvesse *follow-up*).

3.2.3 Transtorno bipolar e BDNF

Diversos estudos avaliaram os níveis séricos de BDNF em pacientes com transtorno de humor bipolar nas diferentes fases de sua doença. Os resultados são heterogêneos, mas de maneira geral indicam que há uma redução nos níveis séricos de BDNF quando comparados a controles saudáveis. No entanto, muitos destes estudos apresentam tamanhos de amostra pequenos e não levam em consideração fatores que podem afetar os níveis de BDNF. (Munkholm *et al.*, 2015; Piccinni *et al.*, 2015) Os resultados de uma metanálise recentemente publicada apontam para uma redução nos níveis periféricos de BDNF nos pacientes com transtorno bipolar (Hedges' $g = -0.28$, 95% CI: -0.51 to -0.04 , $P = 0.02$). (Munkholm *et al.*, 2015) Nesta análise foram considerados os níveis séricos e plasmáticos de BDNF. Foram incluídos 35 estudos, levando a uma amostra total de 3798 indivíduos (2238 deles com transtorno bipolar e 1560 controles saudáveis). Além disso, quando se avalia somente os níveis séricos em subgrupos classificados de acordo com as fases do transtorno (i.e., mania, depressão), observa-se uma redução apresentando maior tamanho de efeito em ambos os estados, e não houve diferença significativa entre os níveis de BDNF de acordo com as fases do transtorno. Além disso, esta metanálise encontrou que períodos de doença mais longos estavam associados a níveis de BDNF mais altos, um resultado diferente do esperado.

3.2.4 Esquizofrenia e BDNF

A esquizofrenia parece estar associada com níveis de neurotrofinas alterados, com níveis reduzidos de BDNF (Favalli *et al.*, 2012; Fernandes, Steiner,

et al., 2014). Uma série de estudos avaliou os níveis periféricos de BDNF em pacientes com esquizofrenia e a maioria deles evidenciou uma redução quando comparados a controles saudáveis. Além disso, alguns estudos evidenciaram aumento nos níveis de BDNF com o tratamento antipsicótico. Uma metanálise publicada em 2014 (Fernandes, Steiner, *et al.*, 2014), que incluiu um total de 41 estudos, mostrou que os níveis séricos e plasmáticos de BDNF encontravam-se moderadamente reduzidos em pacientes com esquizofrenia quando comparados a controles saudáveis, com tamanho de efeito de -0,7 (Hedges $g = -0.70$, 95% CI: -0.94 a -0.45, $P < 0.0001$, 39 estudos, $n = 5247$). Nesta mesma metanálise, em análise de subgrupos, encontrou-se redução importante em níveis de BDNF em pacientes que apresentavam primeiro episódio de psicose, com tamanho de efeito grande (Hedges $g = -0.87$, 95% CI: -1.23 to -0.51, $P < 0.0001$, 17 estudos, $n = 1560$). Uma redução moderada nos níveis de BDNF foi verificada em pacientes com mais de um episódio de psicose (Hedges $g = -0.56$, 95% CI: -0.90 to -0.22, $P = 0.0002$, 22 estudos, $n = 3687$). Além disso, o estudo evidenciou um pequeno aumento nos níveis de BDNF com o tratamento quando considerados os níveis séricos e plasmáticos de BDNF ($g = 0.26$, 95% CI: 0.12–0.44, $P < 0.0001$, 14 estudos, $n = 463$). No entanto, quando considerados apenas os níveis séricos, não foi evidenciado aumento ($g = 0.15$, 95% CI: -0.04 to 0.34, $P = 0.19$, 6 estudos, $n = 170$).

Em resumo, até o presente momento, a partir dos estudos disponíveis sobre o BDNF em esquizofrenia, pode-se concluir que há fortes evidências de que o BDNF apresenta-se reduzido na esquizofrenia em comparação a controles saudáveis, e poderia ser considerado um marcador de presença de doença, mas não um indicativo de gravidade de doença ou de resposta ao tratamento farmacológico.

3.2.5 BDNF e seu uso na prática clínica

O uso da avaliação dos níveis séricos de BDNF ainda não se tornou uma realidade clínica, apesar de existir um modelo teórico consistente, biologicamente

plausível e apoiado por resultados positivos em vários níveis de pesquisa. Diversos fatores contribuem para que isso ainda não tenha sido possível. Apesar destes resultados positivos, há indicativos nas metanálises citadas que há grande heterogeneidade entre os estudos, além de estudos com baixo poder de detecção de diferenças e de vieses de publicação.(Molendijk *et al.*, 2014; Munkholm *et al.*, 2015)

Uma questão também importante é que os níveis de BDNF podem variar de acordo com algumas variáveis confundidoras, como por exemplo o exercício (Zoladz *et al.*, 2008), tabagismo, índice de massa corporal (Bus *et al.*, 2011). Há, ainda, alguns fatores que se relacionam com as técnicas laboratoriais. Os níveis medidos de BDNF no sangue são bastante dependentes das metodologias utilizadas e os métodos laboratoriais ainda carecem de padronização (Teche *et al.*, 2013). Recentemente foi publicado um estudo que comparou os níveis de BDNF sérico através de medições realizadas por diferentes kits de diferentes fabricantes conforme alguns parâmetros de segurança e reprodutibilidade. A comparação dos diferentes kits mostrou variabilidade de valores na ordem de 5 a 20%. Além disso, demonstrou-se que a maior parte dos kits detecta sem distinção as duas formas do BDNF, o pro-BDNF e o BDNF “maduro” (Polacchini *et al.*, 2015). Com isso, grandes variações limitam as comparações entre os estudos(Teche *et al.*, 2013).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo geral desta tese é avaliar a evolução dos pacientes com SMI do ponto de vista clínico e biológico (nesta tese representado pela dosagem sérica de BDNF) durante tratamento hospitalar em UIPHG em quadro agudo.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Artigo 1

- Avaliar desfechos clínicos e de qualidade de vida nos pacientes com SMI durante o tratamento em regime de internação em UIPHG, considerando também identificar fatores preditivos de não-resposta ao tratamento.

- Comparar as características da internação com outros estudos disponíveis na literatura.

4.2.2 Artigo 2

- Comparação dos níveis séricos de BDNF nos pacientes com SMI antes e após o tratamento hospitalar em UIPHG e avaliação de sua relação com a melhora clínica;

- Avaliação da variação dos níveis de BDNF entre os diferentes diagnósticos dos principais transtornos diagnosticados pelo DSM e que são compreendidos no conceito de SMI.

- Comparar os níveis séricos de BDNF entre os pacientes com SMI e os controles saudáveis.

5 JUSTIFICATIVA

A SMI é reconhecida como condição de saúde de grande morbidade, e os diagnósticos psiquiátricos contemplados por ela estão listados entre os principais problemas de saúde pública no mundo. Diversas modalidades de tratamentos estão disponíveis, e após o movimento de reforma psiquiátrica a internação em leito localizado nas UIPHG é uma alternativa bastante utilizada no tratamento de pacientes apresentando quadros agudos, que oferecem risco para si próprios ou a terceiros. Apesar disso, poucos estudos que avaliam desfechos neste regime de tratamento estão disponíveis no Brasil. Esta escassez de estudos é uma realidade dividida por outros países que também fazem parte do grupo LAMIC. Além disso, evidências apontam que o BDNF pode apresentar um papel na fisiopatologia destes transtornos mentais somado à possibilidade da utilização de avaliação de seus níveis periféricos. No entanto, ainda há a necessidade de mais estudos que incluam pacientes com diferentes diagnósticos e que sejam provenientes de amostra única para atingir uma compreensão mais aprofundada da associação entre os níveis de BDNF e os transtornos mentais.

Assim, faz-se necessário o estudo de desfechos clínicos e biológicos (como a avaliação sérica de BDNF) nos pacientes com SMI.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os participantes deste estudo (pacientes e controles), concordaram com a sua participação e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da sua inclusão na coleta de dados. A todos os pacientes foi assegurado que o aceite ou a recusa em participar do estudo não teria nenhuma implicação em relação à assistência dos mesmos na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os dados utilizados nesta tese são provenientes do projeto de pesquisa de número 10-0265, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

7 ARTIGOS

7.1 Artigo 1

Status: Aceito para publicação na Revista Brasileira de Psiquiatria; FI: 1.765.

<http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1643>

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes of inpatients with severe mental illness: a naturalistic descriptive study

Gabriela L. Nuernberg

Fernanda L. Baeza

Marcelo P. Fleck

Neusa S. Rocha

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondence: Gabriela Lotin Nuernberg, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ramiro Barcellos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: gabrielalotin@gmail.com

Submitted Dec 21 2014, accepted Sep 21 2015.

<http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1643>

Abstract

Objective: To describe and evaluate the response and predictors of remission during inpatient treatment in a psychiatric unit in a general hospital based on symptomatology, functionality, and quality of life (QoL).

Methods: Patients were admitted to a psychiatric unit in a tertiary general hospital in Brazil from June 2011 to December 2013 and included in the study if they met two of the severe mental illness (SMI) criteria: Global Assessment of Functioning (GAF) ≤ 50 and duration of service contact ≥ 2 years. Patients were assessed by the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Clinical Global Impression (CGI) Severity Scale, GAF, the World Health Organization Quality of Life Instrument – Abbreviated version (WHOQOL-Bref), and specific diagnostic scales.

Results: A total of 239 patients were included. BPRS mean scores were 25.54 ± 11.37 at admission and 10.96 ± 8.11 at discharge ($p < 0.001$). Patients with manic episodes (odds ratio: 4.03; 95% confidence interval: 1.14-14.30; $p = 0.03$) were more likely to achieve remission (CGI ≤ 2 at discharge) than those with depressive episodes. Mean length of stay was 28.95 ± 19.86 days. All QoL domains improved significantly in the whole sample.

Conclusion: SMI patients had marked improvements in symptomatic and functional measures during psychiatric hospitalization. Patients with manic episodes had higher chance of remission according to the CGI.

Keywords: Severe mental illness; inpatient treatment; psychiatric hospitalization; quality of life

Introduction

The National Institute of Mental Health¹ defines severe mental illness (SMI) based on two major criteria: 1) duration, characterized as “prolonged illness” and “long-term treatment” with a history of mental illness or treatment equal to or greater than 2 years; and 2) disability, which includes dangerous or disturbing social behavior, moderate impairment of work and non-work activities, and mild impairment in the performance of activities of daily living and in the fulfillment of basic needs.^{2,3} SMI accounts for significant functional impairment, higher public

health spending, and poorer quality of life (QoL). Population studies suggest that SMI patients die earlier, specifically from injuries and suicide.⁴ SMI is a risk factor for chronic disorders, such as smoking, low physical activity levels, poor diet, and accidental and non-accidental injuries.⁵

Psychiatric hospitalization has been offered as a therapeutic strategy for acute cases and remains a key component of mental health care.⁶ Acute psychiatric inpatient treatment represents the most intensive level of psychiatric care, whose goal is the stabilization of highly acute and severe psychiatric conditions associated with danger to self or others and/or marked functional impairment. Usually, acute inpatient treatment within an integrated community-based health system consists mainly of crisis stabilization and safety.⁷ Consequently, it focuses on rapid discharge and, within a “balanced care model,” patients are usually admitted to acute wards in general hospitals,⁸ which helps minimize the associated stigma and allows easier access to exams.⁹

The number of psychiatric beds has decreased in many countries, such as the United States⁷ and Brazil,¹⁰ in recent decades. In the 1970s, there were approximately 500,000 psychiatric beds in the United States, 80% of which were in psychiatric institutions (hospitals). The total number of psychiatric beds decreased by about 50% up to 2002.⁷ Before the 21st century, psychiatric care in Brazil was mainly based on a centralized model with large psychiatric hospitals, longer length of stay, and poor community care, provided mostly by outpatient clinics, with exiguous psychiatric care in general hospitals. Changes in Brazilian healthcare policies led to the implementation of deinstitutionalization programs, financing of new community centers (such as Psychosocial Community Centers (Mateus *et al.*), which provide day hospital care for severe mental disorders¹¹), cuts in hospital care expenses, and use of high-priced medications in outpatient care.¹² However, there is still a shortage of psychiatric beds in the Brazilian public health sector.¹⁰

Previous naturalistic studies reported outcomes during psychiatric inpatient care. A previous study in Brazil revealed that age and employment status were significant predictors of inpatients’ treatment non-response in a general hospital unit while 80% of the sample benefited from hospitalization, despite the lack of standard evaluations.¹³ In a study of schizophrenic inpatients, Spellmann *et al.*¹⁴ showed statistically significant improvements from admission to discharge using Global Assessment of Functioning (GAF) and the Social and Occupational Functioning

Assessment Scale to assess functional status and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) to evaluate symptoms. Their study demonstrated that unemployed patients had a significantly worse functional outcome at discharge and that the lower number of previous hospitalizations and PANSS negative symptom scores at admission had a better prognosis in terms of functional outcome after 1 year. By using the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Montgomery-Åsberg Rating Scale, the Clinical Global Impression (CGI) scale, GAF, and Lancashire QoL Profile, Seemüller et al.¹⁵ reported a 68.9% response rate with 51.9% remission in depressed inpatients. The Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project¹⁶ evaluated the outcomes of inpatients clinically diagnosed with depression using 21 HAM-D items, the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and the revised version of the self-rating Symptom Checklist-90. Most patients benefited from antidepressant treatment during hospitalization (80.8% responded and 57.9% achieved remission in HAM-D) and early partial response was a positive predictor of remission. Treatment resistance and the presence of a migration background were negative predictors.¹⁶ The European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication Study¹⁷ included both inpatients and outpatients in its sample, assessing overall CGI-Bipolar Disorder (CGI-BP), CGI-BP mania, CGI-BP depression, and CGI hallucinations/delusions, the Young Mania Rating Scale (YMRS), the five-item version of the HAM-D, and the functional outcomes of patients with a manic/mixed episode. At the 12-week endpoint, YMRS response rates were 89.1 and 83.2% for the first-episode and multiple-episode groups, respectively.¹⁷ Even though the mentioned studies indicated improvement in all measures evaluated during hospitalization, they did not include broad outcome evaluations such as QoL, symptoms, and functional status. Moreover, those studies did not use SMI criteria for the selection of their sample, which probably resulted in a sample with less severe cases.

Although widely used, few data are currently available on the characteristics and on the effect of treatment of acute inpatients in tertiary general hospitals in low- and middle-income countries. There are also scientific and clinical gaps between the results of randomized controlled trials and the care actually received by psychiatric patients.¹⁵ Anyway, quality monitoring is a feasible recommendation even in settings with limited resources.⁸

The objective of this study was to evaluate and describe the general

response of SMI patients to treatment during acute psychiatric hospitalization in a low- and middle-income country (Brazil) in terms of symptoms, functionality and QoL. The secondary objectives were to evaluate clinical and sociodemographic predictors of clinical remission and to describe the characteristics of the sample and of inpatient treatment.

Methods

This study was developed in the tertiary psychiatric care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a teaching hospital affiliated with Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil. The inpatients received individualized treatment in an interdisciplinary setting, including psychopharmacological management, electroconvulsive therapy (ECT), and psychotherapeutic interventions involving individual and/or family therapy, occupational therapy, aerobic exercise, and nursing care. A naturalistic study design, in which the research team did not interfere with the choice or provision of treatment, was used. All patients aged 18 years or older and admitted between June 2011 and December 2013 were invited to participate. Patients were included if they met two of the SMI criteria: GAF \leq 50 (in the initial evaluation) and duration of previous service contact \geq 2 years.^{2,3} The following exclusion criteria were used: insufficient communication skills to participate in the interview or to provide a written informed consent, primary diagnosis of drug or alcohol dependence (the inpatient unit does not treat patients with drug or alcohol dependence), and hospitalization for less than 7 days (due to limitations of the research team). The study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (protocol GPPG-HCPA 100265).

Upon admission to the inpatient unit, consecutive patients were screened for eligibility. Within 72 hours of hospitalization, clinical evaluations by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)¹⁸ and by the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)¹⁹ to evaluate comorbidities, in addition to sociodemographic assessments, were performed by trained psychiatrists and psychiatry residents. Self-rated measures were used to study a range of clinical, social, and functional outcomes associated with treatment throughout the observation period. The following parameters were also assessed at admission and within 72 hours of

discharge: CGI,²⁰ a clinician-rated seven-point scale that measures disease severity; the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS),²¹ to measure psychiatric symptoms such as depression, anxiety, hallucinations, and unusual behavior; GAF,²² to measure symptomatology and functioning; the World Health Organization Quality of Life Instrument – Abbreviated version (WHOQOL-Bref),²³ the 26-item WHO instrument, to measure QoL related to health and health care; HAM-D,²⁴ a 17-item scale that measures depressive symptomatology; YMRS,²⁵ an 11-item multiple-choice questionnaire that assesses the severity of mania; and HAM-A,²⁶ to measure the severity of anxiety symptoms. The latter three assessments were only performed if the patient presented with depressive episodes, manic episode, and generalized anxiety disorder, according to the MINI.

SPSS for Windows, version 18.0, was used for the statistical analyses. A significance level of $p < 0.05$ was used for all comparisons. Demographic and clinical data were described, and treatment outcome variables were compared using a Student's *t* test for independent and paired samples (parametric data). The scores obtained at admission were compared to the scores at discharge in the total sample and among the different listed diagnostic subgroups. A logistic regression analysis was applied to evaluate the effects of potential predictor and confounding variables on response at discharge. Gender, age, partnership status (single, widowed, or divorced), occupational status (unemployed or invalidity allowance), CGI scores at admission, age at disease onset, number of previous hospitalizations, comorbidity with anxiety, diagnosis of depressive episode, manic episode, or schizophrenia, length of stay (LOS), and treatment (antidepressant, mood stabilizer, antipsychotics other than clozapine, clozapine, or ECT) were assessed. Variables with a p value ≤ 0.2 in the univariate analysis were included in the regression analysis. CGI scores ≤ 2 at discharge were defined as a remission criterion.²⁷

Results

Sample characteristics

A total of 239 SMI patients were included in the study (Figure 1). The baseline characteristics of the sampled patients are listed in Table 1. Almost 65% of the patients had attempted suicide at least once and almost 76% had been

previously referred for psychiatric hospitalization. During our study, there were eight non-fatal suicide attempts and one successful suicide. Mean LOS was 28.95 ± 19.86 days. According to the MINI, the most frequent diagnoses were depressive episodes (63.2%), followed by psychosis (20.9%), which includes schizophrenia and related disorders, and manic episodes (15.9%); there was high comorbidity with anxiety disorders (65.5%). The treatments and their frequencies are listed in Table 2.

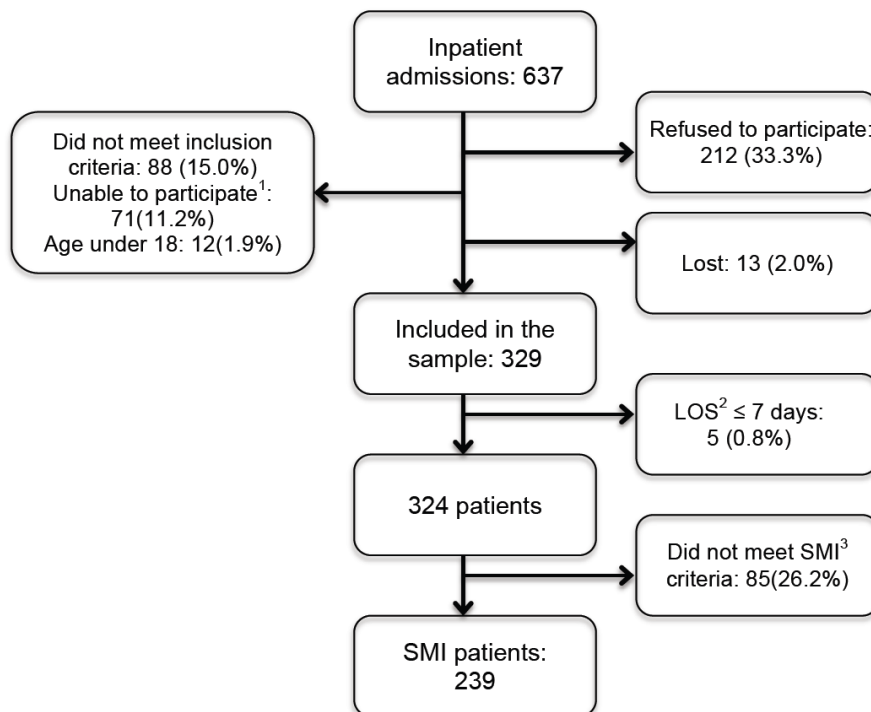


Figure 1 Severe mental illness patients included in the study. LOS = length of stay; SMI = severe mental illness. * Clinical and psychiatric conditions that prevented informed consent from being obtained. † Excluded *a posteriori* due to limitations of the research team.

Table 1 Sociodemographic and clinical characteristics of sampled patients

Variable	n=239
Gender (female)	133 (55.9)
Age (years)	46.42±14.59
Race (white)	123 (87.9)
Weight (kg)	75.55±18.28
Grade repetition	96 (44.7)
Education (years)	9.21±4.65
Employment status	
Employed	62 (27.2)
Unemployed	46 (20.2)
Homemaker	10 (4.4)
Student	4 (1.8)
Retired	34 (14.9)
Invalidity allowance	72 (31.5)
Partnership status	
Single	85 (37.1)
Married/living with a partner	87 (38)
Separated	41 (17.9)
Widowed	16 (7.0)
Economic status*	
A	17 (12.2)
B	51 (36.7)
C	53 (38.1)
D-E	18 (12.9)
GAF (admission)	33.26±13.75
Duration of the disorder [†] (years)	15.11±11.87
Previous suicide attempt	141 (64.7)
Previous psychiatric hospitalization	180 (75.9)
Number of previous hospitalizations	4.11±5.50
Length of hospitalization (days)	28.31±15.59
Smoking status (current smoker)	62 (32.5)

Data presented as n (%) or mean ± standard deviation.

GAF = Global Assessment of Functioning.

* Brazilian Economic Classification Criteria ("Criterion Brazil") mean monthly household income in U.S. dollars (A: 5,358; B: 2,915-1,513; C: 905-620; D-E: 434).

[†] Duration of the disorder = time elapsed since the first medical diagnosis.

The CIRS revealed that the frequency of at least one comorbid disorder (other than psychiatric) was 74.5%. The mean CIRS score (excluding psychiatric conditions) was 2.35±2.49, and the most frequent comorbid disorders were hypertension (17.9%), diabetes (12.1%), hypothyroidism (8.1%), rhinitis (3.1%), epilepsy (3.5%), and human immunodeficiency virus (HIV) infection/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (2.6%).

Table 2 Pharmacological and non-pharmacological treatment profiles according to diagnosis (MINI)

	Psychosis* (n=50)	Depressive episode (n=151)	Manic and mixed episode (n=38)
ECT	12 (24.0)	51 (33.8)	12 (31.6)
Psychotherapy	6 (12.0)	55 (36.4)	12 (31.6)
Antipsychotics			
Typical	7 (14.0)	14 (9.3)	6 (15.8)
Atypical	13 (26.0)	70 (46.4)	15 (39.5)
Clozapine	20 (40.0)	10 (6.6)	9 (23.7)
Mood stabilizers			
Anticonvulsants	16 (32.0)	23 (15.2)	15 (39.5)
Lithium	-	12 (7.9)	15 (39.5)
Antidepressants			
SSRIs	5 (10.0)	61 (40.4)	4 (10.5)
SNRIs	-	8 (5.3)	-
TCAs	2 (4.0)	9 (6.0)	-
Other	-	17 (11.3)	-
Benzodiazepines	13 (26.0)	29 (19.2)	7 (18.4)

Data presented as n (%).

ECT = electroconvulsive therapy; MINI = Mini-International Neuropsychiatric Interview; SNRIs = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs = tricyclic antidepressants.

* Schizophrenia and other psychotic disorders.

Symptomatic, functional, and QoL outcomes

BPRS, CGI, and GAF

BPRS scores significantly improved during hospitalization, yielding means of 25.54 ± 11.37 at admission and 10.96 ± 8.11 at discharge ($p < 0.001$). An overall CGI mean score of 4.87 ± 1.17 at baseline indicated moderate illness severity. These mean scores improved to 3.7 ± 1.32 at discharge ($p < 0.001$), indicating mild severity. Patients also experienced significant mean improvements in functionality (GAF) from baseline to endpoint. GAF mean levels were 33.26 ± 13.75 at admission and 64.41 ± 13.80 at discharge ($p < 0.001$). The results of these variables for each diagnostic subgroup are shown in Table 3.

Table 3 Main diagnosis (MINI) at baseline and the respective clinical measures at admission and at discharge

	Depressive episode (n=117)			Manic/mixed episode (n=19)			Psychosis* (n=33)		
	Admission	Discharge	p-value [†]	Admission	Discharge	p-value	Admission	Discharge	p-value
BPRS	22.39±8.85	8.51±5.89	< 0.001	29.48±11.69	12.74±7.68	<0.001	32.33±14.30	17.30±10.91	< 0.001
CGI	4.31±0.92	3.43±1.15	< 0.001	5.96±0.84	3.84±1.65	<0.001	5.79±0.96	4.45±1.27	< 0.001
GAF	33.26±13.7	64.41±13.8	< 0.001	28.14±11.70	53.90±18.43	<0.001	26.11±10.81	47.71±19.08	< 0.001
HAM-D	24.14±6.98	7.83±5.32	< 0.001	22.81±5.52	8.38±6.38	<0.001	-	-	-
YMRS	-	-	-	22.74±10.28	4.16±4.07	<0.001	-	-	-
HAM-A	30.27±9.99	10.89±8.54	< 0.001	30.75±10.71	10.00±13.11	0.005	-	-	-

Data presented as mean ± standard deviation.

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression Scale; GAF = Global Assessment of Functioning; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; MINI = Mini-International Neuropsychiatric Interview; YMRS = Young Mania Rating Scale.

* Schizophrenia and other psychotic disorders.

[†] Student's *t* test; all p-values were statistically significant.

QoL (WHOQOL-Bref)

The WHOQOL-Bref was assessed in 171 patients upon admission and at discharge. All QoL domains improved significantly when the total patient sample and the depressive episode subgroup were considered. However, in the manic episode subgroup, only the psychological and social domains showed significant improvement, as also did the psychological and physical health domains in the psychosis subgroup (Table 4).

Table 4 WHOQOL-Bref assessments at admission and at discharge in the main diagnostic subgroups

WHOQOL-domains	Depressive episode (n=117)			Manic/mixed episode (n=23)			Psychosis* (n=33)		
	Admission	Discharge	p-value [†]	Admission	Discharge	p-value	Admission	Discharge	p-value
Physical health	42.97±14.4	53.58±13.2	<0.001	54.19±24.2	58.85±13.6	0.21	50.29±21.2	59.31±15.5	0.01
Psychological	38.53±15.3	51.26±16.7	<0.001	48.44±24.1	61.28±20.2	0.001	54.86±20.9	62.08±17.4	0.01
Social relationships	42.84±23.52	56.21±23.97	<0.001	46.01±26.58	57.97±20.18	0.03	49.35±29.90	59.11±24.54	0.06
Environmental	48.90±17.95	58.72±15.94	<0.001	49.24±21.12	56.77±14.75	0.11	54.30±19.41	58.25±13.34	0.18

Data presented as mean ± standard deviation.

WHOQOL-Bref, World Health Organization Quality of Life Instrument – Short Version.

* Schizophrenia and other psychotic disorders.

[†] Student's *t* test.

Specific symptomatic scales

HAM-D

Among patients with depression, the mean HAM-D scores improved from 23.40 ± 6.88 at admission to 7.06 ± 4.74 ($p < 0.001$) at discharge. At discharge, the response rate ($\geq 50\%$ decrease from the baseline total HAM-D score) was 82% and the remission rate ($\text{HAM-D} \leq 7$) was 52%.

YMRS

In patients with manic/mixed episodes, the mean YMRS scores were 23.71 ± 9.88 at admission and 4.62 ± 3.70 at discharge ($p < 0.001$). The response rate ($\geq 50\%$ decrease from the baseline total YMRS score) was 84% and the remission rate ($\text{YMRS} \leq 7$) was 81%.

HAM-A

Patients diagnosed with generalized anxiety disorder by MINI were further assessed using the HAM-A. A total of 67 patients were assessed; the mean scores were 30.28 ± 9.85 at admission and 10.55 ± 8.91 at discharge. A total HAM-A score response ($\geq 50\%$ reduction in total HAM-A score) was verified in 80% of the patients whereas remission ($\text{HAM-A} \leq 7$) was verified in 48% of the patients.

Remission (CGI)

In the analyzed sample, 47 (15.6%) patients achieved remission during their hospital stay ($\text{CGI} \leq 2$ upon discharge). After the univariate analysis, diagnosis (depressive episode, manic episode or schizophrenia) was included in the regression model as a possible predictor of remission, adjusted by CGI scores at admission. The estimates of the effects of the predictor variables calculated from the regression are summarized in Table 5. There was no evidence of multicollinearity. Patients with manic episodes (odds ratio = 4.03; 95% confidence interval [95%CI] 1.14-14.30; $p = 0.03$) were more likely to achieve remission in CGI scores when

compared with patients with depressive episodes.

Table 5 Logistic regression for prediction of remission* (CGI \leq 2 upon discharge) during inpatient treatment (n=163)

Independent variables [†]	B	SE	OR	95%CI for OR		p-value
				Lower	Upper	
Diagnosis, depressive episode	-	-	1.00	-	-	-
Diagnosis, schizophrenia	-0.40	0.81	0.66	0.13	3.32	0.62
Diagnosis, manic episode	1.01	0.64	4.03	1.14	14.30	0.03 [‡]
Constant	0.99	0.93	2.70	-	-	0.29

Adjusted for Clinical Global Impression Scale (CGI) scores at admission. $R^2 = 0.049$ (Hosmer & Lemeshow); 0.072 (Cox & Snell); 0.125 (Nagelkerke). χ^2 of the model: 12.16, $p = 0.007$.

95%CI = 95% confidence interval; OR = odds ratio; SE = standard error.

* Remission (CGI \leq 2 upon discharge) is the dependent variable, coded as 0 = no; 1 = yes (reference category).

[†] Diagnosis: 0 = depressive episode (reference category); 1 = schizophrenia; 2 = manic episode.

[‡] $p < 0.05$.

Discussion

Overall, the present study demonstrated that the intensity of SMI symptoms markedly decreased and that patients improved their function and QoL during the hospital stay. Moreover, patients with manic episodes, when compared with those with depressive episodes, were more likely to achieve CGI remission. To our knowledge, few studies performed in a general hospital setting in Brazil have assessed improvement of symptoms, functions, and QoL among acute SMI patients during hospitalization.

Despite debates on and policies against the use of inpatient therapy, this type of treatment modality in general hospitals, in addition to non-hospital integrated community care, is still a strong necessity.⁸ In Brazil, public mental health care focuses on CAPS, which should be the main referral centers for severe cases, thus avoiding ward admissions (psychiatric hospitals or psychiatric wards in general hospitals) whenever possible.¹¹ SMI patients usually require different levels of care depending on the intensity of symptoms, and available evidence supports the combination of community services and modern hospital care.²⁸ However, there has been a shortage of psychiatric beds in general hospitals in Brazil in recent years.¹¹

Many of the positive outcomes shown in the present study may result from the use of multiple strategies during inpatient treatment: optimized pharmacological treatment combined with a multidisciplinary approach, including psychotherapy and

sociotherapeutic strategies. Differently from what we initially thought, the use of clozapine and ECT was not a good predictor of clinical remission. ECT was used in approximately 30% of patients with mood disorders (unipolar and bipolar depression) while clozapine was given to 40% of psychotic patients. Thus, it is essential that we not underestimate the benefits of intensive care for acute episodes, which includes recreational therapy and implementation of appropriate physical exercise, sleep, and meal-time routines.

QoL assessment results in this study are consistent with those of previous investigations, which showed that symptom relief in several psychiatric disorders was associated with significant improvements in QoL. By contrast, Rubio et al.²⁹ showed that although the remission of several psychiatric disorders correlated with significant improvement, remission was generally not associated with full restoration of health-related QoL, even among those without comorbidities. Consequently, additional investigation is necessary to compare restoration of QoL with the treatment received by psychiatric inpatients and by the general population. Evidence suggests that QoL can be regarded as an independent outcome criterion unrelated to schizophrenia and bipolar disorder (especially mania) symptoms given that the extent of association is too small.³⁰ It is therefore necessary to confirm the validity of self-assessed instruments in psychotic patients. A literature review of studies on schizophrenic patients concluded that QoL is a valid and useful outcome criterion.³¹ Further studies should also estimate the contribution of depressive and anxious symptoms, as well as other variables, to the QoL of schizophrenic and manic patients. Moreover, the results obtained for mood disorders in the present study were similar to those previously reported in the literature. Previous studies on the relationship between QoL and depression have generally shown that QoL deficits in depressed patients are attributable to mood disorders and that their treatment is usually associated with improvements in QoL.³² Further studies are necessary for a more in-depth investigation of the contribution of clinical and sociodemographic variables to QoL in this population.

In our study, only one patient committed suicide, while eight had unsuccessful suicide attempts during their stay. Since this is a strictly supervised unit with highly well-trained personnel, those events should be considered indicators of the severity of mental disorders among inpatients.

Even though hospitalization was a little longer in the present study, our mean

length of stay is clinically comparable to studies that apparently provided similar inpatient treatment in Brazil. Mean LOS in previous studies were 27.1 ± 15.0 days³³ and 20.3 ± 16.6 days.¹³ Also, mean LOS according to data on Brazilian public inpatient treatment was 14 days for psychiatric wards in general hospitals,¹¹ compared to a median LOS of 15 days (95%CI 14-15) among manic inpatients treated in private facilities.³⁴ Moreover, in other countries, Masters et al.³⁵ had a mean LOS of 19.3 ± 21.2 days and Thompson et al.³⁶ reported a mean hospital stay of 35.4 ± 51.9 days. However, longer LOS is reported in the literature. Seemüller et al.¹⁵ reported a mean inpatient treatment duration of 53.6 ± 47.5 days while the MARS project had an average hospitalization time of 82.6 ± 60.2 days.¹⁶ We believe the prevalence of severe and resistant disorders contributed to the results observed in the present study.

Our results also confirm a high incidence of other clinical comorbidities in psychiatric patients. For example, the prevalence of HIV/AIDS was 10 times higher than in the general Brazilian population.³⁷ Conversely, the prevalence of hypertension was almost the same as in the general population.³⁸ The present results might indicate these chronic disorders are underdiagnosed, even in our tertiary care center.

Some limitations of our study should be acknowledged. First, since it is a naturalistic study of patients with acute episodes, our results might indicate a “return-to-the-mean” effect. However, the mental severity of our patient sample argues against this hypothesis. Second, we could not assure that patients who refused to participate had exactly the same profile as those who agreed to their inclusion in this study. Third, the naturalistic study design is associated with many treatment-related variables that could not be controlled for. On the other hand, this allows us to ensure that the treatment provided in our study is “true-to-life.” Lastly, our data show the acute results of an acute intervention. We did not evaluate if the improvements observed are stable over time, nor what should be done in terms of maintenance therapy.

SMI patients showed significant improvement of symptoms, function, and QoL during their stay in a general tertiary hospital. It is not possible to conclude whether the observed outcomes are related to inpatient treatment. However, psychiatric hospitalization allowed for a more intensive treatment and for the use of multiple strategies. Our data suggest that psychiatric inpatients can have marked

acute improvements during relatively short interventions (of approximately one month).

Acknowledgements

This research was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

References

1. Health NIoM. Towards a model for a comprehensive community-based mental health system. Washington: NIMH; 1987.
2. Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G, Bisoffi G, Tansella M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br J Psychiatry*. 2000;177:149-55.
3. 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;41:457-63.
4. Chang CK, Hayes RD, Broadbent M, Fernandes AC, Lee W, Hotopf M, et al. All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study. *BMC Psychiatry*. 2010;10:77.
5. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet*. 2007;370:859-77.
6. Sharfstein SS, Dickerson FB. Hospital psychiatry for the twenty-first century. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28:685-8.
7. Sharfstein SS. Goals of inpatient treatment for psychiatric disorders. *Annu Rev Med*. 2009;60:393-403.
8. Thornicroft G, Alem A, Antunes Dos Santos R, Barley E, Drake RE, Gregorio G, et al. WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. *World Psychiatry*. 2010;9:67-77.

9. de Jesus Mari J. (Mari). *Cienc Saude Colet*. 2011;16:4593-6.
10. Candiago RH, Saraiva Sda S, Goncalves V, Belmonte-de-Abreu P. Shortage and underutilization of psychiatric beds in southern Brazil: independent data of Brazilian mental health reform. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2011;46:425-9.
11. Mateus MD, Mari JJ, Delgado PG, Almeida-Filho N, Barrett T, Gerolin J, et al. The mental health system in Brazil: policies and future challenges. *Int J Ment Health Syst*. 2008;2:12.
12. Andreoli SB, Almeida-Filho N, Martin D, Mateus MD, Mari Jde J. Is psychiatric reform a strategy for reducing the mental health budget? The case of Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29:43-6.
13. Dalgalarondo P, Botega NJ, Banzato CE. Patients who benefit from psychiatric admission in the general hospital. *Rev Saude Publica*. 2003;37:629-34.
14. Spellmann I, Riedel M, Schennach R, Seemüller F, Obermeier M, Musil R, et al. One-year functional outcomes of naturalistically treated patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012;198:378-85.
15. Seemüller F, Riedel M, Obermeier M, Bauer M, Adli M, Kronmüller K, et al. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20:346-55.
16. Hennings JM, Owashi T, Binder EB, Horstmann S, Menke A, Kloiber S, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res*. 2009;43:215-29.
17. Tohen M, Vieta E, Gonzalez-Pinto A, Reed C, Lin D; European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Advisory Board. Baseline characteristics and outcomes in patients with first episode or multiple episodes of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:255-61.
18. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:22-33.
19. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41:237-48.

20. Guy W. Clinical global impressions. In: Guy W, editor. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revision ed. Rockville: U.S. Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976. p. 603.
21. 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;45:43-9.
22. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33:766-71.
23. Skevington SM. Advancing cross-cultural research on quality of life: observations drawn from the WHOQOL development. *World Health Organisation Quality of Life Assessment. Qual Life Res.* 2002;11:135-44.
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
25. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429-35.
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32:50-5.
27. Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT, Andersen HF, Stein DJ. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1428-34.
28. Thornicroft G, Tansella M. The balanced care model: the case for both hospital- and community-based mental healthcare. *Br J Psychiatry.* 2013;202:246-8.
29. Rubio JM, Olfson M, Villegas L, Perez-Fuentes G, Wang S, Blanco C. Quality of life following remission of mental disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:e445-50.
30. Priebe S, McCabe R, Junghan U, Kallert T, Ruggeri M, Slade M, et al. Association between symptoms and quality of life in patients with schizophrenia: a pooled analysis of changes over time. *Schizophr Res.* 2011;133:17-21.
31. Karow A, Wittmann L, Schöttle D, Schäfer I, Lambert M. The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia.

Dialogues Clin Neurosci. 2014;16:185-95.

32. Berlim MT, McGirr A, Fleck MP. Can sociodemographic and clinical variables predict the quality of life of outpatients with major depression? *Psychiatry Res.* 2008;160:364-71.

33. Moreschi HK, Pavan G, Godoy JA, Mondrzak R, Pacheco MA, Nogueira EL, et al. Factors related to positive and negative outcomes in psychiatric inpatients in a General Hospital Psychiatric Unit: a proposal for an outcomes index. *Arch Clin Psychiatry.* 2015;42:6-12.

34. Volpe FM, Tavares A, Correa H. Naturalistic evaluation of inpatient treatment of mania in a private Brazilian psychiatric hospital. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25:72-7.

35. Masters GA, Baldessarini RJ, Ongur D, Centorrino F. Factors associated with length of psychiatric hospitalization. *Compr Psychiatry.* 2014;55:681-7.

36. Thompson EE, Neighbors HW, Munday C, Trierweiler S. Length of stay, referral to aftercare, and rehospitalization among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 2003;54:1271-6.

37. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS. AIDS no Brasil (Barrett). Brasília: Ministério da Saúde. 2012 Dec [cited 2015 Sep 25]. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2010/36364/aids_no_brasil_2012_17137.pdf

38. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:1-51.

7.2 Artigo 2

Status: Submetido para publicação e em processo de revisão no periódico *Translational Psychiatry*, FI: 5.620.

ORIGINAL ARTICLE

Title: Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment in severe mental illness inpatients

Running Title:

Unspecific brain-derived neurotrophic factor increase during inpatient treatment

Authors:

Gabriela L. Nuernberg, MD¹

Bianca Aguiar, MsC²

Giovana Bristot²

Marcelo P. Fleck, PhD¹

Neusa S. Rocha, PhD¹

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

²Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondence: Gabriela Lotin Nuernberg,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Address: Av. Ramiro Barcellos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS,
Brazil.

Telephone: +555133598222

E-mail: gnuernberg@hcpa.edu.br

Abstract

Meta-analytical evidence suggests that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is altered in various psychiatric disorders. However, meta-analyses may be hampered by the heterogeneity of BDNF assays, lack of BDNF standard values, and heterogeneity among the populations included in the studies. To address these issues, our study aimed to test, in a “true-to-life” setting, the hypothesis that the serum BDNF level is nonspecifically reduced in acute severe mental illness (SMI) patients and increases during inpatient treatment. Consecutive samples of 236 inpatients with SMI and 100 healthy controls were recruited. SMI includes schizophrenia and severe mood disorders, and is characterized in the sample by the presence of at least two years of psychiatric treatment and disability. Generalized estimating equations were used to analyze BDNF serum levels at admission and upon discharge controlled by confounding factors. BDNF levels increased significantly between admission and discharge in SMI patients. BDNF levels showed significant reductions compared with controls both at admission and upon discharge. Additionally, BDNF levels showed no difference among SMI patient diagnostic subgroups (unipolar depression, bipolar depression, schizophrenia, and manic episode). The increase but non-restoration of BDNF levels, even with the general acute improvement of clinical scores, may reflect the progression of the disorder characteristically seen in these patients. BDNF levels could be considered as a marker for the presence of a nonspecific psychiatric disorder and possibly a transdiagnostic and nonspecific marker of disease activity.

Introduction

Severe mental illness (SMI) encompasses a wide range of psychiatric disorders, including schizophrenia and severe mood disorders¹. A suggested definition of SMI from the National Institute of Mental Health² is based on two criteria: 1. duration, characterized as involving “prolonged illness” and “long-term treatment”, operationalized as a ≥ 2 -year history of mental illness or treatment; and 2. disability, which includes dangerous or disturbing social behavior, moderate impairment in work and non-work activities, and mild impairment in basic needs.^{3, 4}

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is found throughout the brain and is involved in neurogenesis and neuroplasticity, having a potential role in the pathophysiology of many neuropsychiatric disorders.⁵ Several studies have assessed BDNF levels in various neuropsychiatric disorders (i.e., major depression^{6, 7}, bipolar disorder⁸, and schizophrenia^{9, 10}), and evidence suggests that BDNF levels are significantly decreased in these disorders. A meta-analysis found no differences in the decrease of peripheral BDNF levels among patients with mood disorders (major depression, bipolar depression, manic episode) and schizophrenia in acute states.¹¹ Additionally, decreased BDNF levels were observed in mood disorders during acute episodes when compared with those levels in euthymia/remission.¹¹ Because most studies have shown a decrease in BDNF^{9, 12} in schizophrenia, BDNF can be considered a schizophrenia biomarker, and may also have a role in the process of neuroprogression in other neuropsychiatric disorders¹³.

However, meta-analyses may be hampered by the heterogeneity of BDNF assays, lack of BDNF standard values, and heterogeneity among the

populations included in the studies. To address these issues, our study aimed to test, in a “true-to-life” setting, the hypothesis that the BDNF serum level nonspecifically decreases in acute SMI patients and increases during inpatient treatment. Until now, there have been few data available about BDNF levels in single samples of patients with different diagnoses, or in patients with Severe Mental Illness in acute clinical presentations.

The objectives of the present study were:

- To evaluate SMI patients’ BDNF levels at admission and upon discharge following inpatient treatment at a general hospital
- To compare BDNF levels among different SMI patient diagnostic subgroups (major depression, bipolar depression, manic episode, and schizophrenia)
- To compare BDNF levels in SMI patients at both admission and discharge with those of healthy controls

Materials and Methods

Patients were recruited in a general hospital, tertiary inpatient psychiatric unit (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil) and provided written informed consent. Patients aged 18 years or older admitted between June 2011 and Dec 2013 were invited to participate. Exclusion criteria included insufficient communication skills to participate in the interview or provide written informed consent, and those patients with a primary diagnosis of drug or alcohol dependence. The study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee

(GPPG-HCPA id: 100265).

Controls were recruited from a local blood donation center. The healthy control group comprised 100 volunteers who were screened for psychiatric disorders with the SRQ-20.¹⁴ Those included in the study were not using any psychiatric medication nor had any other general medical condition.

Upon admission to the inpatient unit, patients were screened for eligibility. Patients were included if they had the two SMI criteria of having any mental disorder, with global assessment of functioning (GAF) ≤ 50 (in the initial evaluation), and duration of previous services contact ≥ 2 years³. Within 72 h of hospitalization, the following clinical evaluations were undertaken: Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)¹⁵; Clinical Global Impression scale - Severity (CGI-S)¹⁶, a clinician-rated seven-point scale that measures disease severity; Brief Psychiatric Rating Scale¹⁷, to measure psychiatric symptoms such as depression, anxiety, hallucinations, and unusual behavior; (GAF)¹⁸ to measure symptomatology and functioning; Cumulative Illness Rating Scale to evaluate comorbidities¹⁹. Clinical and sociodemographic assessments were performed by trained psychiatrists and psychiatry residents. Blood samples were also obtained. Patients were also evaluated 72 h before discharge from the unit, and blood samples were also collected at this time.

BDNF assessments

Ten-milliliter samples of venous blood were collected into an anticoagulant-free vacuum tube between 1 and 5 p.m. Blood was then centrifuged at 4,000 g for 10 min and serum was collected and stored at

-80°C. Serum BDNF levels were measured by sandwich ELISA in accordance with the manufacturer's instructions (ChemiKine™ Brain Derived Neurotrophic Factor Sandwich ELISA Kit, Catalogue No. CYT306, Millipore, Billerica, MA, USA). Microtiter plates (96-well flat-bottom) were coated for 24 h at 4°C with the samples diluted 1:100 in sample diluent. The standard curve ranged from 7.8 to 500 pg/mL of BDNF. Plates were then washed four times with wash buffer and a biotinylated mouse anti-human BDNF monoclonal antibody (diluted 1:1,000 in sample diluent) was added, and incubated for 3 h. After washing, a second incubation was performed with streptavidin-horseradish peroxidase conjugate solution (diluted 1:1,000) for 1 h. These procedures were performed at room temperature. After addition of substrate and stop solution, the amount of BDNF was determined (absorbance set at 450 nm). The standard curve showed a direct relationship between optical density and BDNF concentration. The assay range of detection is 15 pg/mL to 1000 pg/mL. The manufacturer reports no significant crossreactivity with NGF, NT4/5 or NT3. Also, intra-assay and inter-assay coefficients of variation are + 3.7% (250 pg/ml) and + 8.5 % (250 pg/ml), respectively. Tests were not performed in duplicate and the investigator was not blinded to the group allocation during the experiment.

Statistical Analysis

All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 18 software for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The normality of the data distribution was examined by the Shapiro-Wilk test. Means were compared between groups using the Student's *t* test for

continuous variables, the Chi-square test for categorical variables or one-way analysis of variance when appropriate, followed by the Tukey post-hoc test when statistical significance was reached.

Generalized estimating equations (GEE) were used for longitudinal data analysis. GEE can be used in models with non-normally distributed errors and non-balanced data (i.e., when there are missing data)²⁰. In this study, two GEE were performed. The first analysis evaluated BDNF levels at admission and upon discharge in SMI patients controlled by diagnostic subgroup (major depression, bipolar depression, manic episode, and schizophrenia), age, sex, length of stay (LOS), and weight. The second analysis compared BDNF serum levels between SMI patients and controls at both timepoints. As there was only one time point assessment in the control group, BDNF values were repeated in the analysis. Age, sex, weight, and the presence of a severe systemic condition were also controlled. The parameters chosen for GEE were: identity link, robust estimator (covariance matrix), and unstructured working correlation matrix. P-values less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

The sample size was based on a previously published observational study²¹, whose subjects were recruited from the same site as ours. To detect a mean difference of 0.5, with an alpha level of 0.05 (two-tailed) and 80% power, 17 in each group (patients and controls) is the required sample size.

Hedges' g effect size (ES) was calculated based on differences between means.²² These controlled effect sizes were interpreted with Cohen's convention of small (0.2), medium (0.5), and large (0.8) effects.²³

Results

Sample characteristics

Sociodemographic and clinical characteristics and treatment profiles of the total SMI patient sample, its diagnostic subgroups, and controls are shown in Table 1. There were no significant differences between diagnostic patient subgroups in years of study, race, proportion of individuals with severe systemic disorders, smoking status, GAF at admission, or treatment with electroconvulsotherapy (ECT). However, there were significant differences between subgroups in mean age ($F=4.33$; $p=0.005$), sex proportion ($X^2: 25.40$; $p<0.001$), body mass index ($F=3.64$; $p=0.014$), number of previous psychiatric hospitalizations ($F: 6.36$; $p<0.001$), age of first episode ($F:21.95$; $p<0.001$), hospitalization length (LOS) ($F: 8.44$; $p=0.005$), and CGI-S and Brief Psychiatric Rating Scale scores ($F:5.30$; $p=0.012$ and $F:5.38$; $p=0.001$, respectively) (Tables 1 and 2). Depressed patients were older at their first episode, and had shorter LOS and significantly less previous psychiatric hospitalizations than other subgroups. Schizophrenic patients had a greater proportion of male individuals, a greater number of previous admissions, and higher CGI-S scores. Pharmacological treatment profiles also differed between groups and are shown in Table 1. The total SMI patient sample and all of the diagnostic subgroups showed significant clinical and functional improvement during the inpatient treatment (Table 2). CGI-S mean difference scores between admission and discharge were 1.8 (t-test: 16.4; $p<0.001$), and showed a large ES (ES: 1.72; 95% confidence interval [CI]: 1.5, 1.95). For 74 SMI patients (31.3%), BDNF data at discharge were missing.

When comparing the healthy controls and the SMI patients sample set (Table 1), the control group was found to be younger ($F: 17.07; p < 0.001$), and had a smaller proportion of female individuals ($X^2 = 8.4; p = 0.004$).

Table 1. Total sample sociodemographic, clinical and treatment characteristics (controls, severe mental illness patients and subgroups divided by diagnosis)

Variables	SMI n=236	Controls n=100	F/ X^2 (2)	p	Severe Mental Illness (SMI) ¹				F/ X^2 (2)	p	Post Hoc
					Major Depression n=110	Bipolar Depression n= 21	Mania n=43	Schizophrenia n=62			
Sex, F	134(56.7)	44	8.4	0.004	74(67.2)	14(66.6)	27(62.7)	19(30.6)	25.40	<0.001	(Ma=Bd=Md)>Sz ³
Age, years	44.8(14.1)	33.6(10.9)	17.0	<0.001	47.8(13.6)	49.3(11.8)	42.0(17.1)	40.9(12.0)	4.33	0.005	(Md>Sz)=Ma=Bd
Years of Study	9.7(4.5)	12.3(3.8)	13.9	<0.001	10.0(4.6)	10.3(4.5)	10.7(4.4)	8.9(4.5)	1.96	0.143	-
Race, white	204(86.4)	83	0.66	0.414	68(80.0)	20(95.2)	36(80.0)	58(87.9)	-	0.286	-
BMI ⁴	27.1(5.6)	26.3(3.3)	3.1	0.116	26.7(5.3)	31.0(6.3)	26.8(6.1)	26.6(5.3)	3.64	0.014	Bd>(Md=Sz=Ma)
Systemic disorder, yes	17(7.2)	-	-	-	11(12.4)	0	2(4.7)	4(6.5)	5.03	0.169	-
Smokers, yes	62(26.2)	18	2.2	0.104	25(34.2)	8(44.4)	14(36.8)	15(27.7)	1.94	0.583	-
Previous admissions, n	4.3(4.2)	-	-	-	2.64(3.7)	3.2(3.8)	4.3(4.2)	7.3(10.9)	6.36	<0.001	(Sz=Ma=Bd)>Md
Age of onset	29.4(13.3)	-	-	-	34.2(13.6)	33.3(10.8)	26.4(14.7)	23.3(9.4)	21.95	<0.001	(M=Sz)<(Md=Bd)
LOS ⁵ , days	30.8(21.4)	-	-	-	25.3(11.6)	30.9(15.4)	32.0(21.5)	37.7(30.3)	8.44	0.005	(Ma=Bd=Sz)>Md
Treatment options during inpatient stay											
<i>Antidepressants, yes</i>											
Admission	78(33.5)	-	-	-	53(48.2)	6(28.6)	9(20.9)	10(16.1)	22.45	<0.001	Md=Bd>(Sz=Ma)
Discharge	89(37.7)	-	-	-	77(71.3)	11(52.4)	6(14.0)	6(9.7)	79.04	<0.001	(Md=BD)>(Sz=Ma)
<i>Mood Stabilizers, yes</i>											
Admission	80(33.8)	-	-	-	36(32.7)	9(42.9)	18(41.9)	17(27.4)	3.19	0.362	-
Discharge	79(33.9)	-	-	-	32(31.4)	14(66.7)	33(76.7)	16(25.8)	38.03	<0.001	(Ma=Bd)>(Md=Sz)
<i>Antipsychotics, yes</i>											
Admission	141(59.7)	-	-	-	59(53.6)	13(61.9)	26(60.5)	43(69.4)	4.13	0.247	-
Discharge	199(84.3)	-	-	-	82(74.5)	17(81.0)	39(90.7)	61(98.4)	17.09	0.001	(Sz=Ma)>(Md=Bd)
ECT ⁶	68(28.8)	-	-	-	28(31.8)	10(47.6)	8(18.6)	18(29.0)	5.93	0.115	-

Values are show as mean(SD) or n (%).

¹SMI, severe mental illness; ²F/ X^2 , F statistics value/Chi-square statistics value; ³Md, Major depression; BD, Bipolar depression; Ma, Mania; Sz, Schizophrenia;

⁴ BMI, body mass index; ⁵ LOS, Length of stay; ⁶ECT, electroconvulsotherapy.

Table 2. Functional and clinical variables in admission and upon discharge

Variables	Severe Mental Illness (SMI) ¹					F ⁽²⁾	p	Post Hoc
	SMI n=236	Major Depression n=110	Bipolar Depression n= 21	Mania n=43	Schizophrenia n=62			
GAF ³								
Admission	34.1(14.6)	34.5(15.2)	40.0(13.3)	34.7(15.0)	31.2(13.6)	1.98	0.118	-
Discharge	60.2(16.7)	66.4(12.8)	56.0(19.2)	60.2(18.1)	52.9(16.7)	5.15	0.002	Sz<(D=Bd=Ma) ⁴
BPRS ⁵								
Admission	23.9(10.8)	21.3(9.8)	20.3(7.4)	26.5(11.2)	27.5(11.7)	5.38	0.001	(Md=Bd=Ma)<Sz
Discharge	9.6(7.3)	7.8(5.6)	11.1(8.3)	7.7(6.1)	12.9(8.4)	5.48	0.001	(Md=Bd=Ma)<Sz
CGI-5 ⁶ score								
Admission	5.3(0.97)	5.1(1.00)	5.1(0.8)	5.5(0.87)	5.5(0.95)	5.30	0.012	(Ma=Bd=Md)<Sz
Discharge	3.4(1.23)	3.0(0.94)	3.4(1.14)	3.3(1.52)	4.1(1.15)	6.55	<0.001	(Md=Bd=Ma)<Sz

Legend: ¹SMI, severe mental illness; ²F, F statistics value; ³GAF, Global Assessment of Functioning; ⁴Md, Major depression; BD, Bipolar depression; Ma, Mania; Sz, Schizophrenia; ⁵BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; ⁶CGI-S, Clinical Global Impression Severity Scale.

Table 3. Serum BDNF in admission and upon discharge among diagnostic subgroups

Severe Mental Illness (SMI) subgroup	BDNF, pg/ml		Wald χ^2 ⁽¹⁾	p	ES ⁽²⁾	p
	Admission	Discharge				
Major Depression	48.1(24.5)	51.3(22.6)	0.887	0.357	0.13	0.418
Bipolar Depression	45.4(17.7)	48.4(20.0)	0.382	0.536	0.16	0.592
Mania	42.5(20.7)	53.1(25.1)	3.464	0.063	0.44	0.084
Schizophrenia	46.5(21.8)	49.1(19.0)	0.641	0.423	0.12	0.544

¹Wald χ^2 , Wald Chi-Square; ²ES, effect size.

BDNF Levels

Mean BDNF levels increased significantly during the inpatient treatment when SMI patients were analyzed altogether (Figure 1a). However, the effect size of the difference between admission and discharge was small (ES: -0.22; 95% CI: -0.43, 0.00). BDNF levels showed significant reductions compared with controls both at admission and upon discharge (Figure 1a). These reductions indicate large to moderate effect sizes (ES: -0.80; 95% CI: -1.05, -0.56 and ES: -0.55; 95% CI: -0.81, -0.29; respectively). Age, sex,

weight, and the presence of a severe general medical condition (in SMI patients) did not significantly correlate with BDNF levels.

Additionally, BDNF levels were not significantly different between SMI patients from different diagnostic subgroups at both time points of the treatment (Figure 1b). Estimated serum BDNF means (SD) at admission and upon discharge were 48.1(24.5) and 51.3(22.6) in major depression; 45.4(17.7) and 48.4(20.0) in bipolar depression; 42.5(20.7) and 53.1(25.1) in manic episode; and 46.5(21.8) and 49.1(19.0) in schizophrenia (Table 3). Age, sex, weight and LOS were not statistically significantly correlated with BDNF levels in the GEE model.

Pharmacological interventions were not included in the analysis because the sample was composed predominantly of patients with combinations of multiple treatments. Furthermore, the use of mood stabilizers and antipsychotics showed correlation, indicating collinearity. Treatment with ECT during the hospitalization was evaluated in the first GEE analysis. However, ECT did not significantly correlate with BDNF levels and was not included in the model.

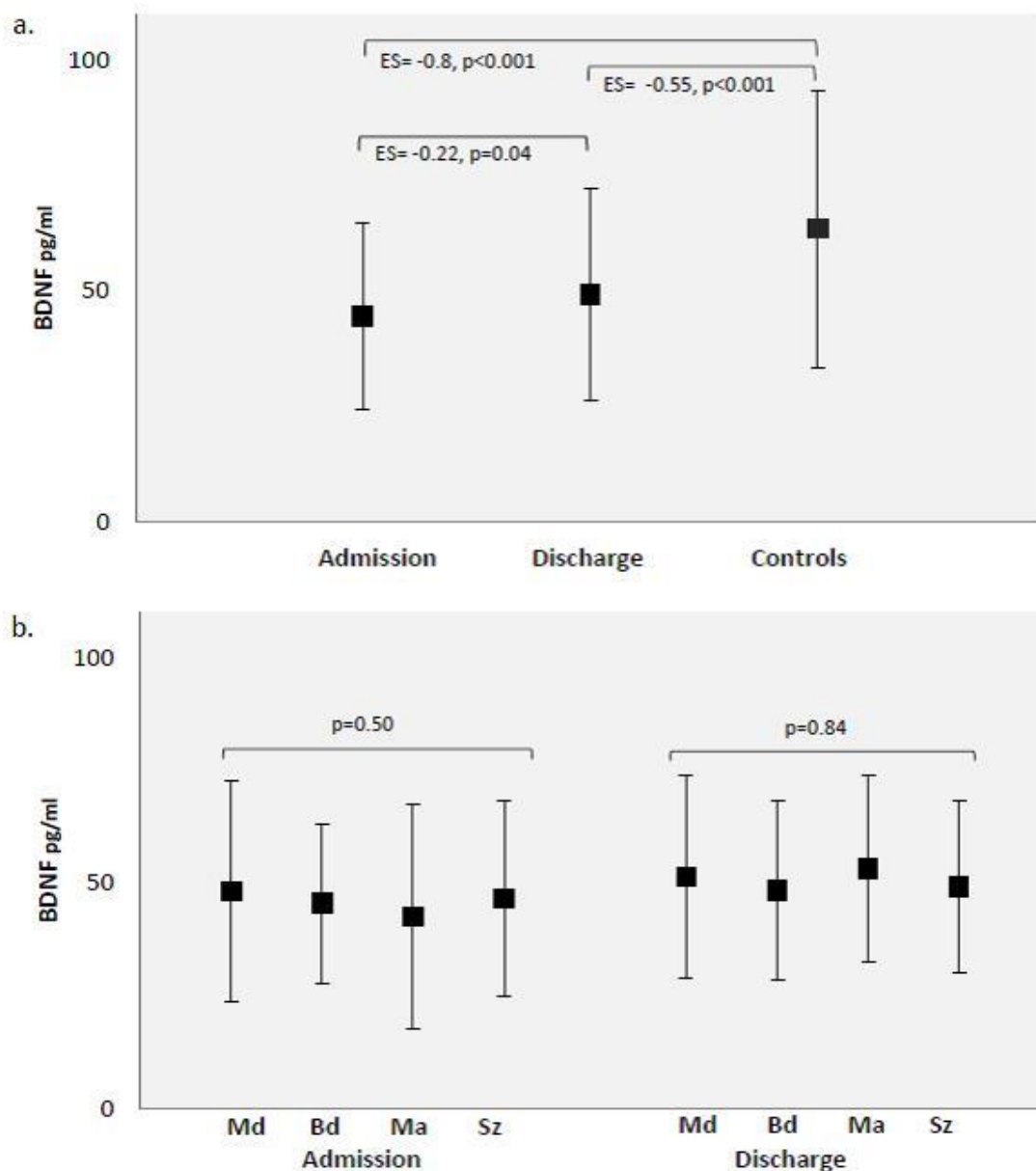


Figure 1. Mean BDNF serum levels in (a.) SMI patient total sample in admission and upon discharge and in healthy controls and (b.) in SMI patients subdivided by diagnosis in admission and upon discharge.

(a.) In admission time point, SMI patients' BDNF serum level has a large difference when compared to controls (ES: -0.80; 95% CI: -1.05, -0.56). It increases during the inpatient treatment and remains moderately reduced at discharge when compared to controls (ES: -0.55; 95% CI: -0.81, -0.29).

(b.) BDNF levels among diagnoses are similar in both moments of the treatment.

Md, major depression; Bd, bipolar depression; Ma, manic episode; Sz, schizophrenia; ES, effect size.

Discussion

The three main findings of this study are: 1.) SMI patient serum BDNF levels significantly increase during inpatient treatment and increased levels are associated with clinical improvement; 2.) Estimated mean BDNF levels show no difference among SMI patients with major depression, bipolar depression, manic episode, and schizophrenia; and 3.) BDNF levels persist at a lower level compared with controls even with the general improvement of clinical scores during the inpatient treatment.

In this naturalistic study, we are the first to replicate in single samples obtained from 336 individuals (236 SMI patients in an inpatient setting and 100 controls) the findings of one previous meta-analysis¹¹, which showed that peripheral BDNF levels were equally reduced in acute presentations among different diagnoses. Furthermore, our results indicate a similar reduction in BDNF levels in acute presentations.

Other meta-analyses of studies of individual disorders have shown significantly reduced peripheral BDNF levels in major psychiatric disorders. A meta-analysis of BDNF levels in major depression showed that BDNF levels were substantially lower when comparing healthy controls with antidepressant-treated depressed patients.⁶ Similarly, serum BDNF levels were significantly lower than in healthy controls in other studies that assessed BDNF levels in depressive episodes.⁶ Furthermore, another meta-analysis that studied manic episodes showed that BDNF levels in manic patients were significantly lower than in controls.⁸ Additionally, in schizophrenia, a meta-analysis showed that peripheral serum and plasma BDNF levels are moderately reduced when compared with controls.⁹

Nevertheless, the increase in BDNF levels during treatment is not so pronounced in our total sample. The lack of change in BDNF subgroups was probably due to BDNF unspecificity among different diagnoses and sample size effects. BDNF levels increase but the non-restoration may reflect the characteristic disorder progression observed in SMI patients²⁴. These findings support the suggested role of BDNF in neuroprogression, a phenomenon whereby the central nervous system pathologically reorganizes during the course of a severe mental illness.^{25, 26} The SMI concept brings about a link with disease-staging models, where the SMI patients show a middle-to-late stage of an underlying disease process. In these stages, patients usually have a poor outcome, with heavy medical comorbidity, treatment-refractory symptoms and severely impaired functioning.²⁴ Thus, SMI patients represent an end stage or final phenotype of the psychiatric disorders.

Further studies are necessary to determine BDNF levels over time. The SMI definition is based on the disorder duration, i.e., contact with services for 2 years or more. Interestingly, a 2-year longitudinal study showed a more profound decrease in serum BDNF levels in patients with persistent and remitted depression than in non-depressed controls.²⁷

The limitations of our findings should be addressed. First, there were differences in some variables between controls and SMI patients. However, these variables showed no significant contribution to the analysis. Second, some data were missing, and this is why GEE were chosen. Third, BDNF was measured within a short interval of time and we could not assure the stability of the changes. Fourth, correlations between baseline and follow-up BDNF levels were low, indicating a high between-subjects variability of change in

serum BDNF over time. Unfortunately, the poor reproducibility of BDNF measures has to date prevented its validation for clinical purposes.²⁸ Last, pharmacological treatments were not included in the analysis since most patients used multiple combinations of different pharmacological interventions. Furthermore, recent evidence shows that medication use does not affect BDNF serum levels as much as initially thought⁹.

Conclusion

The similar reduction observed in BDNF levels among SMI patients with different diagnoses and the significant increase but non-restoration during inpatient treatment indicate that BDNF serum levels could be considered a marker for the presence of an unspecific psychiatric disorder and possibly a transdiagnostic and unspecific marker of disease activity.

Acknowledgements

This research was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

References

1. Johnson DL. Overview of severe mental illness. *Clin Psychol Rev* 1997; **17**(3): 247-257.
2. Health NIoM. Towards a model for a comprehensive community-based mental health system. NIMH: Washington, DC, 1987.
3. 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; **41**(6): 457-463.
4. Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G, Bisoffi G, Tansella M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br J Psychiatry* 2000; **177**: 149-155.
5. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2011; **10**(3): 209-219.
6. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* 2014; **19**(7): 791-800.

7. Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, de Souza LH, Remy L, Ceresér KM *et al.* Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatr Q* 2013; **84**(4): 485-497.
8. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G *et al.* Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2011; **45**(8): 995-1004.
9. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, Molendijk ML, Gonzalez-Pinto A, Turck CW *et al.* Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry* 2014.
10. Song X, Quan M, Lv L, Li X, Pang L, Kennedy D *et al.* Decreased cortical thickness in drug naive first episode schizophrenia: In relation to serum levels of BDNF. *J Psychiatr Res* 2015; **60**: 22-28.
11. Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Goncalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol Psychiatry*, vol. 19: England, 2014, pp 750-751.

12. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2011; **16**(9): 960-972.
13. Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong AH, Daskalakis ZJ. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2012; **46**(1): 1-11.
14. Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. *Br J Psychiatry* 1986; **148**: 23-26.
15. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E *et al*. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; **59 Suppl 20**: 22-33;quiz 34-57.
16. Guy W. Clinical global impressions. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revision edn. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs: Rockville, Md, US, 1976, p 603.

17. Elkis H, Romano F. Translation and adpatation of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr* 1996; **45**(1): 43-49.
18. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; **33**(6): 766-771.
19. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH *et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992; **41**(3): 237-248.
20. Brown H. *Applied Mixed Models in Medicine Statistics*. 2nd edn. John Wiley & Sons: England, 2006.
21. de Oliveira GS, Cereser KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L *et al.* Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2009; **43**(14): 1171-1174.
22. Hedges L, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. Academic Press: New York, 1985.

23. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, vol. 2. Erlbaum: Hillsdale (NJ), 1988.
24. Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E *et al.* Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013; **202**(4): 243-245.
25. Lin A, Reniers RL, Wood SJ. Clinical staging in severe mental disorder: evidence from neurocognition and neuroimaging. *Br J Psychiatry Suppl* 2013; **54**: s11-17.
26. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; **59**(12): 1116-1127.
27. Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, Penninx BW, Prickaerts J, Elzinga BM *et al.* Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol Psychiatry* 2015; **20**(5): 602-608.
28. Polacchini A, Metelli G, Francavilla R, Baj G, Florean M, Mascaretti LG *et al.* A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. *Sci Rep* 2015; **5**: 17989.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No primeiro artigo da presente tese, pode-se concluir que a hospitalização psiquiátrica em UIPHG é alternativa importante no tratamento de quadros agudos de pacientes com SMI. Observou-se melhora significativa durante a internação em UIPHG em relação a desfechos clínicos, funcionais e de qualidade de vida. Esta melhora ocorreu em todos os diagnósticos principais que pertencem ao conceito de SMI. Dentro da amostra total de SMI, os pacientes com episódio maníaco apresentaram maior chance de atingir remissão dos sintomas em relação aos pacientes com episódio depressivo. A partir da revisão de literatura, confirmam-se aspectos já levantados pela literatura em relação a países LAMIC: há reduzido número de estudos com avaliação desta intervenção no Brasil. Estudos comparando as modalidades de tratamento disponíveis são necessários para comprovar e avaliar a eficácia do tratamento de internação na UIPHG no Brasil. Também são necessários estudos para avaliação destes desfechos em longo prazo, uma vez que não se pode garantir a estabilidade da melhora.

Acompanhando estes desfechos positivos evidenciados na prática diária, a avaliação dos níveis séricos de BDNF nos pacientes com SMI mostrou redução em relação aos níveis verificados pelos controles. Os valores do BDNF também evidenciaram aumento quando se comparou os valores na admissão e antes da alta hospitalar. A diferença foi pequena, mas estatisticamente significativa. Uma das hipóteses para esta pequena diferença pode ser compreendida levando-se em consideração os conceitos de SMI e de neuroprogressão, uma vez que a população do estudo apresenta quadros crônicos e graves, com prejuízos bem estabelecidos. No entanto, não se pode deixar de observar que o intervalo médio entre as dosagens foi relativamente curto (aproximadamente 30 dias), e não houve avaliações posteriores. Provavelmente o achado mais importante deste estudo foi verificar, em amostra única de pacientes com SMI, a inespecificidade da redução do BDNF sérico independentemente do seu grupo diagnóstico. Esta evidência já havia sido levantada por metanálise em 2014, mas até o momento da condução deste trabalho não havia estudos em amostra única que confirmassem esta hipótese.

Realizando-se uma sobreposição dos resultados dos dois artigos, o presente trabalho permite concluir que a inespecificidade do BDNF em relação aos diferentes subgrupos diagnósticos comprova as semelhanças entre os pacientes com SMI em

mais um parâmetro - o biológico. Esta semelhança já foi evidenciada previamente em relação aos prejuízos funcional e cognitivo. Um exemplo de aplicação prática deste achado é contribuir para a operacionalização do conceito de SMI que utiliza apenas os critérios de incapacidade e tempo de doença.

Portanto, os resultados apresentados por esta tese confirmam e vem ao encontro a dados já publicados em literatura, tanto na avaliação de desfechos clínicos e de BDNF nos pacientes com SMI. Estes resultados apontam que a internação em UIPHG, uma está associada a desfechos positivos no tratamento agudo da SMI. A avaliação dos níveis séricos do BDNF, bem como a resposta a tratamento, contribui para demonstrar que há uma redução em seus níveis nos transtornos psiquiátricos principais durante o quadro agudo e modificação com o tratamento, sugerindo seu papel como marcador inespecífico nos transtornos mentais.

9 REFERÊNCIAS

ANDREOLI, S. B. et al. Is psychiatric reform a strategy for reducing the mental health budget? The case of Brazil. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 29, n. 1, p. 43-6, Mar 2007. ISSN 1516-4446. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435928> >.

BACHRACH, L. L. A conceptual approach to deinstitutionalization. **Hosp Community Psychiatry**, v. 29, n. 9, p. 573-8, Sep 1978. ISSN 0022-1597 (Print) 0022-1597.

_____. Defining chronic mental illness: a concept paper. **Hosp Community Psychiatry**, v. 39, n. 4, p. 383-8, Apr 1988. ISSN 0022-1597. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3371905> >.

BARRETT, T. F. Manic defenses against loneliness in adolescence. **Psychoanal Study Child**, v. 63, p. 111-36, 2008. ISSN 0079-7308 (Print) 0079-7308.

BARROS, R. E. et al. Short admission in an emergency psychiatry unit can prevent prolonged lengths of stay in a psychiatric institution. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 32, n. 2, p. 145-51, Jun 2010. ISSN 1516-4446 (Print) 1516-4446.

BOTEGA, N. J. **Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência**. Porto Alegre, RS: Artmed, 2002.

BROWN, H. **Applied Mixed Models in Medicine Statistics**. 2nd. England: John Wiley & Sons, 2006.

BUS, B. A. et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 2, p. 228-39, Feb 2011. ISSN 0306-4530.

_____. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. **Mol Psychiatry**, v. 20, n. 5, p. 602-8, May 2015. ISSN 1359-4184.

CANDIAGO, R. H. et al. Shortage and underutilization of psychiatric beds in southern Brazil: independent data of Brazilian mental health reform. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 46, n. 5, p. 425-9, May 2011. ISSN 0933-7954.

CASPI, A. et al. The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? **Clin Psychol Sci**, v. 2, n. 2, p. 119-137, Mar 2014. ISSN 2167-7026. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25360393> >.

CENTER FOR MENTAL HEALTH SERVICES (U.S.); UNITED STATES. SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION. Mental health, United States. **DHHS publication no (SMA)**, Rockville, Md., p. v. digital, PDF files., 1996. Available at: < <http://purl.access.gpo.gov/GPO/LPS24728> >. Available at: < <http://permanent.access.gpo.gov/lps24728/> >.

CHANG, C. K. et al. All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study. **BMC Psychiatry**, v. 10, p. 77, 2010. ISSN 1471-244X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920287> >.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. Hillsdale (NJ): Erlbaum, 1988.

DALGALARRONDO, P.; BOTEAGA, N. J.; BANZATO, C. E. [Patients who benefit from psychiatric admission in the general hospital]. **Rev Saude Publica**, v. 37, n. 5, p. 629-34, Oct 2003. ISSN 0034-8910 (Print) 0034-8910.

DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biol Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1116-27, Jun 15 2006. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

ELKIS, H.; ROMANO, F. Translation and adaptation of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). **J Bras Psiquiatr**, v. 45, n. 1, p. 43-49, 1996.

ENDICOTT, J. et al. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. **Arch Gen Psychiatry**, v. 33, n. 6, p. 766-71, Jun 1976. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990x.

ESQUIROL, E.; HUNT, E. K. U. H. B. G. C. B. B. I. H. S. O. A. **Mental Maladies; a Treatise on Insanity**. Lea and Blanchard, 1845.

FAVALLI, G. et al. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. **J Psychiatr Res**, v. 46, n. 1, p. 1-11, Jan 2012. ISSN 0022-3956.

FERNANDES, B. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): a pilot study in drug resistant depressed patients. **Neurosci Lett**, v. 453, n. 3, p. 195-8, Apr 2009. ISSN 1872-7972. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429034> >.

FERNANDES, B. S. et al. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. In: (Ed.). **Mol Psychiatry**. England, v.19, 2014. p.750-1. ISBN 1476-5578 (Electronic) 1359-4184 (Linking).

_____. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. **J Psychiatr Res**, v. 45, n. 8, p. 995-1004, Aug 2011. ISSN 1879-1379. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550050> >.

_____. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. **Mol Psychiatry**, Sep 30 2014. ISSN 1359-4184.

FOCAULT, M. **O Nascimento da Clínica**. Rio de Janeiro: Editora Forense-Universitária, 1963. 231.

GOLDMAN, H. H.; GATTOZZI, A. A.; TAUBE, C. A. Defining and counting the chronically mentally ill. **Hosp Community Psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 21-7, Jan 1981. ISSN 0022-1597. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7461614> >.

GREEN, M. J. et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. **Mol Psychiatry**, v. 16, n. 9, p. 960-72, Sep 2011. ISSN 1359-4184.

GUY, W. **Clinical global impressions. ECDEU assessment manual for psychopharmacology**. Rockville, Md, US: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health

Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs: 603 p. 1976.

HALLAK, J. E. et al. Diagnostic profile of inpatients as a determinant of length of stay in a general hospital psychiatric unit. **Braz J Med Biol Res**, v. 36, n. 9, p. 1233-40, Sep 2003. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879x.

HASIN, D.; KILCOYNE, B. Comorbidity of psychiatric and substance use disorders in the United States: current issues and findings from the NESARC. **Curr Opin Psychiatry**, v. 25, n. 3, p. 165-71, May 2012. ISSN 0951-7367.

HEALTH, N. I. O. M. **Towards a model for a comprehensive community-based mental health system**. Washington, DC: NIMH 1987.

HEALTH, P. S. C. O. M. **Report to the President from the President's Commission on Mental Health**. Washington, DC: : U.S. Government Printing Office. 1 1978.

HEDGES, L.; OLKIN, I. **Statistical methods for meta-analysis**. New York: Academic Press, 1985.

HENNINGS, J. M. et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. **J Psychiatr Res**, v. 43, n. 3, p. 215-29, Jan 2009. ISSN 0022-3956. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18586274> >.

JOHNSON, D. L. Overview of severe mental illness. **Clin Psychol Rev**, v. 17, n. 3, p. 247-57, 1997. ISSN 0272-7358. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9160175> >.

KAREGE, F.; SCHWALD, M.; CISSE, M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. **Neurosci Lett**, v. 328, n. 3, p. 261-4, Aug 16 2002. ISSN 0304-3940 (Print) 0304-3940.

LIN, A.; RENIERS, R. L.; WOOD, S. J. Clinical staging in severe mental disorder: evidence from neurocognition and neuroimaging. **Br J Psychiatry Suppl**, v. 54, p.

s11-7, Jan 2013. ISSN 0960-5371. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288495>>.

LÓPEZ-IBOR, J. J. et al. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2002. ISBN 9780471496564.

MARI, J. D. J. **A Review of Brazilian Psychiatric Reform**: *Ciência & Saúde Coletiva*. 16: 4593-4602 p. 2011.

MARI, J. J.; WILLIAMS, P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. **Br J Psychiatry**, v. 148, p. 23-6, Jan 1986. ISSN 0007-1250. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3955316>>.

MARWAHA, S.; JOHNSON, S. Schizophrenia and employment - a review. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 39, n. 5, p. 337-49, May 2004. ISSN 0933-7954 (Print) 0933-7954.

MATEUS, M. D. et al. The mental health system in Brazil: Policies and future challenges. **Int J Ment Health Syst**, v. 2, n. 1, p. 12, 2008. ISSN 1752-4458.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Med**, v. 3, n. 11, p. e442, Nov 2006. ISSN 1549-1676 (Electronic). Available at: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17132052>.

MCHUGO, G. J. et al. A 10-year study of steady employment and non-vocational outcomes among people with serious mental illness and co-occurring substance use disorders. **Schizophr Res**, v. 138, n. 2-3, p. 233-9, Jul 2012.

MILLER, M. D. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. **Psychiatry Res**, v. 41, n. 3, p. 237-48, Mar 1992. ISSN 0165-1781. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1594710>>.

MOFFITT, T. E. et al. Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. **Arch**

Gen Psychiatry, v. 64, n. 6, p. 651-60, Jun 2007. ISSN 0003-990X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548747> >.

MOLENDIJK, M. L. et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). **Mol Psychiatry**, v. 19, n. 7, p. 791-800, Jul 2014. ISSN 1359-4184.

MORESCHI, H. K. et al. Factors related to positive and negative outcomes in psychiatric inpatients in a General Hospital Psychiatric Unit: a proposal for an outcomes index. **Arch Clin Psychiatry**, v. 42, n. 1, p. 6-12, 2015.

MUNKHOLM, K.; VINBERG, M.; KESSING, L. V. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Mol Psychiatry**, Jul 2015. ISSN 1476-5578. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194180> >.

NAGAHARA, A. H.; TUSZYNSKI, M. H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. **Nat Rev Drug Discov**, v. 10, n. 3, p. 209-19, Mar 2011. ISSN 1474-1776.

PAN, W. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 12, p. 1553-61, Dec 1998. ISSN 0028-3908 (Print) 0028-3908.

PARABIAGHI, A. et al. Severe and persistent mental illness: a useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 41, n. 6, p. 457-63, Jun 2006. ISSN 0933-7954 (Print) 0933-7954 (Linking).

PICCINNI, A. et al. Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during mixed episodes of bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 171, p. 167-70, Jan 2015. ISSN 1573-2517. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25305432> >.

POLACCHINI, A. et al. A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. **Sci Rep**, v. 5, p. 17989, 2015. ISSN 2045-2322. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656852> >.

POLYAKOVA, M. et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 174, p. 432-40, Mar 2015. ISSN 1573-2517. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25553404> >.

PRINCE, M. et al. No health without mental health. **Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 859-77, Sep 8 2007. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Available at: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17804063 >.

RUGGERI, M. et al. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. **Br J Psychiatry**, v. 177, p. 149-55, Aug 2000. ISSN 0007-1250 (Print) 0007-1250 (Linking).

RÖSSLER, W. Psychiatric rehabilitation today: an overview. **World Psychiatry**, v. 5, n. 3, p. 151-7, Oct 2006. ISSN 1723-8617. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17139342> >.

SCHINNAR, A. P. et al. An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. **Am J Psychiatry**, v. 147, n. 12, p. 1602-8, Dec 1990. ISSN 0002-953X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2244636> >.

SCHNEIDER, K. U. H. B. G. C. B. B. I. O. **Clinical Psychopathology**. Grune & Stratton, 1959.

SCOTT, J. et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. **Br J Psychiatry**, v. 202, n. 4, p. 243-5, Apr 2013. ISSN 1472-1465. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23549937> >.

SEEMÜLLER, F. et al. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 20, n. 5, p. 346-55, May 2010. ISSN 1873-7862. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097046> >.

SHARFSTEIN, S. S. Goals of inpatient treatment for psychiatric disorders. **Annu Rev Med**, v. 60, p. 393-403, 2009. ISSN 1545-326X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18729730> >.

SHARFSTEIN, S. S.; DICKERSON, F. B. Hospital psychiatry for the twenty-first century. **Health Aff (Millwood)**, v. 28, n. 3, p. 685-8, May-Jun 2009. ISSN 0278-2715.

SHEEHAN, D. V. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry**, v. 59 Suppl 20, p. 22-33;quiz 34-57, 1998. ISSN 0160-6689 (Print) 0160-6689.

SONG, X. et al. Decreased cortical thickness in drug naive first episode schizophrenia: In relation to serum levels of BDNF. **J Psychiatr Res**, v. 60, p. 22-8, Jan 2015. ISSN 0022-3956.

SPELLMANN, I. et al. One-year functional outcomes of naturalistically treated patients with schizophrenia. **Psychiatry Res**, v. 198, n. 3, p. 378-85, Aug 2012. ISSN 1872-7123. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421065> >.

STORDAL, K. I. et al. General psychopathology is more important for executive functioning than diagnosis. **Acta Psychiatr Scand**, v. 111, n. 1, p. 22-8, Jan 2005. ISSN 0001-690X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636590> >.

TECHE, S. P. et al. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. **Psychiatr Q**, v. 84, n. 4, p. 485-97, Dec 2013. ISSN 1573-6709. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23564563> >.

THORNICROFT, G. et al. WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. **World Psychiatry**, v. 9, n. 2, p. 67-77, Jun 2010. ISSN 1723-8617 (Print) 1723-8617.

TOHEN, M. et al. Baseline characteristics and outcomes in patients with first episode or multiple episodes of acute mania. **J Clin Psychiatry**, v. 71, n. 3, p. 255-61, Mar 2010. ISSN 1555-2101 (Electronic) 0160-6689 (Linking).

WALKER, E. R.; MCGEE, R. E.; DRUSS, B. G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 4, p. 334-41, Apr 2015. ISSN 2168-622x.

ZOLADZ, J. A. et al. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. **J Physiol Pharmacol**, v. 59 Suppl 7, p. 119-32, Dec 2008. ISSN 0867-5910.

ANEXOS

Anexo A - Artigos publicados em coautoria durante o período do doutorado

Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, de Souza LH, Remy L, Ceresér KM, et al. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatr Q.* 2013;84(4):485-97
DOI 10.1007/s11126-013-9261-7

Garcia DL, Sansonowicz TK, Nuernberg GL, Fleck MP, Rocha NS. Spirituality in psychiatric consultation: health benefits and ethical aspects. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, Sept 2013, vol.35, no.3, p.335-336. ISSN 1516-4446
doi: 10.1590/1516-4446-2012-0849

Measurement Methods of BDNF Levels in Major Depression: A Qualitative Systematic Review of Clinical Trials

Stefania Pigatto Teche · Gabriela Lotin Nuernberg · Anne Orgler Sordi ·
Lívia Hartmann de Souza · Lysa Remy · Keila Maria Mendes Ceresér ·
Neusa Sica Rocha

© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract There is evidence that the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has implications for the pathophysiology of major depressive disorders (MDD). Measures of BDNF levels are highly dependent on the methodologies used and these vary among different studies. Therefore, the aim of this study was to carry out a descriptive analysis of the methodologies used to measure BDNF in clinical trials (CT) in patients with the diagnosis of major depression. We conducted a qualitative systematic review of CT that included samples of subjects diagnosed with major depression and evaluated the BDNF levels as an outcome. The search was performed on Pubmed, Scielo, Psycinfo and Lilacs. The selected articles were analyzed according to the CONSORT Statement and their methods of BDNF collection and analysis were described. Twenty-eight studies were included in the final analysis. Of those, 6 trials (21.4 %) involved non-pharmacological interventions and only half had the MDD diagnosis based on structured interview. Trials used different methods to evaluate BDNF levels: most of them verified serum BDNF levels, 17 (60.7 %) trials mentioned that measured BDNF levels in duplicate and 9 (32.1 %) collected blood in fasting. A variety of methods for BDNF collection and analysis was used in the different studies, making it difficult to compare results. However, despite of the methodology, BDNF seems to increase after treatment for major depression.

Keywords Systematic review · Clinical trials · Depression · BDNF

Introduction

Major depression disorder (MDD) is currently the fifth greatest public health concern, and it is likely to be the second most common disorder by the year 2020, according to the World Health Organization (WHO) [1–3]. Literature shows that major depression has a prevalence of 10 % and an incidence of 2 % in the general population, with women having

an increased risk of being affected [3–5]. WHO estimates that most individuals with untreated MDD will attempt suicide at least once in their lifetime [1].

MDD etiology is still not fully understood. However, researchers have been trying to identify the biomarkers that are involved in the pathophysiology of the disorder. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) is a neurotrophin that regulates neuronal growth, survival and function during the development of the adult brain [6, 7]. There is increasing evidence that BDNF plays an important role in MDD and studies have found that the BDNF levels of untreated depressed patients are lower than those of controls [8, 9]. Some studies have also shown that pharmacotherapy increases BDNF levels, while others have actually demonstrated opposite findings [10].

The rate of change in BDNF levels with treatment has already been studied by previous meta-analyses. Sen et al. evaluated only pharmacological interventions, while Brunoni et al. included pharmacological and non-pharmacological interventions from clinical trials and case-control studies [11, 12]. Bocchio-Chiavetto et al. [13] showed that both plasma and platelet levels of BDNF are reduced in patients with MDD. Sen et al. [11] found that BDNF levels are also reduced in MDD and that they seem to rise with the use of antidepressants. Brunoni et al. [12] found a correlation between BDNF levels and improved depression scores.

BDNF measurement in peripheral blood can be obtained through three main techniques using either serum, plasma or platelets. As far as we know, there is still not a standard methodology for the dosage of BDNF in plasma and platelets.

Despite evidence pointing that BDNF is correlated with symptoms improvement in MDD, studies use different methodologies to measure BDNF and also apply different diagnostic and symptom scales, making it difficult to compare and to summarize results using quantitative methods.

The aim of this study was to perform a descriptive analysis of the methodologies used in clinical trials to evaluate BDNF levels with MDD patients, as well as to evaluate the methodological adequacy of said trials, especially regarding BDNF concentrations.

Methods

A search for articles was performed in the following databases: Pubmed, Lilacs, Scielo and PsycInfo. The search terms were: ‘depression’, crossed with ‘bdnf’ and ‘BDNF’. Setup limits were: trials with human adults, written in either English or Spanish. No time frame was set.

Search terms had to appear in the title or in the abstract. Exclusion criteria were: trials with animals, trials with people under the age of 18, absence of BDNF levels and diagnoses other than major depression. Also excluded were trials involving patients diagnosed with bipolar depression.

The search for trials was conducted by two independent researchers, each of whom evaluated the title and the abstract of the trial looking for inclusion or exclusion criteria in order to define which articles should be read in their entirety. Results were then compared and any disagreements were discussed by the whole group of researchers.

Next, the selected trials were distributed randomly among the group of researchers, who were then to read and evaluate them according to the CONSORT Statement. The methodologies and techniques used for BDNF measures were also evaluated (for example, what was the source of the BDNF, was the blood sample taken in fasting) as were any changes in

BDNF levels after interventions and whether there was a correlation with clinical improvement.

Results

In the first search of the databases, 226 citations were found (Fig. 1), of which 29 articles were repeats and 165 did not match the research subject. Thus, thirty-two articles were selected to be read and 12 further articles were later included because they were cited in the bibliography of the selected articles.

Of the 44 articles that were read in their entirety, 16 were excluded for not meeting the inclusion criteria, one of which was also excluded because it failed to specify BDNF values after the intervention. In the end, a total of 28 articles were included in the analysis, all of which had been published in the last 7 years. Only 6 trials (21.4 %) involved non-pharmacological interventions and 84.6 % of the trials included samples composed predominantly of women.

BDNF values varied greatly when trials were compared yet an increase in BDNF levels after treatment for MDD was observed in 50 % of the trials. Only one trial observed lower levels of BDNF after the intervention while 12 demonstrated no significant statistical alterations. A correlation between BDNF levels and clinical improvement was found in 12 trials (Table 1).

Samples were randomized in 5 trials and a structured diagnostic instrument was used in 14 trials to define inclusion criteria. All trials, however, evaluated MDD symptoms with

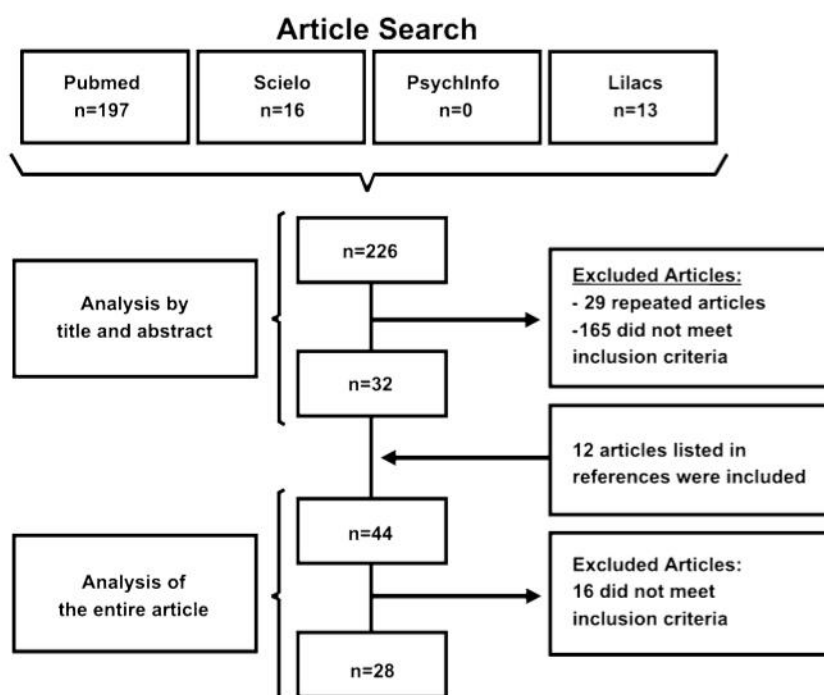


Fig. 1 Chart of articles found

Table 1 Trials included in the analysis

Author	Years	Mean age	Gender(FEM)	Intervention	Dosage of BDNF	Kits	Pre-treatment		Post-treatment			
							N	BDNF	SD	N	BDNF	SD
Aydemir [14]	2005	31,8	0.8	Venlafaxine	Serum	ELISA Emax Immunoassay System reagents (Promega, Madison, WI, USA)	10	17.9 ng/ml	9.1	10	34.6 ng/ml*	7.1
Gonul [15]	2005	35.5	0.75	Venlafaxine, Sertraline, Fluoxetine, Paroxetine, Citalopram	Serum	Imunoensaio Emax Immunoassay System kit (Promega;Madison, WI, USA)	28	20.8 ng/ml	6.7	28	33.3 ng/ml*	9.89
Yukimasa [6]	2005	48.9	0.44	Repetitive transcranial magnetic stimulation- Responders	Plasma	BDNF Emax Immunoassay Kit (Promega, Madison, WI, USA)	9	2.35 ng/ml	1.47	9	3.87 ng/ml*	2.13
		54.1	0.64	Repetitive transcranial magnetic stimulation- Non-responders			17	2.61 ng/ml	2.26	17	2.76 ng/ml	1.9
Bocchio-Chiavetto [16]	2006	53	0.69	Bilateral ECT	Serum	ELISA (R D System, Minneapolis, USA)	23	27.64 ng/ml	9.13	23	32.3 ng/ml*	7.76
Lang [17]	2006	46.29	N.A	Vagus nerve stimulation	Serum	ELISA (Promega, Mannheim, Germany)	10	23.2 ng/ml	5.8	10	24.4 ng/ml	4.5
			N.A	Repetitive transcranial magnetic stimulation			14	13.0 ng/ml	3.8	14	11.2 ng/ml	5.7
Aydemir [18]	2006	39	1.0	Escitalopram	Serum	Imunoensaio (Quantikine, R&D Systems, Inc., USA)	20	22.8 ng/ml +	13-65,5	20	35.95 ng/ml+*	15-73,4
Zanardini [19]	2006	55.94	0.68	Repetitive transcranial magnetic stimulation	Serum	ELISA BDNF Quantikine kit (R&D system, Minneapolis, USA).	16	29.73 ng/ml	8.02	16	32.63 ng/ml*	7.59
Yoshimura [8]	2007	47	0.61	Paroxetine	Serum	Emax Immunoassay Kit (Promega, Madison, WI, USA)	21	9.1 ng/ml	7.7	21	22.0 ng/ml	8.5
Huang [20]	2008	36	0.82	Milnacipran	Serum	ELISA kit (BDNF Emax immunoassay system, Promega Co, USA).	21	9.9 ng/ml	9.0	21	18.2 ng/ml	9.1
				Fluoxetine, Paroxetine, Venlafaxine, Mirtazapine			79	10.7 ng/ml	7.3	79	12.0 ng/ml*	8.9
Lee[21]	2008	44.2	0.65	Citalopram, Paroxetine and Venlafaxine	Plasma	DuoSet ELISA Development System (R&D Systems, cat No. DY248)	32	698.1 pg/ml	537.7	32	1028.9 pg/ml*	744.5

Table 1 continued

Author	Years	Mean age	Gender(FEM)	Intervention	Dosage of BDNF	Kits	Pre-treatment		Post-treatment			
							N	BDNF	N	BDNF	SD	SD
		41,3	0.57	Escitalopram			7	44.4 ng/ml	16.4	7	38.6 ng/ml (5sem) 41.6 ng/ml (6 m)	14.4 14.1
Umene-Nakano [28]	2009	55 (R + NR)	0.59 (R + NR)	Sertraline: Responders	Serum	BDNF Emax Immunoassay Kit (Promega, Madison, WI, USA)	37	7.28 ng/ml (R)	7.75 (R)	37	10.46 ng/ml (R)	10.51 (R)
				Sertraline: Non-resp.			22	10.42 ng/ml (NR)	12.56 NR	22	14.76 ng/ml (NR)	13.59
Gorgulu [9]	2009	Sertraline 33,27	0.68	Sertraline	Serum	ELISA Promega BDNF Emax® Immunoassay System G7611 (Madison, USA)	22	19.54 ng/ml	4.26	22	52.3 ng/ml*	6.76
		TDS 40	0.78	Sertraline + Sleep Deprivation			19	21.59 ng/ml	4.34	19	45.2 ng/ml*	8.85
Mackay [29]	2009	Fluox 39	0.82	Fluoxetine	Serum	(R&D Systems, Abingdon, UK)	28	~20,000 pg/ml	N.C	28	~20,000 pg/ml	N.C
		Fluox + T3 44,3	0.66	Fluoxetine + T3			12	~20,000 pg/ml	N.C	12	~20,000 pg/ml	N.C
		Counseling. 37,5	0.65	Counseling			23	~20,000 pg/ml	N.C	23	~20,000 pg/ml	N.C
Basterzi [30]	2009	32	0.72	Fluoxetine	Serum	ELISA kit (R&D systems, Quantikine, Lot: 256830, Catalog No: DBD00, Minneapolis MN 55413).	22	41.502 pg/ml	13.486	15	50.461 pg/ml	12.954
		31	0.66	Venlafaxine			21	42.532 pg/ml	11.978	14	45.090 pg/ml	12.992

Table 1 continued

Author	Years	Mean age	Gender(FEM)	Intervention	Dosage of BDNF	Kits	Pre-treatment			Post-treatment		
							N	BDNF	SD	N	BDNF	SD
Yoshimura [31]	2009	39,6	0,58	Sertraline, Fluvoxamine, Milnacipram: Responders	Serum	BDNF Emax Immunoassay Kit (Promega, Madison, WI, USA)	31	~1.2 ng/ml	N.C	31	~1.4 ng/ml*	N.C
		40	0,60	Sertraline, Fluvoxamine, Milnacipram: Non-Responders			20	~1.2 ng/ml	N.C	20	~1.2 ng/ml	N.C
Shi [32]	2010	69,21	0,62	Fluoxetine Paroxetine Sertraline	Plasma	EK0307; Boster Biomedical, Wuhan, China)	25	859.83 pg/ml	211.36 pg/ml	24	906.94 pg/ml	145.44 pg/ml
Hu [33]	2010	41	0,82	ECT	Serum	Kit from Promega (Madison, Wis)	28	5.66 ng/ml	2.07 ng/ml	28	7.90 ng/ml*	3.42 ng/ml
Kang [34]	2010	50,39	0,74	Mirtazapine	Plasma	ELISA kits (Quantikine®, R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA)	243	~650 pg/ml	N.C	197	~1000 pg/ml	N.C.
Rojas [35]	2011	42,5	0,69	Responders-Venlafaxine	Serum	Chemikine BDNF sandwich ELISA kit, (Chemicon, Temecula, CA, USA).	26	8.1 ng/ml	7,8	26	21.4(1 st sem)	26,93
		39,6	0,75	Non-responders Venlafaxine			8	16.3 ng/ml	12,1	8	5.6 ng/ml*	1,23
Bot [36]	2011	53,1		E-EPA (Eicosapentaenoic Omega-3 fatty acid)	Serum	(Quantikine Human BDNF Immunoassay, No. DBD00) supplied by R&D Systems, Inc. (Abingdon, UK).	13	33.7 ng/ml	7.6		33.5 ng/ml	7.2
		55		Placebo			12	31.9 ng/ml	9.3		32.9 ng/ml	11.8

Table 1 continued

Author	Years	Mean age	Gender(FEM)	Intervention	Dosage of BDNF	Kits	Pre-treatment			Post-treatment		
							N	BDNF	SD	N	BDNF	SD
Serra-Millàs [37]	2011	38,5	0.83	Escitalopram	Plasma and Platelet	BDNF Emax® (Promega, Wallisellen, Switzerland)	18	496.8 pg/ml	132.3	14	369.9 pg/ml	151.5
Tadic [38]	2011	44.8	0.51	Escitalopram, sertraline, Fluoxetine, Venlafaxine, Duloxetine, Mirtazapine, Amitriptyline, Clomipramine, Trimipramine.	Serum	Kit (R&D Systems, Wiesbaden, Germany). And ELISA plate	41	22.5 ng/ml	9.2	41	N.C	N.C

N number of participants in the study, SD standard deviation or interval, if median, R responders (50% reduction in the initial score on the Hamilton), NR non-responders (reduction under 50%), N.C not calculated

* Statistically significant difference post intervention + figures related to median

Table 2 Trials methodology

Diagnostic instrument	<i>n</i>	%
Structured diagnosis	14	50
Clinically-based diagnosis	14	50
Severity-based inclusion criteria		
Defined cut-off point	10	35.7
Non-defined cut-off point	18	64.2
Severity evaluation		
Ham-D	24	85.7
MADRS	7	14.2
Intervention period		
< 6 weeks	8	28.5
6–8 weeks	13	46.4
>8 weeks	6	21.4
No measurement	1	3.5
Control group-with intervention or placebo		
Yes	12	42.8
No	16	57.1
Randomization		
Yes	5	17.8
No	23	82.1

Table 3 Characteristics of the BDNF measurements

Site of BDNF measurement	<i>n</i>	%
Serum	20	71.4
Plasma	6	21.4
Plasma and Platelets	1	3.6
Plasma and Serum	1	3.6
Blood in fasting		
Yes	9	32.1
Not mentioned	19	67.9
Duplicate sample		
Yes	17	60.7
No	11	39.2
Change of BDNF levels after intervention		
Increased	14	50
Decreased	1	3.5
Unaltered	12	42.8
Not mentioned	1	3.5
Elevation of BDNF levels accompanied by clinical improvement		
Yes	12	42.8
No	5	17.8
Does not apply	10	35.7
Not mentioned	1	3.5

According to this, we can conclude that, despite BDNF being a promising biomarker, its clinical usefulness is in part still limited due to existing methodological limitations.

Acknowledgments This study was supported by PPG Psychiatry UFRGS (Post-Graduation Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Conflict of interest The authors have no potential conflict of interest pertaining to this submission.

References

1. Brundtland GH. From the World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. *JAMA*. 2001;286(19):2391.
2. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy—lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996;274(5288):740–3.
3. Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(2):85–94.
4. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8–19.
5. Picinelli M, Gomez Homen F. Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 1997.
6. Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(2):52–9.
7. Molteni R, Calabrese F, Cattaneo A, Mancini M, Gennarelli M, Racagni G, et al. Acute stress responsiveness of the neurotrophin BDNF in the rat hippocampus is modulated by chronic treatment with the antidepressant duloxetine. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(6):1523–32.
8. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(5):1034–7.
9. Gorgulu Y, Caliyurt O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Res Bull*. 2009;80(3):158–62.
10. Oliveira CO, Ikuta N, Regner A. Biomarcadores prognósticos no traumatismo crânio-encefálico grave. *Rev bras ter intensiva*. 2008;20(4).
11. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):527–32.
12. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1169–80.
13. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(6):763–73.
14. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):261–5.
15. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(6):381–6.
16. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, et al. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(8):620–4.
17. Lang UE, Bajbouj M, Gallinat J, Hellweg R. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;187(1):56–9.

-
38. Tadic A, Wagner S, Schlicht KF, Peetz D, Borysenko L, Dreimuller N, et al. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):415–20.
 39. Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull*. 2007;73(1–3):143–9.
 40. Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu M, Talvenheimo J, Radka SF, Bennett L, et al. Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein Expr Purif*. 1995;6(4):465–71.
 41. Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 1990;10(11):3469–78.
 42. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res*. 1996;709(1):122–301.
 43. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci*. 2009;29(41):12764–7.
 44. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*. 2004;306(5695):487–91.
 45. Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci*. 2005;25(22):5455–63.
 46. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA, et al. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci*. 2005;8(8):1069–77.

Author Biographies

Stefania Pigatto Teche, MD Psychiatrist of the Hospital of Clinics of Porto Alegre (HCPA), student at Post-Graduation Program of Medical Sciences: Psychiatry. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. Research interests: mood disorders, peripheral biomarkers in mental disorders, PTSD, resilience

Gabriela Lotin Nuernberg, MD is psychiatrist, Ph.D. student at Post-Graduation Program of Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. Research interests: mood disorders, neuroscience.

Anne Orgler Sordi MD Psychiatrist of the Hospital of Clinics of Porto Alegre (HCPA). Center for Drug and Alcohol Research, HCPA, Ph.D. student at Post-Graduation Program of Medical Sciences: Psychiatry Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. Research interests: substance abuse, childhood trauma, neuroscience.

Lívia Hartmann de Souza MD psychiatrist, Ph.D. student at Post-Graduation Program of Medical Sciences: Psychiatry. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. Areas of research: mood disorders, peripheral biomarkers in mental disorders and psychotherapy.

Lysa Silveira Remy MSc is psychologist, Ph.D student at Post-Graduation Program of Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. Research interests: substance abuse, neuroscience.

Keila Maria Mendes Ceresér PhD is pharmaceutical, professor at Post-Graduation Program of Medical Sciences: Psychiatry. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. Areas of research: mood disorders, peripheral biomarkers in mental disorders

Neusa Sica da Rocha MD, MSc, PhD Psychiatrist, professor at Post-Graduation Program of Medical Sciences: Psychiatry. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. Areas of research: mood disorders, peripheral biomarkers in mental disorders

LETTERS TO THE EDITOR

Spirituality in psychiatric consultation: health benefits and ethical aspects

Rev Bras Psiquiatr. 2013;35:000
doi:10.1590/1516-4446-2012-0849

Dear Editor,

Religiousness is a potentially important way of facing and coping with life's difficulties. Spirituality has been found to be associated with feelings of hope, lower levels of depression, and improved social interaction, well-being, and quality of life.¹ Nevertheless, psychiatrists often underestimate the importance of their patients' spiritual experiences and beliefs, by either considering them to be mental symptoms or disregarding them altogether. One possible reason for this behavior is that there is scarce literature on how psychiatrists can actually integrate spirituality into clinical practice through an ethics-based approach.

Given that there is no ethical doubt that an essential task of good practice in psychiatric consultation is to obtain an adequate psychiatric evaluation, then spirituality, like any other complex topic to be managed during a consultation, should be clarified and explored. One suggestion to solve this conundrum is to obtain a "spiritual history," by asking the patient simple questions² such as "Is faith (religion, spirituality) important to you? Has faith been relevant to you in other contexts of your life? Do you have someone to talk to about your spiritual issues? Would you like to explore these spiritual matters with someone?" Furthermore, an important task in obtaining a spiritual history is to differentiate between healthy and pathological spirituality. In a previous issue of the *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Moreira-Almeida and Cadeña summarize the characteristics that differentiate a healthy spiritual experience from a pathological one. When healthy, the experience is short-lived, there is no suffering, no social or occupational impairments, no psychiatric comorbidities; the experience is compatible with a tradition, and the patient has a discerning attitude towards his or her experience, has control over it, and achieves personal growth over time.³ For instance, a patient reporting a religious or spiritual experience in which he/she feels able to communicate with the dead or with God could be rejected by his/her community, and this could cause deep suffering. However, this is not necessarily a case of pathological spirituality, as this suffering could simply be an effect of the patient's environment, rather than of the belief itself. All these features point to the need for an individual, contextualized approach of cultural spiritual experiences and reinforce the importance of setting an empathetic relationship with the patient during psychiatric consultation. We agree with the authors in that an adequate ethics-based psychiatric evaluation should be

impartial so as to avoid misdiagnosing and/or mistaking cultural spiritual experiences for evidence of psychotic symptoms. However, it is also important to underscore that being impartial does not mean losing our ability to be empathetic. We can still be empathetic without the risk of causing clinical failure or patient discomfort, situations that may occur when the professional's feelings and personal opinions take part in the evaluation.

Even though there is scarce empirical evidence on how psychiatrists can include spirituality in the psychiatric setting, one study carried out in primary care⁴ found that 33% of the patients agreed that physicians should ask them about their religious beliefs in a routine visit; this number increased to 70% among terminal patients. Also, 19% of the patients (and 50% of terminal patients) would agree to pray with their physicians in a routine visit.

In an interesting paper, Poole & Cook⁵ debated the position taken by psychiatrists concerning praying or not with patients. In that article, Poole⁵ argued that praying with patients may be construed as a violation of professional boundaries, as prayer is an activity based on personal convictions that have little to do with the medical practitioner's specific therapeutic expertise. In turn, according to the other author (Cook), praying with a patient would not always be interpreted that way. Notwithstanding, both arguments may be seen as potentially biased, as Poole discloses that he is an atheist, whereas Cook is a priest. Also, these arguments probably represent two extremes of a continuum of possible views concerning this topic, and they are not based on research data.

In short, even if unintentionally, patients' spiritual experiences often seem to be left aside during psychiatric consultation, even though they are known to play an important role in improving their health. Given the clear lack of studies on how these matters could be included in psychiatric practice, we reinforce the need for further investigations into healthy ways for patients and caregivers to include the evaluation of religiousness and spirituality into the medical and psychiatric setting.

Diego Librenza Garcia,¹ Tatiana Klaus Sansonowicz,¹
Gabriela Lotin Nuernberg,² Marcelo Pio de Almeida
Fleck,² Neusa Sica da Rocha²

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

Submitted Mar 27 2012, accepted Sep 01 2012.

Acknowledgements

Marcelo Pio de Almeida Fleck and Neusa Sica da Rocha receive research grants from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

Anexo B. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (pacientes e controles) e Protocolos do estudo.

1

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

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos realizando um estudo cujo objetivo é avaliar o nível de algumas substâncias presentes no sangue que podem estar alteradas em pessoas com problemas mentais. Para realizar este estudo necessitamos comparar os dados de pessoas que possuem problemas mentais com dados de pessoas que não possuam tais problemas. Você está sendo convidado a participar deste estudo no grupo de indivíduos que NÃO possuem problemas mentais.

Se você aceitar participar do estudo será feita uma coleta de amostra de sangue (10 ml). 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 responderá a algumas perguntas sobre sua saúde física e mental. Algumas perguntas podem trazer algum desconforto e você tem a liberdade de não respondê-las. O seu nome será mantido confidencial pelos pesquisadores, sendo estes dados utilizados apenas para esta pesquisa. Você não terá nenhum custo pela participação neste estudo e não receberá nenhum tipo de compensação financeira.

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 prejuízo do atendimento que estou recebendo ou possa vir a receber na instituição.

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 armazenamento 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. Neste caso, serei chamado para reconsentir com o uso do material armazenado.

() Sim, autorizo.

() Não, não autorizo

Assinatura do paciente _____

Assinatura do investigador _____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

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

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

02, 08, 2012

100265 TAV

CONTROLES 2012 - projeto 100265 - HCPA

IMPORTANTE: Marcar se coletado	
Número Protocolo Controle	
Coleta de sangue - um tubo roxo e dois tubos vermelhos	

Entrevistador:**Data:****Identificação**

Prontuário HCPA: _____ (se não tiver = 999)

Nome Completo: _____

Endereço: _____

Cidade: _____

Telefone para contato: 1 - _____ 2 - _____

Sexo: 0 - masculino 1 - feminino

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ anos

Etnia: 0 - branco 1 - não-brancoSituação Conjugal: 1 - solteiro 2 - casado ou companheiro fixo 3 - separado ou divorciado 4 - viúvoOrientação Sexual: 1 - heterossexual 2 - homossexual 3 - bissexual 555 - não sei ou não quer responderOcupação: 1 - estudante 2 - com ocupação (remunerada) 3 - sem ocupação (não aposentado) 4 - dona de casa 5 - em auxílio-doença 6 - aposentado por invalidez 7 - aposentado por tempo de serviçoEscolaridade: _____ Grau 1 - Completo 2 - Incompleto

_____ anos de estudo completos - não conta repetências (OBS. não estudou = 0)

Repetência escolar: 0 - sim 1 - não _____ anos repetidos (obrigatório - se não rodou, colocar = 0)Sabe ler e escrever? 0 - Sim 0 - Não

Você tem ou teve alguma doença neurológica (epilepsia, demência, perda de memória ou batida forte na cabeça com desmaio e internação) ou transtorno psiquiátrico (problema de nervos) com diagnóstico médico?

 0 - Sim 1 - NãoVocê já usou ou usa medicação psiquiátrica ("**para os nervos**")? 0 - Sim 1 - NãoCaso sim, este uso é: 0 - atual 1 - Passado (Há mais de trinta dias)**SE USO ATUAL (DIÁRIO), NÃO PROSSEGUIR! - EXCLUSÃO**

Consultou o médico no último mês? () 0 – SIM () 1 – NÃO

Consultou o psiquiatra no último mês? () 0 – SIM () 1 – NÃO

Você tem algum problema de saúde? () 0 - SIM () 1 - NÃO

Se sim: () 1 - Hipertensão () 2 - Diabetes () 3 – Asma () 4 - outro: _____

Você fuma? () 0 - Sim () 1 - Não

Se sim, o hábito é: () 0 - Atual () 1 - Passado → Há mais de 6 meses? () 0 – sim () 1- não

3.2. Uso Atual Chá: 0 sim 1 não

Chimarrão: 0 sim 1 não

Café: 0 sim 1 não

Você ingere álcool, mesmo que só de vez em quando? () 0 - Sim () 1 - Não

Caso sim: () 0 - destilado () 1 - fermentado

Com que frequência? () 1 – diariamente () 2 – mais que 1x/semana

() 3 – 1x/semana () 4 – 1x/mês () 5 - ocasional

História familiar (com diagnóstico médico ou internação psiquiátrica) de doença neurológica (demência ou perda de memória) ou transtorno psiquiátrico em parentes de 1º grau:

() 0 - Sim () 1 - Não Caso sim, qual doença? _____

() Peso (Kg): _____ () Altura (cm): _____

Classificação Econômica

1. Posse de Itens

	0	1	2	3	ou +
Televisão em Cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada Mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de Pó	0	1	1	1	1
Máquina de Lavar	0	1	1	1	1
Vídeo Cassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

2. Grau de Instrução do chefe da família

Analfabeto /Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

