



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

**Abordagens transdiagnósticas e seus usos para o desenvolvimento  
de marcadores objetivos em psiquiatria**

Jairo Vinícius Merege de Mello Cruz Pinto

Tese de doutorado

Porto Alegre

2020

Jairo Vinícius Merege de Mello Cruz Pinto

**Abordagens transdiagnósticas e seus usos para o desenvolvimento  
de marcadores objetivos em psiquiatria**

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

Orientadora: Márcia Kauer Sant'Anna.

Porto Alegre

2020

### CIP - Catalogação na Publicação

Merege de Mello Cruz Pinto, Jairo Vinícius  
Abordagens transdiagnósticas e seus usos para o  
desenvolvimento de marcadores objetivos em psiquiatria  
/ Jairo Vinícius Merege de Mello Cruz Pinto. -- 2020.  
155 f.  
Orientadora: Márcia Kauer Sant'Anna.

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, 2020.

1. Psiquiatria. 2. Psicopatologia. 3. Nosologia. 4.  
Biomarcadores. 5. Inteligência artificial. I. Kauer  
Sant'Anna, Márcia, orient. II. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este e meus outros trabalhos às pessoas que diariamente sofrem com algo que muitas vezes não conseguem nomear, pelo qual peregrinam em busca de alívio e para o qual nem sempre encontram compreensão.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Márcia pelos estímulos à pesquisa e por todas as discussões das diversas ideias surgidas ao longo deste período de doutorado. Ao Dr Yatham pelos incentivos e minuciosas críticas aos trabalhos desenvolvidos durante meu período fora do Brasil.

A cada um dos colegas e amigos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do *Mood Disorders Centre - University of British Columbia* que contribuíram em maior ou menor grau aos trabalhos que desenvolvi e aos quais não nomearei especificamente para evitar a injustiça de esquecer um sequer.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa de doutorado sanduíche que financiou meu período de estudos no exterior.

À Mauren pelas eternas discussões e infindáveis revisões dos textos. Aos meus pais, Jairo e Tânia, pelo irrestrito apoio e incentivo às atividades acadêmicas, desde cedo.

À Fernanda por nossa vida juntos e a tudo que nela se resume.

## EPÍGRAFE

*essa estrada vai longe*

*mas se for*

*vai fazer muita falta*

- Paulo Leminski

## RESUMO

Desde os primórdios da psiquiatria os cientistas que estudam o comportamento humano tentam determinar formas objetivas de explicar os fenômenos mentais. O desenvolvimento das neurociências nas últimas décadas reacendeu a expectativa de que marcadores biológicos pudessem auxiliar os psiquiatras em sua prática clínica; entretanto, até hoje não há sequer um biomarcador que tenha aplicabilidade clínica no atendimento em saúde mental. Isso se deve a diversos fatores, dentre os quais estão as limitações da nosologia psiquiátrica, as escolhas técnicas e metodológicas utilizadas para se estudar os biomarcadores ao longo do tempo e a própria complexidade da relação mente-cérebro. Esta tese foca nos dois primeiros pontos e, nesse sentido, o texto inicia-se com a apresentação do histórico do diagnóstico psiquiátrico e suas consequências ao desenvolvimento de biomarcadores. Na sequência descrevem-se algumas possibilidades técnicas e metodológicas para se contornar os problemas anteriormente apresentados. Como resultado, três artigos originais são incluídos neste trabalho. O primeiro trata-se de uma revisão sistemática dos biomarcadores periféricos em psiquiatria por uma perspectiva transdiagnóstica. Nele são revisados 312 artigos originais e demonstradas algumas das limitações conceituais e técnicas da literatura produzida na área até então. Além destes, são também revisadas 14 metanálises, nas quais se avalia a semelhança dos padrões de variações dos biomarcadores em diferentes transtornos psiquiátricos. Já o segundo artigo é um experimento que testa uma técnica supervisionada de aprendizado de máquina para se classificar diagnósticos psiquiátricos com base em biomarcadores e cujo intuito é oferecer uma possibilidade para sanar algumas das insuficiências encontradas na revisão sistemática. Neste artigo, diferencia-se esquizofrenia e transtorno bipolar de controles com base numa assinatura biomarcadores periféricos com boas métricas objetivas de eficácia diagnóstica. No terceiro artigo, é utilizada uma técnica não supervisionada de aprendizado de máquina para se criar subgrupos de pacientes numa amostra transdiagnóstica, sem se basear nos achados clássicos da psicopatologia, e comparar os achados à nosologia padrão. Com os resultados, concluiu-se que a literatura psiquiátrica avançou nos últimos anos ao conseguir demonstrar as bases biológicas dos transtornos mentais; todavia, para o desenvolvimento de biomarcadores que sejam úteis à prática clínica algumas alterações metodológicas devem ser incluídas nos estudos futuros. Dentre elas cita-se o pré-registro dos protocolos de estudo, a utilização de tamanhos amostrais adequados e suficientes - idealmente de estudos multicêntricos - e a padronização das coletas e execução de exames. Os dados obtidos em estudos com amplos tamanhos amostrais podem ser usados em análises com técnicas de *machine learning*, não só devido à robustez dos algoritmos

para predição e classificação, mas também pela lógica utilizada com treino e teste e validação externa, que pode aumentar a reprodutibilidade dos achados, além de fornecer métricas objetivas que auxiliam o raciocínio clínico. Tanto para fins diagnósticos quanto prognósticos, os resultados encontrados no ambiente de pesquisa, mesmo que provenientes de técnicas avançadas, terão sua utilidade limitada ao ser passada à prática cotidiana devido às insuficiências da própria nosologia psiquiátrica. Uma estratégia para melhorar o desempenho das análises de biomarcadores seria, portanto, mudar a perspectiva classificatória, usando, por exemplo, modelos transdiagnósticos. Essas mudanças podem de fato auxiliar na melhora da criação de modelos objetivos para explicação dos fenômenos mentais, entretanto serão dependentes do paradigma epistemológico vigente.



## **ABSTRACT**

Since the beginnings of psychiatry, scientists who study human behaviour have been trying to determine objective ways of explaining the mental phenomena. The advances in neuroscience in recent decades have raised the expectation that biological markers could help psychiatrists in their clinical practice; however, to date, there is not even one useful biomarker in mental health care. This is due to several factors, including the limitation of psychiatric nosology, the techniques and methods used to investigate biomarkers over time, and the complexity of the mind-brain relationship. The present thesis focuses on the first two points and, in this sense, the text begins with the history of psychiatric diagnosis and its consequences to the development of biomarkers. Then some technical and methodological possibilities to circumvent the problems previously presented are described. As a result, three original papers are included in this thesis. The first one is a systematic review of biomarkers in psychiatry using a transdiagnostic perspective that demonstrates the conceptual and technical limitations of the literature produced so far. A total of 312 original papers are reviewed and their conceptual and methodological limitations are demonstrated. In addition, the patterns of biomarkers variations across psychiatric diagnoses are discussed based on the results of 14 meta-analyses. The second paper tests a supervised machine learning technique to classify psychiatric diagnoses based on peripheral biomarkers and aims to offer alternatives to the gaps found on the systematic review. The results showed good objective metrics to differentiate patients with schizophrenia and bipolar disorder from controls based on the biological markers. The third paper uses an unsupervised machine learning technique to create subgroups in a transdiagnostic sample without relying on the classical symptoms of psychopathology and compares the findings to the standard nosology. Based on the results, this thesis concludes that the psychiatric literature has advanced in recent years demonstrating the biological basis of the mental disorders. However, for the development of clinically useful biomarkers some methodological changes should be added in future studies, including the preregistration of protocols, the use of large sample sizes – ideally from multicentric studies – and the standardisation of biological tests. The data produced from these large sample size studies can be used in analyses with machine learning techniques, not only due to its robustness in prediction and classification but also due to its logic in using train, test and external validation processes - which increases the reproducibility of the findings – and the inclusion of objective metrics that may help the clinical reasoning. For both diagnostic and prognostic purposes, the results found in research settings - even if they are provided by advanced techniques - will have their usefulness limited when translated on the

everyday practice due to the insufficiencies of the psychiatric nosology itself. One strategy for improving the performance of biomarker analyses would, therefore, be the changes in the classification perspective using, for example, transdiagnostic models. All these changes may help to improve the creation of objective models that explain mental phenomena; however, they will always be dependent on the current epistemological paradigm.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACTH	<i>adenocorticotropic hormone</i>
ANCOVA	<i>analysis of covariance</i>
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
Anx	<i>anxiety disorders</i>
BD	<i>bipolar disorder</i>
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
CCL11	<i>C-C-motif chemokine 11</i>
CCR3	<i>C-C chemokine receptor type 3</i>
CGI	<i>Clinical Global Impression Scale</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
CRH	<i>corticotrophin releasing hormone;</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
DOPAC	<i>3, 4 dihydroxyphenylacetic acid</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EGF	epidermal growth factor
EUA	Estados Unidos da América
FAST	<i>Functioning Assessment Short Test</i>
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i>
GAD-7	<i>Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale</i>
GPx	<i>glutathione peroxidase</i>
GST	<i>glutathione S-transferase</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HiTOP	<i>Hierarchical Taxonomy of Psychopathology</i>

IL	<i>interleukin</i>
IQR	<i>interquartile range</i>
LOOCV	<i>leave-one-out cross validation</i>
MDD	<i>major depressive disorder</i>
MHPG	<i>4-hydroxy-3 methoxyphenylethylene glycol</i>
NGF	<i>nerve growth factor</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
PAM	<i>partitioning around medoids</i>
PSWQ	<i>Penn State Worry Questionnaire</i>
RDoC	<i>Research Domain Criteria</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
S100B	<i>S100 calcium-binding protein beta</i>
SCID-IV	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders</i>
SCZ	<i>schizophrenia</i>
SD	<i>standard deviation</i>
SNC	<i>sistema nervosa central</i>
SOD	<i>superoxide dismutase</i>
SVM	<i>support vector machine</i>
TNF- $\alpha$	<i>tumour necrosis factor alpha</i>
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>A CONFLITUOSA HISTÓRIA DO DIAGNÓSTICO EM PSIQUIATRIA .....</b>	<b>19</b>
3.1	DA GÊNESE DA TAXONOMIA À FENOMENOLOGIA .....	19
3.2	DA PSICANÁLISE À PSICOFARMACOLOGIA .....	22
3.3	CRÍTICAS AOS MODELOS CLASSIFICATÓRIOS CORRENTES ....	26
3.4	CONSEQUÊNCIAS DOS MODELOS DIAGNÓSTICOS ADOTADOS .....	29
<b>4</b>	<b>PROPOSTAS PARA MUDANÇAS CLASSIFICATÓRIAS E DESENVOLVIMENTO DE MEDIDAS OBJETIVAS .....</b>	<b>33</b>
4.1	MUDANÇAS CONCEITUAIS NA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA ..	33
4.2	DOS MARCADORES BIOLÓGICOS EM PSIQUIATRIA E SUAS LIMITAÇÕES .....	36
4.3	AVANÇAR OS MÉTODOS COM ABORDAGENS INTELIGENTES	38
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>41</b>
5.1	OBJETIVO GERAL .....	41
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	41
<b>6</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>42</b>
6.1	ARTIGO 1 .....	42
6.2	ARTIGO 2 .....	42
6.3	ARTIGO 3 .....	44
<b>7</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
7.1	ARTIGO 1 .....	46
7.2	ARTIGO 2 .....	83
7.3	ARTIGO 3 .....	93
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>121</b>
8.1	APLICABILIDADES DOS BIOMARCADORES E AS LIMITAÇÕES DO DIAGNÓSTICO .....	121
8.2	DA INESPECIFICIDADE DOS MARCADORES BIOLÓGICOS ÀS ABORDAGENS TRANSDIAGNÓSTICAS .....	126
<b>9</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>132</b>

<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>134</b>
<b>11</b>	<b>OUTRAS PRODUÇÕES REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO .....</b>	<b>152</b>
<b>11.1</b>	<b>ARTIGOS PUBLICADOS .....</b>	<b>152</b>
<b>11.2</b>	<b>ARTIGOS SUBMETIDOS OU NO PRELO .....</b>	<b>152</b>
<b>11.3</b>	<b>CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS OU NO PRELO .....</b>	<b>152</b>
<b>11.4</b>	<b>TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS .....</b>	<b>153</b>
<b>11.5</b>	<b>PREMIAÇÕES .....</b>	<b>154</b>

## 1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado *Abordagens transdiagnósticas e seus usos para o desenvolvimento de marcadores objetivos em psiquiatria*, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 22 de janeiro de 2020.

Os artigos presentes nesta tese originam-se de um projeto cujo intuito foi ampliar o entendimento da aplicabilidade dos marcadores objetivos em psiquiatria, particularmente os biológicos. Para execução de tal projeto, optou-se por trabalhar numa perspectiva transdiagnóstica em detrimento de abordar somente um transtorno mental, e as razões desta escolha estão descritas na introdução deste trabalho. A introdução desta tese divide-se em duas partes, sendo a primeira um breve apanhado da história do diagnóstico em psiquiatria devido à hipótese de que nele está o cerne das limitações das pesquisas sobre biomarcadores nesta área. Após as considerações históricas, a segunda sessão da introdução discorre sobre algumas alternativas viáveis para contornar as limitações previamente apresentadas.

Os resultados deste trabalho dividem-se em três artigos. O primeiro é uma revisão sistemática da literatura que investigou quais foram os biomarcadores periféricos mais comumente estudados em psiquiatria e avaliou criticamente as metodologias aplicadas nestes estudos. Como complementação, baseado em revisão sistemática de metanálises, investigou-se as similaridades e diferenças das variações destes marcadores entre os diferentes diagnósticos psiquiátricos. Os resultados mostraram que de modo geral os biomarcadores estudados foram os mesmos, fenômeno que não se deveu somente a um viés da literatura, mas também às similaridades biológicas dos transtornos mentais avaliados. A respeito das metodologias utilizadas, demonstra-se que as limitações da aplicabilidade clínica dos biomarcadores não são devidas exclusivamente a questões epistemológicas, mas também a entraves técnicos dos artigos produzidos.

O segundo artigo deste trabalho incluiu a experiência na qual testou-se uma técnica de aprendizado de máquina para classificar pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia com base em biomarcadores periféricos. Mediante essa técnica, mostrou-se que é possível contornar as limitações encontradas pela revisão sistemática produzindo medidas de eficácia diagnóstica e aumentando a reprodutibilidade dos achados. Como resultado, o algoritmo conseguiu diferenciar com boa acurácia os pacientes com

esquizofrenia e transtorno bipolar dos controles saudáveis. Entretanto, ele não foi capaz de diferenciar os dois transtornos mentais entre si, algo que sugere a necessidade de abordagens transdiagnósticas.

Por fim, no terceiro artigo explorou-se como métodos não supervisionados de aprendizado de máquina podem ser úteis para a construção de subgrupos de pacientes com base em constructos transdiagnósticos como a funcionalidade psicossocial em vez de sintomas derivados da psicopatologia. Esta abordagem pode ser útil para ampliar o entendimento do sofrimento mental e suas consequências, além de proporcionar o desenvolvimento de medidas mais objetivas dentro da psiquiatria, incluindo os biomarcadores periféricos.



## 2 INTRODUÇÃO

A psiquiatria é a especialidade médica responsável pelo entendimento da mente humana e pelo tratamento dos sofrimentos que porventura possam a afligir (GELDER; JUAN; NANCY, 2004). Ao longo de sua história, diversas escolas de pensamento e fundamentos teóricos, da psicopatologia fenomenológica à neurobiologia, contribuíram para a execução da árdua tarefa de tentar entender a psiquê e aliviar o sofrimento mental, formando um conjunto de influências muito mais variado do que recebera qualquer outra área da medicina (FULFORD et al., 2013). E isso não é sem motivo pois, diferentemente dos sistemas biológicos pelos quais os outros médicos habitualmente se ocupam, a mente não se restringe a apenas um órgão - a despeito de seus fenômenos emergirem do cérebro - devendo o psiquiatra lidar com o ser humano como um todo (STANGHELLINI; FUCHS, 2013).

Entretanto, mesmo a psicopatologia, ciência que estuda os fenômenos mentais e que sustenta a propedêutica psiquiátrica, é limitada para analisar os seres humanos, pois quanto mais estes são reduzidos ao que é típico e normatizado, mais evidente fica que em cada indivíduo há algo encoberto que o impede de ser completamente entendido (STANGHELLINI; FUCHS, 2013). O psiquiatria deve, portanto, contentar-se com compreensões parciais do que Karl Jaspers denominou uma infinidade inexaurível (STANGHELLINI; FUCHS, 2013). Devido a essas dificuldades, desde os seus primórdios os cientistas que investigam o sistema nervoso e os comportamentos humanos tentaram determinar formas objetivas de explicar os fenômenos mentais. Contudo, esses esforços, dada a complexidade da mente e do cérebro, demoraram até que pudessem gerar as primeiras evidências satisfatórias.

O desenvolvimento das neurociências nas últimas décadas reacendeu a expectativa de que marcadores objetivos, especialmente os biológicos, pudessem auxiliar a psiquiatria em sua prática clínica, sendo um alvo que norteou boa parcela das pesquisas na área. Com o passar dos anos, os avanços de áreas como neuroimagem, neurobiologia, bioquímica e psicofarmacologia, dentre outras, ajudaram a desvendar o funcionamento cerebral e geraram dados que auxiliaram na compreensão dos transtornos mentais (INSEL; QUIRION, 2005). Contudo, mesmo com todos os avanços da psiquiatria biológica, até hoje não há sequer um biomarcador que tenha qualquer aplicabilidade clínica e assim a psiquiatria continua a se basear unicamente em dados subjetivos derivados da observação de comportamentos e da escuta da narrativa do paciente para fazer os diagnósticos,

enquanto todas as outras especialidades médicas - incluindo a neurologia – utilizam marcadores objetivos corriqueiramente (PARNAS; KENDLER, 2017; THE LANCET PSYCHIATRY, 2016).

Na tentativa de se objetivar mais o diagnóstico psiquiátrico, padronizando as nomenclaturas ao redor do mundo, manuais com critérios operacionais foram desenvolvidos e se estabeleceram, sendo amplamente adotados na pesquisa e na prática em saúde mental (PARNAS; KENDLER, 2017). Todavia, algo de errado aconteceu no curso da história da psiquiatria, tanto em termos acadêmicos quanto práticos. Se na ausência de marcadores objetivos espera-se que o diagnóstico clínico seja realizado com primor e a escolha do tratamento fundamentada nas melhores evidências científicas, na realidade o que há é o uso indiscriminado de *checklists* e o manejo terapêutico baseado na ‘tentativa e erro’. Da mesma forma, apesar de afirmar que trata transtornos mentais cujas etiologia e fisiopatologia são biológicas, praticamente negando influências de disciplinas humanísticas outras, a psiquiatria corrente, e as neurociências por extensão, ainda não oferecem um modelo teórico que seja útil na prática clínica (GARDNER; KLEINMAN, 2019).

Neste contexto, a psiquiatria atual, baseada nos manuais diagnósticos, encontra-se em crise, recebendo críticas recorrentes tanto pelo público leigo quanto por especialistas que questionam sua validade clínica, sua falta de objetividade, seus limites com a dita normalidade e os interesses escusos dos responsáveis pelos seu desenvolvimento (FRANCES, 2013). Por sua vez, os clínicos encontram-se entre Cila e Caríbdis pois recebem pacientes dos quais devem tratar sofrimentos os mais diversos enquanto lidam com um paradigma cuja credibilidade a todo tempo é colocada em xeque e pelo qual recebem críticas (GARDNER; KLEINMAN, 2019).

Com o intuito de compreender os porquês dessas limitações, o presente trabalho inicia-se com o histórico do próprio diagnóstico em psiquiatria, perpassando de forma sumária outros períodos de crise e mudanças até chegar ao momento presente. Entende-se que é fundamental compreender a história e as limitações da nosologia psiquiátrica para depreender-se as imperfeições das pesquisas em biomarcadores, dado que estes muitas vezes são utilizados para fins diagnósticos e, quando não o são, aplicam-se a propósitos intrinsecamente relacionados à diagnose, como o prognóstico e a predição de resposta a tratamento (DAVIS et al., 2014). Ao fim desta breve apresentação do histórico,

há uma sessão na qual sucintamente se apresentam propostas que podem contribuir ao desenvolvimento de melhores medidas objetivas na pesquisa em psiquiatria.

### **3 A CONFLITUOSA HISTÓRIA DO DIAGNÓSTICO EM PSIQUIATRIA**

#### **3.1 DA GÊNESE DA TAXONOMIA À FENOMENOLOGIA**

O diagnóstico é o processo de determinação da natureza de uma condição médica e da consequente distinção desta em relação a outra, e para isto é necessária uma classificação prévia, dentro de uma taxonomia pré-estabelecida, que atribua ao paciente a denominação mais provável baseada em seus achados clínicos (GELDER; JUAN; NANCY, 2004). O diagnóstico é um processo onipresente na prática médica e baliza as intervenções terapêuticas, bem como orienta o prognóstico. Contudo, a história do diagnóstico em psiquiatria é marcada por controvérsias constantes, resultantes de questões epistemológicas e sócio-políticas que acarretaram recorrentes mudanças de nomenclaturas desde sua gênese (ZACHAR; KENDLER, 2017). Nesse sentido, para entender as críticas atuais à falta de objetividade nas pesquisas e na prática clínica psiquiátrica e a necessidade ou não de mudanças, é necessário investigar seu desenvolvimento histórico.

Os primeiros esforços documentados para classificar estados mentais considerados anormais remontam à antiguidade clássica, com a descrição de sintomas como depressão, confusão e perda de memória em escritos gregos antigos. Apesar de tais sintomas comumente serem atribuídos à alma (*psyché*), não havia àquela época um médico (*iatrós*) especializado em seu tratamento, e o entendimento corrente explicava os fenômenos mentais como consequência de desbalanços dos humores corporais (GELDER; JUAN; NANCY, 2004; THUMIGER, 2018). Essa perspectiva foi posteriormente adaptada à cultura romana e perdurou pelos séculos seguintes com as interpretações de Claudius Galenus (AHONEN, 2019) que, baseado na ideia dos desbalanços dos humores, manteve muita da terminologia prévia, algumas das quais se mantêm até o presente, tais como mania, melancolia e distímia. Essa classificação, não obstante ter perdurado, misturou-se ao longo do tempo às explicações espirituais e metafísicas da vida mental, preponderantes no pensamento medieval, as quais, via de regra, pressupunham abordagens religiosas (ZACHAR; KENDLER, 2017). Novas tentativas de classificação de doenças mentais surgiram novamente na Europa apenas nos séculos XVIII e XIX, impulsionadas pelos modelos taxonômicos usados nas ciências

naturais após o renascimento. Curiosamente, uma das primeiras classificações é atribuída a Carl Nilsson Linnæus, pai da taxonomia moderna, o qual produziu uma classificação de doenças que continha uma parte dedicada à saúde mental (HARRISON; FAZEL, 2017).

A gênese da psiquiatria como especialidade dá-se em fins do século XVIII com Philip Pinel. Com o objetivo de entender a loucura como doença, ou seja, sob uma perspectiva médica, Pinel desenvolveu sua própria classificação dos transtornos mentais, que continha diagnósticos como delirium, mania e melancolia (ZACHAR; KENDLER, 2017). Essa não era uma nomenclatura original, já que derivava das terminologias clássica e medieval; entretanto, a mudança de paradigma que lhe concedeu o diferencial consistiu no entendimento de que eram condições médicas, sem atribuir suas origens a pecados ou espíritos (HARRISON; FAZEL, 2017). Dessa forma, mais importante que a denominação dos transtornos em si foi a nova classificação de Pinel do que seria doença mental, cuja relevância é observada em seu efeito pragmático: ao definir quem eram os que padeciam de enfermidade da mente, Pinel os libertou das correntes nos asilos Bicêtre e Salpêtrière em 1793 e 1796, separando-os de criminosos e de outras populações consideradas, à época, desviantes (HARRISON; FAZEL, 2017). Esse movimento não se deu apenas devido a um ímpeto próprio, mas também por estar inserido em um contexto de mudanças mais amplas na sociedade, o período da Revolução Francesa, no qual diversas transformações políticas, econômicas e culturais profundas ocorreram (FULFORD et al., 2013).

Nos anos que se seguiram, diversos autores continuaram a desenvolver sistemas classificatórios baseados na perspectiva médica. Jean-Étienne Esquirol, o mais proeminente dos pupilos de Pinel, deu continuidade aos trabalhos de seu tutor com o estudo cuidadoso da descrição dos sintomas e observação dos comportamentos de seus pacientes (GELDER; JUAN; NANCY, 2004). Sua interpretação da nosologia era mais cética que muitos de seus contemporâneos e, ao focar mais na descrição dos sintomas do que no entendimento de suas causas subjacentes, inaugurou um modelo de classificação dos fenômenos mentais que futuramente viria a ser denominado 'ateórico' (GELDER; JUAN; NANCY, 2004; ZACHAR; KENDLER, 2017). Em contrapartida, com os desenvolvimentos da neurologia e da patologia, o século XIX viu surgir a neuropsiquiatria alemã, cujo entendimento sobre a origem das alterações da mente remetia a alterações cerebrais. Mais especificamente, o pai da neuropsiquiatria Wilhelm Griesinger, cujas influências filosóficas vinham do idealismo e dialética alemães, afirmou

que toda doença mental é uma doença do cérebro, trazendo um paradigma mais biológico às doenças mentais e abandonando julgamentos moralistas, sem excluir, contudo, as influências externas nesse substrato neurológico (FULFORD et al., 2013).

As pesquisas que se seguiram demonstraram alterações biológicas, tanto cerebrais quanto gerais no corpo humano, que justificassem algumas doenças, como foi o caso da paralisia geral sífilítica. Nesta época a distinção entre neurologia e psiquiatria era pouco clara, sendo em muitas situações a mesma disciplina (KARENBERG et al., 2019). Doenças hoje consideradas pertencentes à neurologia, como demência frontotemporal e doença de Alzheimer foram descritas e estudadas pelos neuropsiquiatras alemães, enquanto transtornos mentais que se encaixam atualmente no campo de estudo da psiquiatria, como a histeria, eram majoritariamente responsabilidade dos neurologistas (GABBARD; LITOWITZ; WILLIAMS, 2012; KARENBERG et al., 2019). Todavia, com a busca das causas suficientes e necessárias das doenças mentais, paulatinamente uma nova classificação foi se estabelecendo entre aquelas cujos fatores etiológicos ou processos neuropatológicos eram definidos e demonstráveis, denominadas posteriormente de transtornos orgânicos, e aquelas cujas bases biológicas não eram evidentes, que passaram a ser entendidas como funcionais (HIRSCHMULLER, 1999). Gradualmente foram separadas as doenças que seriam objeto de estudo da neurologia e as que seriam da psiquiatria, processo que se intensificou com o desenvolvimento posterior de explicações psicológicas para o sofrimento mental, concretizando o dualismo mente-cérebro que é duradouro (MIRESCO; KIRMAYER, 2006; REILLY, 2015)

À psiquiatria destinaram-se principalmente os transtornos denominados funcionais ou não-orgânicos e, pela ausência de achados biológicos óbvios, a descrição detalhada das experiências subjetivas dos pacientes e de seus comportamentos tornou-se o padrão ouro para a definição das síndromes psiquiátricas (HIRSCHMULLER, 1999). Esse processo, que ocorreu do fim século XIX ao início do século XX, teve alguns expoentes como Karl Ludwig Kahlbaum e Emil Kraepelin os quais, pelo preciosismo de suas observações clínicas, descreveram de forma apurada síndromes psiquiátricas e denominaram entidades como *Dementia Præcox*, Psicose Maníaco-Depressiva e Catatonia, cujas características clínicas perduram até os dias atuais (JABLENSKY, 2007; STARKSTEIN; GOLDAR; HODGKISS, 1995). A psicopatologia descritiva apropriou-se de elementos da fenomenologia e, com foco na descrição e entendimento dos sintomas em detrimento da investigação de seus fatores causais ou subjacentes, atingiu seu ápice

com o *opus magnum* de Karl Jasper, Psicopatologia geral (BERRIOS, 1992; JASPERS, 1997).

A despeito do detalhe das descrições e precisão das classificações, usualmente realizadas ao examinar-se pacientes com doenças mais graves cujo tratamento se dava em asilos, a psiquiatria ainda carecia de opções terapêuticas. As medidas farmacológicas existentes à época, como hidrato de cloral e hioscina, eram utilizadas mais para fins sedativos do que para abrandamento dos sintomas centrais dos transtornos e os demais tratamentos existentes, apesar de oferecerem a esperança de melhora sintomática e compreensão das bases biológicas, eram, no mínimo, controversos (BRASLOW; MARDER, 2019).

### 3.2 DA PSICANÁLISE À PSICOFARMACOLOGIA

A virada do século XIX para o XX viu nascer na psicanálise outra nomenclatura em psiquiatria, a qual se distinguia da psicopatologia descritiva ao tentar compreender as causas subjacentes aos sintomas e buscava suas raízes nos conflitos inconscientes em vez de prender-se à sua caracterização fenomenológica (OYEBODE, 2008). Enquanto a psicopatologia descritiva dava mais ênfase aos sintomas psicóticos e estudava majoritariamente os pacientes internados, o tratamento psicanalítico, capitaneado por Sigmund Freud, progressivamente ocupou-se das neuroses e de seus tratamentos fora dos hospitais (GABBARD; LITOWITZ; WILLIAMS, 2012). A psicanálise, com o desenvolvimento da psicoterapia, oferecia uma opção de intervenção terapêutica atrelada à semiologia. Portanto a classificação promoveu avanços na psiquiatria daquela época por oferecer uma medida pragmática para melhorar a vida dos pacientes, um tratamento ao diagnóstico que se era atribuído, ainda que tivesse particularidades em relação à forma como era realizada, sem critérios objetivos e valendo-se da subjetividade das interpretações do analista.

Com o advento da II Guerra Mundial e a migração de seus criadores, majoritariamente judeus, para países anglófonos, o entendimento psicanalítico das doenças mentais se difundiu e tornou-se o paradigma hegemônico no período pós-guerra, contrastando com a nomenclatura psiquiátrica que havia sido desenvolvida até então (GABBARD; LITOWITZ; WILLIAMS, 2012). Nesse sentido, a primeira classificação norte-americana, o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM I) incluía o termo ‘reação’ na maioria dos transtornos mentais devido ao entendimento de

que os sintomas eram manifestações dos conflitos inconscientes (BRASLOW; MARDER, 2019). Outro exemplo da influência da nomenclatura psicanalítica é a adoção neste manual, e no uso corrente da psiquiatria norte-americana, do nome esquizofrenia em vez de demência precoce, questão que não era apenas estética, mas também pelo significado que carregava. O termo demência precoce, como descrito anteriormente, foi criado por Kraepelin que acreditava tratar-se de uma entidade real, discreta e com bases biológicas (HECKERS, 2011), enquanto o termo esquizofrenias foi cunhado pelo psiquiatra suíço Eugene Bleuler, que possuía uma interpretação dimensional do diagnóstico e dava ênfase aos mecanismos psicológicos deste transtorno mental (HECKERS, 2011). Assim sendo, esses foram o nome e o entendimento adotados pela psiquiatria psicodinâmica, tornando-se a nomenclatura mais utilizada nos Estados Unidos da América(EUA) (BRASLOW; MARDER, 2019).

Contudo, os modelos classificatórios mostravam-se heterogêneos e com grande variabilidade. A criação do primeiro DSM em 1952 foi uma proposta de organização da Torre de Babel da nomenclatura usada até o período pós-guerra nos EUA e sua primeira edição apresentava um modelo hierarquizado derivado das concepções clínicas mais utilizadas na época, dividindo primeiramente os transtornos entre orgânicos e funcionais, e estes entre psicóticos, neuróticos e do caráter (BLASHFIELD et al., 2014). O manual, entretanto, consistia em um compilado dos diagnósticos correntes, com foco especial naqueles encontrados em pacientes internados em hospitais, com descrições curtas, abertas a interpretações pelo clínico e que pecavam pela pouca confiabilidade (BLASHFIELD et al., 2014). O cenário não era muito melhor em relação à Classificação Internacional de Doenças (CID), pois a sexta edição da classificação mundial foi a primeira a incluir um capítulo para os transtornos mentais, tendo sido, todavia, praticamente ignorada pela maioria dos países. Um estudo de 1959, por exemplo, mostrou que na prática cada país possuía sua própria classificação, sendo que às vezes existia até mais de uma por nação, e propunha, por conseguinte, a criação de esforços para reverter tal situação (STENGEL, 1959).

O surgimento das primeiras medicações que surtiam efeito nos sintomas psiquiátricos abriu caminho para um novo entendimento das doenças mentais, sendo agora passíveis de serem compreendidas sob uma perspectiva biológica (BRASLOW; MARDER, 2019). A síntese da clorpromazina em 1950 inaugurou a era da psicofarmacologia e, conquanto à época de seu lançamento no mercado ser prescrita como

um tranquilizante para os mais diversos fins, de ansiedade a soluços, foi o seu uso no tratamento da esquizofrenia que consolidou e abriu as portas para a estruturação das neurociências. Esse foi um passo importante para o retorno à busca da neurobiologia das psicoses, já que a partir dos achados da evidência clínica tanto da clorpromazina, quanto dos demais neurolépticos, bem como do entendimento de seus funcionamentos farmacológicos, nasceu nos anos 1970 a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia (BRASLOW; MARDER, 2019).

Ainda na década de 1950 as síntese e demonstração de eficácia dos antidepressivos tricíclicos imipramina e amitriptilina ajudaram a caracterizar uma doença tratável e cuja base biológica poderia ser teorizada, a depressão. Isso se deu tanto pela evidência científica de que os pacientes realmente melhoravam com o uso dessas medicações quanto pela forma ativa com que os laboratórios as colocaram no mercado (BRASLOW; MARDER, 2019). O laboratório Merck, desenvolvedor da amitriptilina, por exemplo, distribuiu aos clínicos gerais da atenção primária 50.000 cópias do livro *Recognizing the Depressive Patient: With Essentials of Management and Treatment* (AYD JR, 1961), não apenas propagando seu próprio produto com essa medida, mas também vendendo um novo conceito: depressão não era apenas uma doença grave cujo tratamento deveria ser hospitalar e conduzido pelo psiquiatra, mas consistia em uma doença prevalente, tratável em nível primário, e que deveria ser responsabilidade dos clínicos gerais (BRASLOW; MARDER, 2019).

Um outro passo importante em que a psicofarmacologia influenciou a nosologia foi pela forma como os ensaios clínicos randomizados e controlados pavimentaram o caminho para novas as classificações. Em 1954 os primeiros ensaios clínicos randomizados foram conduzidos na psiquiatria quando o lítio foi testado para mania, a clorpromazina para psicose e a reserpina para ansiedade e depressão. Apesar de terem recebido críticas por não considerar fatores como a relação médico-paciente, essa metodologia se fortaleceu, sendo a partir de 1962 preconizada pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Outra tecnologia desenvolvida à época, as escalas clínicas como *Hamilton Depression Rating Scale*, ofereciam não somente medidas objetivas de melhora dos sintomas aos ensaios clínicos mas também davam aos transtornos estudados uma roupagem mais ‘real’ de doença, apesar de que isso pudesse ocorrer por meio de uma tautologia (BRASLOW; MARDER, 2019).



Engana-se quem pensa que a relação inicial entre psicofarmacologia e psicanálise foi marcada apenas por conflito, como se fossem opostas e mutuamente exclusivas. A verdade é que em seus primeiros anos a introdução dos psicotrópicos na prática clínica foi facilitada pelo entendimento psicodinâmico de saúde e doença, que não deixava clara as fronteiras entre ambos (BRASLOW; MARDER, 2019). Ao compreender o sofrimento como parte de um espectro, aceitando diagnósticos dimensionais em vez de categóricos, e ao promulgar que o tratamento ‘real’ era a compreensão dos conflitos inconscientes, as medicações entraram como tratamento adjuvantes à psicoterapia com intuito de facilitar o processo analítico (SARWER-FONER, 1960). Essa concepção, foi também estimulada pela indústria farmacêutica em seus anúncios comerciais, já que àquela época, dada a hegemonia das concepções psicanalíticas, seria improvável ter êxito nas vendas ao promover a psicofarmacologia em detrimento da psicoterapia (BRASLOW; MARDER, 2019).

Esse cenário se refletiu parcialmente na concepção do DSM-II, lançado 16 anos após a primeira edição e que, com 193 categorias em vez das 128 iniciais, enfatizava o tratamento ambulatorial e definia melhor os diagnósticos de transtornos depressivos e de ansiedade, bem como os de personalidade e da infância e adolescência (BLASHFIELD et al., 2014). O homólogo internacional, publicado em 1965, era a CID-8 que propunha ser um sistema mais consensual em diversas nações. Entretanto, apesar das similaridades, diferenças importantes eram evidentes como, por exemplo, a inclusão do diagnóstico psicose histórica na CID-8, um oxímoro pela nomenclatura norte-americana, e a descrição de transtorno de personalidade passivo-agressiva pela DSM-II, que, por sua vez, era entendido como pejorativo pelos europeus. Outra diferença era que a CID-8 servia mais como uma lista de nomes, sem definir critérios diagnósticos ou prover definições (BLASHFIELD et al., 2014).

Mesmo com a publicação desses novos manuais, a credibilidade das classificações e dos diagnósticos foi aos poucos sendo colocada em xeque, devido a estudos que mostravam a heterogeneidade de como a psicopatologia era conceitualizada pelos clínicos (OVERALL; WOODWARD, 1975), as diferenças de impacto que definições mais ou menos rígidas exerciam sobre o diagnóstico em países distintos (KENDELL et al., 1971) e as limitações da identificação de quem não tinha um transtorno mental dentro de instituições psiquiátricas, como no clássico trabalho de Rosenhan (ROSENHAN, 1973). Somado a isso, houve também o emergente impacto dos movimentos de luta

antimanicomial, bem como os resultados obtidos pelas terapias cognitivo-comportamentais e a crescente descrença no modelo psicanalítico em prol de explicações mais objetivas e biologicamente orientadas dos transtornos (BLASHFIELD et al., 2014; ZACHAR; KENDLER, 2017). Neste cenário, em 1972 um grupo de pesquisadores propôs definições objetivas com critérios operacionais para os transtornos psiquiátricos, em um movimento que era o embrião para a próxima edição da classificação norte-americana, pois resumia as mudanças ocorridas até então (FEIGHNER et al., 1972).

O paradigma psicanalítico do entendimento dos diagnósticos psiquiátricos, que se mantinha hegemônico até então, foi progressivamente sendo substituído pela descrição mais objetiva dos sintomas e a concretização desse processo se deu com a publicação do DSM-III em 1980 (BLASHFIELD et al., 2014). Esse manual, cujos princípios foram posteriormente aplicados à classificação internacional, abandonava o entendimento psicanalítico, resgatava parcialmente nomenclaturas derivadas da psicopatologia descritiva afirmando voltar a Kraepelin e propunha modelos ‘ateóricos’, à semelhança das tentativas do século anterior (BRASLOW; MARDER, 2019). O intuito de se usarem modelos ‘ateóricos’ para descrição dos sintomas era justificado pela necessidade de se buscarem em pesquisa a etiologia e fisiopatologia dos transtornos sem uma explicação *a priori* (ZACHAR; KENDLER, 2017). Outra característica do manual foi a definição das categorias nosológicas baseando-se em número de critérios, o que colocava um limite claro entre o que era considerado normal e o que era anormal (FRANCES, 2013), em oposição ao pensamento psicanalítico cujas fronteiras não eram tão evidentes. Essas mudanças classificatórias foram necessárias e ao mesmo tempo permitidas pela introdução da medicina baseada em evidências na psiquiatria, e apesar de serem propostas como provisórias, os seus fundamentos acabaram por se estender às versões seguintes tanto do DSM quanto da CID.

### 3.3 CRÍTICAS AOS MODELOS CLASSIFICATÓRIOS CORRENTES

Em sua criação, o DSM-III prometia impulsionar a pesquisa em psiquiatria ao definir critérios claros para classificações heurísticas, dado que a etiopatogenia dos transtornos mentais ainda não era definida (HYMAN, 2010). De fato, as categorias que constavam nesta classificação, e que influenciaram não só as próximas edições do DSM mas também da CID, facilitaram a comunicação entre clínicos e pesquisadores ao redor do mundo (HYMAN, 2010). Isso é corroborado pelos diversos estudos de campo do DSM-III ao DSM-5, da CID-9 à recente CID-11 que mostram boa confiabilidade entre

observadores, assegurando que dois médicos vão atribuir com alta probabilidade o mesmo diagnóstico ao mesmo paciente avaliado aproximadamente ao mesmo tempo (KRAEMER, 2014; REED et al., 2018). Isso foi essencial para o avanço de diversos âmbitos da pesquisa e da clínica, como condução de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, possibilitando a aplicação da medicina baseada em evidência à psiquiatria.

Emil Kraepelin, o principal promotor da psicopatologia descritiva, e alvo de retorno almejado pelo DSM-III, afirmava que a classificação baseada no mero grupamento de sintomas era inadequada pois conduziria à descrição de categorias baseadas em propriedades superficiais de cada síndrome (ZACHAR; KENDLER, 2017). Entretanto, os diagnósticos heurísticos do sistema DSM foram paulatinamente reificados, ou seja, retirados de sua posição de criações humanas e tratados como se fossem entidades naturais, deixando de ser um conjunto de fenômenos que poderiam hipoteticamente indicar uma ou mais alterações biológicas subjacentes (HYMAN, 2010; MAJ, 2018). Tanto o DSM quanto a CID não apenas vieram a ser considerados o padrão ouro internacional, como também tornaram-se o padrão *de facto* para pesquisa e para a clínica, processo este que se deu por vários caminhos (CUTHBERT, 2014). Sendo essas as nomenclaturas oficiais, sistemas públicos e planos privados de saúde passaram a apenas cobrirem os custos de tratamentos atrelados a tais diagnósticos, e as estatísticas em saúde, sejam governamentais ou de pesquisadores independentes, também começaram a ser baseadas em tais entidades nosológicas (CUTHBERT, 2014). Os tratamentos, por sua vez, começaram a ser aprovados pelas agências reguladoras, como o FDA, para diagnósticos baseados nessas classificações e exigiam resultados de pesquisas no mesmo paradigma (HYMAN, 2010). Sendo o DSM e a CID os norteadores do diagnóstico, as agências de fomento à pesquisa passaram a requerer o seu uso para a submissões de projetos. Considerando-se que, via de regra, estas instituições tendiam a não se afastar da ortodoxia, um ciclo vicioso se estabeleceu, já que as nomenclaturas derivadas desses sistemas classificatórios passaram a ser exigidas para o financiamento de pesquisas que no fim acabaram por sustentá-los (CUTHBERT, 2014).

Kraepelin cria que idealmente as classificações deveriam basear-se em processos naturais, contudo ele próprio reconheceu que mesmo as suas descrições de transtornos poderiam não refletir entidades biológicas (ZACHAR; KENDLER, 2017). Nesse sentido, como era de se esperar, o paradigma nosológico do DSM progressivamente mostrou-se limitado, tanto à pesquisa quanto à sua aplicação clínica (FIRST et al., 2018; MAJ, 2018).

Como é descrito no próprio texto do DSM-5, as entidades ali presentes são definidas como um modelo transitório até que as pesquisas revelem os processos patológicos etiológicamente distintos dentre as síndromes clínicas (APA, 2013). Por outro lado, ao tratar as categorias diagnósticas não como possíveis representantes provisórios das doenças, mas como as doenças em si, a proposta de uso dos modelos atóricos heurísticos, cujo propósito era o esclarecimento dos substratos biológicos, não alcançou seu objetivo. Isso é evidenciado pelo fato de que as pesquisas em neurociência falharam em fornecer um nível adequado de sensibilidade e especificidade para orientar os diagnósticos (CUTHBERT, 2014), o que era inevitável, visto que a psiquiatria biológica buscou definir um ou mais genes ou biomarcadores para prever ou classificar entidades artificiais cuja validade clínica é incerta, a despeito da confiabilidade dos estudos de campo e que são baseadas na descrição superficial de fenômenos mentais complexos que por sua vez envolvem uma miríade de sistemas biológicos (KRAEMER, 2014; KRUEGER et al., 2018).

Outro processo importante acerca das limitações do DSM é relacionado à centralidade da fenomenologia enquanto base intelectual que esse manual a princípio declarava ter, almejando voltar às raízes da psicopatologia descritiva para qualificar cada transtorno em vez de partir de hipotéticas explicações etiológicas - fossem elas neurobiológica ou psicológicas - com a justificativa de que as pesquisas em neurociências, à época do desenvolvimento do DSM-III, ainda encontravam-se em estágio embrionário (HYMAN, 2010). Todavia, as classificações atuais evidenciam justamente um afastamento do detalhamento e do preciosismo da psicopatologia descritiva, bem como pela simplificação ao extremo da terminologia usada. Enquanto Jaspers dedicou toda uma obra ao exame da mente, o DSM apostou no *checklist* de sintomas em linguagem leiga; enquanto Kraepelin escreveu livros completos para descrever síndromes complexas, os DSMs conduziram o diagnóstico psiquiátrico a uma coleção de critérios arbitrários. Cabe ressaltar aqui que simplificação no método e na linguagem não necessariamente significa afastamento da ciência, podendo inclusive torná-la mais acessível aos pacientes e garantir a socialização do conhecimento, mesmo se aplicada a um objeto de estudo complexo como a mente humana. Contudo, a forma como foram tratados os fenômenos mentais não foi apenas simplificadora, mas também empobrecedora da estética (a linguagem utilizada), do conteúdo empregado e da forma como as síndromes são ‘construídas’, nem sempre correspondendo às evidências, mas sendo majoritariamente definidas *ex cathedra*

pelos comitês (KRUEGER et al., 2018). Por fim, as classificações tornaram-se conjuntos de sintomas que não são nem fundamentais nem patognomônicos, mas politéticos e em sua maioria sem estruturas hierárquicas, impedindo o reconhecimento de um centro sintomático distinto para a maior parte dos transtornos (ARAGONA, 2009).

Devido aos fatos acima citados, alguns diagnósticos tornaram-se bastante restritos e específicos enquanto outros passaram a ser absolutamente flexíveis e heterogêneos (ALLSOPP et al., 2019). Um exemplo são as diferenças entre dois transtornos de ansiedade bastante prevalentes: enquanto o transtorno de ansiedade social (ou fobia social) admite apenas uma combinação de sintomas para o diagnóstico, o transtorno de pânico admite em torno de 24.000 possibilidades diferentes (GALATZER-LEVY; BRYANT, 2013). É possível afirmar que todas essas 24.000 combinações são de fato a mesma entidade clínica? E no caso do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), cujas combinações podem formar mais de 600.000 possibilidades de apresentação sintomática (GALATZER-LEVY; BRYANT, 2013)? Isso se repete nos demais capítulos do DSM-5, nos quais em torno de 60% dos diagnósticos duas pessoas poderiam ter o mesmo transtorno sem compartilhar sequer um sintoma (OLBERT; GALA; TUPLER, 2014). Um terceiro e mais impactante exemplo são as possibilidades da prevalente comorbidade transtorno depressivo maior e transtorno de estresse pós-traumático: 270 milhões de combinações de sintomas satisfazem os critérios. Se, no entanto, outros cinco diagnósticos forem adicionados a ambos os transtornos (algo que não é incomum), as combinações alcançariam um quintilhão de possibilidades, número maior do que o de estrelas na Via Láctea (YOUNG; LAREAU; PIERRE, 2014). Desta forma, é evidente que há algo errado, e isso invariavelmente conduziu nosologia psiquiátrica a uma crise (ARAGONA, 2009; MARKON, 2013).

### 3.4 CONSEQUÊNCIAS DOS MODELOS DIAGNÓSTICOS ADOTADOS

Com alta heterogeneidade entre os diagnósticos e com pouca validade clínica, aos poucos a crise do diagnóstico em psiquiatria ficou evidente. Crise esta que não é apenas um simples capricho taxonômico ou de exercícios epistemológico, mas que tem consequências práticas na clínica, dado que as limitações na estrutura do diagnóstico trazem consequências ao prognóstico e à terapêutica, além de colocar em xeque novamente a credibilidade da psiquiatria.

O crescente número de diagnósticos em cada nova edição da classificação norte-americana, passando de 128 no DSM-I para 541 no DSM-5, levanta preocupações justificadas em relação à patologização das experiências humanas e à medicalização da vida, processos pelos quais situações corriqueiras da vida cotidiana passam a ser entendidos como problemas de saúde (ILLICH, 1975). Com classificações arbitrárias e nomenclatura questionáveis, é esperado que a população leiga seja menos inclinada a considerar condições relacionadas à vida mental como doença do que os psiquiatras (TIKKINEN et al., 2019). Isso pode ser decorrente do desconhecimento da população em relação à nosologia e psicopatologia, mas por outro lado reflete a opinião pública a respeito dos diagnósticos (TIKKINEN et al., 2019) e da psiquiatria, o que também se expressa mesmo entre estudantes de medicina e médicos das demais especialidades (APPLETON et al., 2017; SANDHU et al., 2019; SEOW et al., 2018). Como exemplo há a questão das prescrições: nos EUA, 20% dos adultos usam ao menos uma medicação psiquiátrica, 11% usam antidepressivos e 4% das crianças usam estimulantes (FRANCES, 2013). Considerando que a indústria farmacêutica movimenta mundialmente um capital de aproximadamente US\$ 7 bilhões ao ano, sendo metade desse montante na América do Norte e, sabendo-se que mais de 68% dos membros da força tarefa do DSM-5 tinha algum conflito de interesses declarado com a companhias de medicações (COSGROVE; BURSZTAJN; KRIMSKY, 2009), é possível compreender o porquê das conclusões da opinião pública.

*Prima facie* esses resultados podem conduzir, como no imaginário popular, à conclusão de que os números se devem apenas ao desejo dos psiquiatras em receber seu quinhão do bilionário mercado do sofrimento mental (CCHR, 2006; FAVA, 2016); mas, os resultados também escondem uma outra realidade. No mesmo período dos dados anteriores, os grandes responsáveis pela prescrição das medicações psiquiátricas foram os médicos na atenção primária: 90% dos ansiolíticos, 80% dos antidepressivos, 65% dos estimulantes e 50% dos antipsicóticos (FRANCES, 2013). Esse fato reflete em partes a proporção das especialidades, haja vista que nos EUA o número de psiquiatras é 10 vezes menor que a de clínicos gerais. Mas mais do que isso, reflete também, as mudanças de concepção do que seria ou não normalidade, resultado parcial do investimento intelectual das companhias farmacêuticas iniciado ainda nos primórdios da psicofarmacologia, conforme descrito anteriormente (FRANCES, 2013).

Por outro lado, em defesa do DSM-5, seus idealizadores advogam que o processo de desenvolvimento deste manual adotou a iteração epistêmica para definir as categorias diagnósticas, sendo aceito por eles, portanto, que esta classificação seria o melhor instrumento que teríamos por ora (PARNAS; KENDLER, 2017). Partindo da ideia de que depressão, mania e psicose, por exemplo, são fenômenos reais que têm sido percebidos por gerações, e portanto, independentemente das conceitualizações, o conhecimento tem sido avançado por um processo iterativo, cuja lógica consiste em que os sucessivos estágios do conhecimento, cada qual construído sobre o precedente, são criados de forma a avançar e atingir certos objetivos epistêmicos ou *local mínima* (PARNAS; KENDLER, 2017). Em oposição, a essa corrente, argumenta-se que ao usar as categorias presentes atualmente no DSM, não será possível iterar até atingir uma classificação natural, sendo necessário, portanto, uma mudança de paradigma científico (ZACHAR; KENDLER, 2017).

Uma das consequências mais evidentes das limitações do diagnóstico, e que contribui ao debate a respeito de crise e necessidade de mudanças, são as comorbidades em psiquiatria. Comorbidade é um termo médico que define a ocorrência simultânea de duas ou mais doenças diferentes, e, sendo derivado da medicina em geral, as condições comórbidas são entendidas como processos patológicos distintos, cada qual com sua etiologia, podendo ser assim diferenciados mesmo que a manifestação sintomática seja semelhante ou até mesmo igual (ARAGONA, 2009). Na psiquiatria, dado que as etiopatogenias são desconhecidas, denomina-se comorbidade a co-ocorrência de duas ou mais categorias diagnósticas no mesmo paciente. Em se tratando de saúde mental, a comorbidade é a regra, e não a exceção (KESSLER et al., 2005), e, por exemplo, de acordo com o sistema DSM a maioria dos pacientes que apresentarem critérios suficientes para um transtorno, satisfarão também critérios para um segundo transtorno. Por sua vez, a maioria daqueles que satisfizerem critérios para dois transtornos, também o farão para um terceiro, e assim por diante (KESSLER et al., 2005).

Muito tem-se discutido a respeito do problema das comorbidades em psiquiatria, discussão que comumente toma rumos diametralmente opostos, contribuindo à crise de credibilidade da especialidade. Alguns autores defendem que a comorbidade advém das características fisiopatológicas subjacentes aos transtornos mentais e que, independente do modelo aplicado, a co-ocorrência é inevitável (ARAGONA, 2009). Nesse sentido, o posicionamento compatível com a aceitação dos diagnósticos como verdadeiros

representantes da natureza, contribuiu, como explanado previamente, à sua reificação (VAN LOO; ROMEIJN, 2015). Por outro lado, autores têm definido tecnicamente a existência dessas comorbidades artificiais como uma anomalia empírica, um problema intrínseco ao paradigma científico subjacente ao modelo classificatório corrente e que, portanto, só seria sanada com uma mudança de paradigmas (ARAGONA, 2009). Em um polo mais extremo desta interpretação, o discurso pode, baseando-se nas fraquezas dos modelos, negar a utilidade dos diagnósticos e classificações no contexto histórico e, portanto, rumar em direção à negação da existência das doenças mentais (VAN LOO; ROMEIJN, 2015).

Provavelmente uma abordagem mais adequada seja de que a questão das altas taxas de comorbidades se devam à interrelação entre as escolhas classificatórias - as decisões tomadas para se repartir os sintomas em categorias - e a realidade empírica (VAN LOO; ROMEIJN, 2015). Desta forma, os problemas das comorbidades está associado às questões epistemológicas e ontológicas da própria nosologia, já que a co-ocorrência de dois transtornos seriam artefatos criado pelas divisões arbitrárias dos sintomas de doenças reais. E como essa discussão impacta a realidade cotidiana?

Em oposição à realidade da prática clínica, na qual as comorbidades são frequentes, é comum serem incluídos nos ensaios clínicos pacientes ‘modelo’, estereótipos das descrições dos manuais, geralmente excluindo aqueles com comorbidades, especialmente uso de substâncias psicoativas. Esse fato somado a outros pontos importantes, tais como vieses de publicação, conflitos de financiamento, pouca reprodutibilidade e mesmo metodologias inadequadas, superestima os resultados e limitam sua aplicação na prática clínica (LEICHSENRING; STEINERT; IOANNIDIS, 2019). Por exemplo, metanálises têm mostrado repetidamente baixas taxas de remissão no tratamento de diversos transtornos mentais, dificilmente passando dos 50% e tamanhos de efeito modestos quando corrigidos para vieses (LEICHSENRING; STEINERT; IOANNIDIS, 2019). Mesmo com essas correções e com resultados não muito animadores, ainda não fica claro em que medida os tamanhos de efeito obtidos nos ensaios clínicos, tanto de psicofarmacologia quanto de psicoterapia, se aproximam dos resultados no mundo real (SHERMAN et al., 2016). Nesse sentido tem-se proposto que um mudança de paradigma na condução de estudos clínicos é necessária, sendo sugerida a inclusão de estudos em condições de ‘mundo real’ e com outros avanços metodológicos incluindo



mudanças na abordagem dos diagnósticos e comorbidades (LEICHSENRING; STEINERT; IOANNIDIS, 2019).

#### **4 PROPOSTAS PARA MUDANÇAS CLASSIFICATÓRIAS E DESENVOLVIMENTO DE MEDIDAS OBJETIVAS**

Dado o cenário atual, conforme discutido até aqui, é sensato pensar que alternativas para melhorar as abordagens objetivas em saúde mental são necessárias. Se as perguntas em psiquiatria são amplas e não respondidas, e os debates são longos, isso se deve à complexidade de seu objeto de estudo, já que a mente é o componente mais intrincado do corpo humano. Por mais que emerge do cérebro, que é sua base material, ela se expressa no campo dos fenômenos, do comportamento, da vida social. Assim, o entendimento da mente pode e deve ser feito por diferentes perspectivas, da filosofia à biologia.

Em termos mais restritos e pragmáticos, dentro da prática psiquiátrica e do propósito deste trabalho, propõe-se focar nas manifestações clínicas, delimitadas pelos diagnósticos, bem como nas alterações biológicas que as acompanham e na abordagem metodológica utilizada para mensurá-las.

Dado que o problema inicial e mais central consiste nos próprios constructos diagnósticos, é necessário iniciar pelo resumo de quais são as possibilidades de mudança existentes, sejam elas baseadas em modelos *top down* pela avaliação sindrômica, sejam *bottom-up* pela neurobiologia; pendam elas à iteração epistêmica ou à mudança de paradigma. Em segundo lugar, dado que as definições diagnósticas atuais são modelos heurísticos construídos a partir das descrições e agrupamento de fenômenos e cujo objetivo em sua criação era o esclarecimento da etiologia e fisiopatologia, faz-se necessário descrever brevemente a busca pelas bases biológicas e suas agruras. Considerando a complexidade dos fenômenos mentais e do amplo número de dados necessários à sua investigação de forma objetiva, e tendo em vista que tanto a validade clínica quanto a reprodutibilidade são almejadas para o desenvolvimento de medidas mais objetivas em psiquiatria, o último ponto a ser discutido consiste na introdução de novas propostas no campo das análises metodológicas

##### **4.1 MUDANÇAS CONCEITUAIS NA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA**

Durante o desenvolvimento de sua quinta edição, surgiram debates a respeito do modelo adotado pelos DSM, especialmente em torno das críticas de que os diagnósticos baseados em sinais e sintomas não seriam necessariamente válidos para representar as doenças de fato, a despeito da confiabilidade que apresentavam nas pesquisas e estudos de campo (CUTHBERT, 2014; INSEL et al., 2010). Neste contexto, houve a proposta de criação de um novo modelo classificatório, batizado *Research Domain Criteria* (RDoC), que partisse das evidências da neurociência e com o qual se pudesse construir novos constructos diagnósticos baseados na etiopatogenia, nas dimensões comportamentais e em redes neurais em uma estratégia *bottom-up* que se aproxima de uma mudança de paradigma (CUTHBERT; INSEL, 2013; INSEL et al., 2010). Sendo proposto pelo próprio *National Institute of Mental Health* (NIMH), verbas de pesquisa foram destinadas especificamente para o RDoC e novas evidências vem sendo produzidas com base em seus domínios e constructos (CUTHBERT, 2014). Como um foco detalhado nos fatores biológicos das doenças mentais, o modelo não escapou das críticas por dar pouco espaço às questões sociais (MCLAREN, 2012). Contudo, a maior limitação do modelo neste momento é que ele ainda não pode ser aplicado à clínica, dado que seus domínios, constructos e unidades de análise seguem sendo estudados e validados.

Outras perspectivas de entendimento dos transtornos mentais, mas que não abandonam totalmente a nomenclatura atual, são a hierarquização das síndromes e de sua abordagem de forma dimensional. A literatura tem demonstrado que, ao contrário da antiga proposta de Krapelin, e mais próxima à perspectiva de Bleuler e da psicanálise, a psicopatologia e os fenótipos das síndromes psiquiátricas comumente se apresentam de forma contínua em vez de categóricas, algo que não se dá somente entre os diagnóstico, mas também entre eles e a dita ‘normalidade’ (ZACHAR; KENDLER, 2017). Foge ao escopo deste trabalho discutir a questão da normalidade, todavia é evidente que as fronteiras entre o normal e o patológico quando se consideram entidades categóricas são muito mais arbitrárias do que quando o entendimento é dimensional (ZACHAR; KENDLER, 2017). Em todo caso, essa perspectiva dimensional foi parcialmente abordada no DSM-5 ao abolir, por exemplo, os diagnósticos como autismo típico e síndrome de Asperger e substituí-los pelos Transtorno do espectro do autismo (APA, 2013). Possíveis questionamentos a serem levantados incluem: dado que o DSM-5 apresenta mais de 500 diagnósticos, quantas dimensões existiriam? Tantas quantas os seus capítulos? E como se organizariam?

Segundo Krueger et al., a melhor abordagem para essas questões é justamente entendê-las de forma hierarquizada (KRUEGER et al., 2018). Por exemplo, a tendência a experimentar ansiedade patológica é claramente correlacionada com a de apresentar depressão clínica, apesar de elas poderem ser categoricamente distinguíveis, a depender de cada caso. Contudo, alguém que apresente ambas as condições, aos moldes atuais, provavelmente seria diagnosticado com uma comorbidade, por exemplo transtorno de ansiedade generalizada e transtorno depressivo maior, uma co-ocorrência prevalente (HASIN et al., 2018; KESSLER et al., 2005). No modelo hierarquizado *Hierarchical Taxonomy of Psychopathology* (HiTOP), propõe-se uma dimensão ‘*distress*’ que estaria acima das de depressão e ansiedade, e, portanto, evitaria uma comorbidade artificial entre um transtorno depressivo e um de ansiedade. Por sua vez, a dimensão ‘*distress*’ estaria dentro de uma maior denominada ‘*internalizing*’ (KRUEGER et al., 2018). Esta hierarquização do modelo HiTOP propõe incluir dimensões validadas empiricamente, o que não implica necessariamente no abandono às terminologias tradicionais como pânico, fobias e TEPT, e, portanto, não se afasta da ideia de iteração epistêmica nesse sentido (KRUEGER et al., 2018). Não obstante ter suas vantagens, como ser mais aplicável à clínica do que o RDoC atualmente, o modelo também vem acompanhado de críticas, como, dentre outras, a questionável decisão de alocar mania dentro do mesmo subgrupo de obsessões e compulsões e no espectro de “internalizantes” (GHAEMI, 2018).

Uma terceira proposta, que se relaciona às anteriores, é a psiquiatria transdiagnóstica. Com o prefixo *trans*, que de sua raiz latina significa tanto através quanto adiante, a psiquiatria transdiagnóstica propõe investigar fatores clínicos e biológicos em diferentes categorias nosológicas e avançar o campo, ao comparar seus resultados com o padrão ouro (FUSAR-POLI et al., 2019). Esses modelos desenvolvidos a princípio em terapias cognitivo-comportamentais para transtornos alimentares e de ansiedade (FAIRBURN; COOPER; SHAFRAN, 2003; NORTON, 2017), baseava-se nos princípios de que a etiologia e os fatores perpetuadores eram comuns a diversos transtornos e que o crescente número de manuais psicoterápicos específicos para cada diagnóstico era uma barreira à aplicação das abordagens cognitivas e comportamentais (FUSAR-POLI et al., 2019). Ao se estender tais conceitos aos transtornos de ansiedade e depressivos, outros fatores especialmente relevantes foram os já discutidos heterogeneidade diagnóstica e altas prevalências de comorbidades (CLARK, 2009; FUSAR-POLI et al., 2019)

Um fator que permeia as abordagens transdiagnóstica, mas também a dimensional e hierarquizada, é a ideia radical de que uma única dimensão possa explicar, e mesmo medir, a suscetibilidade a transtornos mentais e às comorbidades, bem como a persistência e a gravidade dos sintomas (CASPI; MOFFITT, 2018). Apesar de este ser um conceito aparentemente novo, sua proposta inicial remonta a 1946 quando o psicanalista e biógrafo de Freud, Ernest Jones, propôs à *British Psycho-Analytical Society* que um fator semelhante ao fator geral de inteligência G poderia também ser aplicado à psicopatologia (JONES, 1946). Décadas adiante, Caspi et al. redescobriram este conceito de forma empírica e o batizaram de fator p em analogia àquele mencionado por Ernest Jones (CASPI et al., 2014). O assim chamado fator p tem sido teorizado como diversas possibilidades de manifestações transdiagnóstica, como por exemplo a representação de estados afetivos desagradáveis, o controle emocional limitado e disfunções do pensamento, fatores que permeiam as manifestações fenomênicas de diferentes fenótipos clínicos (CASPI; MOFFITT, 2018).

A despeito das ideias promissoras, o fator p ainda tem pouca aplicação clínica, servindo apenas à investigação científica. Por outro lado, as abordagens transdiagnósticas, embora já com um certo corpo literário produzido, tem ainda uma qualidade de produção limitada em diversos aspectos, como foi recentemente demonstrado em uma revisão sistemática, na qual grande parte dos artigos publicados nesta área foram heterogêneos, com metodologias fracas, muitas vezes incoerentes, sem comparações com o padrão ouro (DSM ou CID) e aplicadas a número restrito de transtornos (FUSAR-POLI et al., 2019). Tendo em vista essas limitações, os autores fizeram recomendações para que futuros estudos possam ser refinados e de fato avançar o campo do diagnóstico em psiquiatria (FUSAR-POLI, 2019; FUSAR-POLI et al., 2019), haja vista que este é um campo promissor de estudo, mas que ainda peca pela baixa qualidade metodológica empregada.

#### 4.2 DOS MARCADORES BIOLÓGICOS EM PSIQUIATRIA E SUAS LIMITAÇÕES

O processo diagnóstico em psiquiatria baseia-se na avaliação clínica das experiências subjetivas (sintomas) e observação dos comportamentos (sinais) (APA, 2013). Apesar de este ainda ser o padrão ouro da clínica em saúde mental, é um método propedêutico que contrasta com a maior parte das demais especialidades da medicina, cujas avaliações objetivas são calcadas majoritariamente em testes biológicos (INSEL; QUIRION, 2005). Os assim chamados marcadores biológicos, ou biomarcadores, são

medidas que, para serem clinicamente úteis, devem idealmente ter sensibilidade e especificidade suficiente para permitirem a caracterização de uma doença e, preferentemente, devem ter nenhuma ou quase nenhuma sobreposição a outras categorias nosológicas (DAVIS et al., 2015). Para além da definição do diagnóstico, um biomarcador também pode se prestar a estipular prognósticos e guiar tratamentos numa doença específica (DAVIS et al., 2015). Com o desenvolvimento das neurociências e com o uso universal dos mesmos parâmetro diagnósticos em diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo, o conceito de biomarcadores se tornou um objetivo no horizonte da psiquiatria biológica (INSEL; QUIRION, 2005; KUPFER; FIRST; REGIER, 2002).

Apesar de a ideia de aplicar medidas objetivas com base em achados biológicos não ser nova, remontando aos anos 1970 com as primeiras pesquisas com teste de supressão de dexametasona (ARANA, 1985), o interesse pelos biomarcadores cresceu sobremaneira nas últimas décadas (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016; ROWLAND et al., 2018), não apenas na literatura científica especializada, esse fenômeno ocorreu, mas também na mídia leiga na qual veiculou-se a ideia de que medidas objetivas poderiam finalmente resolver o controverso centenário das classificações psiquiátricas exclusivamente baseadas no agrupamento de sintomas (NUTT, 2016). Essas expectativas foram parcialmente frustradas, já que, a despeito do avanço das neurociências em anos recentes, a transferência dos achados das pesquisas para a prática clínica ainda continua demasiado limitada, devido a diversas razões, como explicado a seguir.

O objetivo primário de grande parte dos estudos com biomarcadores foi a identificação dos transtornos por meio dos marcadores biológicos. Contudo, devido à já discutida previamente heterogeneidade dos constructos diagnósticos - e à não representação deles das doenças de fato - as tentativas de levarem os achados das pesquisas à prática clínica foram falhas (HEINRICHS, 2004; HYMAN, 2010; PAVÃO; TORT; AMARAL, 2015). Como seria possível encontrar marcadores biológicos com aceitáveis especificidade e sensibilidade para síndromes não homogêneas? Um outro fator, derivado deste primeiro, é que boa parte dos estudos compara extremos: pacientes prototípicos (*i.e.* que cumprem todos os critérios diagnósticos na ausência de comorbidades) com controles saudáveis também prototípicos (KAPUR; PHILLIPS; INSEL, 2012; THE LANCET PSYCHIATRY, 2016), prejudicando a translação haja vista que até 19% dos médicos utiliza categorias residuais nos diagnósticos (e portanto não os protótipos, como psicoses não especificadas em vez de esquizofrenia) (FIRST et

al., 2018), além de que, como discutido anteriormente, a comorbidade é, em grande parte dos casos, a regra e não a exceção na clínica psiquiátrica (KESSLER et al., 2005). Soma-se a esses fatores a ênfase nos achados estatísticos em vez da significância clínica (PERLIS, 2011; STERNE; DAVEY SMITH, 2001), além de questões metodológicas outras como pequeno poder estatísticos, vieses de publicação e falta de replicação dos achados (IOANNIDIS, 2005; KAPUR; PHILLIPS; INSEL, 2012).

Dado esse cenário, algumas mudanças conceituais e metodológicas foram propostas e algumas medidas tomadas para melhorar a pesquisa em biomarcadores com a esperança de torná-la aplicável à clínica. Por exemplo, consórcios internacionais foram formados em estudos com neuroimagem e genética (DE ZWARTE et al., 2019; FAVRE et al., 2019; VAN VELZEN et al., 2019), propiciando maiores tamanhos amostrais e, portanto, poder estatístico. Especificamente no caso dos marcadores sanguíneos, o desenvolvimento de protocolos com padronização das coletas e medidas de biomarcadores sanguíneos (ANDREAZZA et al., 2019) bem como uso dos chamados ‘*omics*’, incluindo diferentes moléculas em diversos níveis biológicos nas análises, podem definitivamente avançar o campo. Todavia, especialmente em relação aos biomarcadores periféricos, ainda foram pouco exploradas abordagens estatísticas que oferecem medidas prognósticas e aplicação de técnicas mais sofisticadas que permitam lidar com grande número de variáveis em diversos níveis biológicos e melhorar a capacidade de replicação dos achados.

#### 4.3 AVANÇAR OS MÉTODOS COM ABORDAGENS INTELIGENTES

Os tempos recentes têm sido marcados pelo fenômeno da produção, armazenamento e processamento de grandes volumes de dados advindos da informática e de sistemas integrados de informações. A esse amplos conjuntos de variáveis dá-se o nome de *Big data* (PASSOS; MWANGI; KAPCZINSKI, 2016). Marcado pela rápida produção de informação e em diversos níveis, esse volume de informações não é possível de ser interpretado por humanos, fazendo-se necessário o uso de técnicas computacionais sofisticadas (KLOUS; WIELAARD, 2016; PASSOS et al., 2019). De uma concepção maior de inteligência artificial derivadas dos estudos de Alan Turing (TURING, 1937), as técnicas de *machine learning* consistem em um grupo de diferentes algoritmos computacionais cujo objetivo é encontrar padrões nas informações de grandes bancos de dados com intuito de obter conclusões relevantes. Baseando-se nos padrões encontrados,

essas funções matemáticas podem aprender com a experiência e tirar conclusões precisas (KUHN; JOHNSON, 2013a; PASSOS et al., 2019).

Divide-se as técnicas de *machine learning* em aprendizado supervisionado e não supervisionado. No primeiro caso, o algoritmo recebe os dados com os quais treinará e com base nos quais suas funções serão modeladas para prever um desfecho definido *a priori* (PASSOS et al., 2019). Já nos modelos de aprendizado não supervisionado, os dados são incluídos, mas não há um desfecho pré-definido. Neste caso, o objetivo do modelo é encontrar padrões dentre as variáveis do banco de dados e agrupá-las da melhor forma possível em dois ou mais conjuntos (PASSOS et al., 2019).

E como se dá esse aprendizado? Como exemplo do primeiro caso, de aprendizado supervisionado, o algoritmo analisa os dados de um banco de treino, no qual se estabelece um modelo que consiga distinguir níveis diferentes de um determinado desfecho, no caso de variáveis categóricas, ou prever uma variável contínua. O modelo é ajustado e preditores podem ser excluídos para melhorar a performance do modelo. Por fim, o melhor modelo é então testado num novo banco de dados cujas observações não foram utilizadas para treinamento, evitando teorizações *post hoc* (PASSOS et al., 2019). A performance do modelo medida pela capacidade de predição neste novo banco de dados, e pode ser dada por métricas como acurácia ou curvas ROC (*receiver operating characteristic*), a depender do desfecho. O objetivo é garantir a capacidade de generalização deste modelo e a predição a nível individual. A mesma lógica se aplica para desfecho numéricos, contudo, nestes casos, não se trata de classificação, mas de regressão e as medidas de eficácia serão outras como o  $R^2$  (KUHN; JOHNSON, 2013a; PASSOS et al., 2019).

Dentro do contexto mencionado acima de crise de diagnóstico, de pouca reprodutibilidade das pesquisas e de limitações das medidas objetivas em psiquiatria, como podem essas novas tecnologias ajudar a mudar o paradigma vigente? Com o crescente número de consórcios de pesquisas, estudos multicêntricos e produção de dados populacionais, uma grande quantidade de informação tem sido gerada em saúde mental, que se aproxima cada vez mais dos conceitos de *Big data*. Além disso, grandes bancos de informações construídos sobre a perspectiva como a do RDoC, com armazenamento de variáveis em múltiplos níveis (do celular ao comportamental, da neuroimagem aos dados sociodemográficos) podem ser usados para que, com bases em suas complexas relações, classificações e predições acuradas sejam executadas.

As técnicas de aprendizado não supervisionado podem auxiliar a criação de agrupamentos diagnósticos sem definições pré-determinadas, cuja investigação se dará *a posteriori*, e que se organizem pelos próprios padrões encontrados nos dados pelos algoritmos. Essas variáveis podem ser tão diversificadas quanto aquelas extraídas da genética, do fenótipo, bem como dos dados sociodemográficos e do curso longitudinal dos sintomas, ou mesmo uma mistura de todos. Dessa forma, é possível que se encontre grupos menos arbitrários baseados tanto nas bases biológica, quanto nas manifestações clínicas e nos desfechos psicossociais por exemplo. Além disso, as técnicas supervisionadas têm o potencial de auxiliar na predição de desfechos longitudinais ou na classificação de diferentes grupos, sejam elas criadas a partir de técnicas não supervisionadas, sejam elas categorias diagnósticas mais tradicionais como as dos sistemas DSM ou CID.

Além do descrito acima, as técnicas de *machine learning* tem grande potencial dentro da psiquiatria, não só pela capacidade de predição de determinados algoritmos, mas pela mudança da lógica de como se utilizar os dados e a estatística. A ideia de se treinar um modelo preditivo e testá-lo avaliando a capacidade de generalização de seus resultados pode avançar a questão da limitada reprodutibilidade das pesquisas em psiquiatria e também aproxima a psiquiatria da medicina de precisão ao fazer predições em nível individual em vez de se basear apenas em médias de grupos. Mais interessante é que, a despeito da existência de algoritmos avançados com *artificial neural networks*, técnicas mais tradicionalmente usadas na medicina como regressão logística ou linear também podem se apropriar dessa perspectiva de treino e teste para refinar os seus achados. Em outras palavras, a lógica de se usar modelos de treino e teste, aumentando a precisão e a reprodutibilidade, além de poder lidar com grande número de informações, é o diferencial desta perspectiva metodológica.



## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar as limitações e propor mudanças para o entendimento e a aplicação de marcadores objetivos em psiquiatria.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Investigar criticamente as tendências da produção da ciência e os resultados encontrados sobre biomarcadores periféricos em psiquiatria a partir de revisão sistemática da literatura.
2. Testar mudanças de paradigmas técnicos dos biomarcadores periféricos com uso de inteligência artificial em uma amostra transdiagnóstica.
3. Comparar os limites do diagnóstico categórico com grupos criados através métodos não-supervisionados em amostras transdiagnósticas em psiquiatria.

## 6 MÉTODOS

Para a execução deste trabalho, diferentes metodologias foram aplicadas em cada um dos três artigos. Nessa sessão os métodos serão sucintamente descritos, contudo eles serão explicados em maiores detalhes no corpo do texto de artigo em particular, conforme consta na sessão dos resultados.

### 6.1 ARTIGO 1

Iniciou-se o primeiro artigo com uma busca em base de dados com as palavras-chave psiquiatria e biomarcadores para se investigar a tendência da produção literária neste campo nas últimas décadas. Em seguida, realizou-se uma revisão sistemática da literatura utilizando-se como termo de busca diversos transtornos psiquiátricos e um termo mais geral de biomarcadores. Os resultados obtidos foram analisados num *script* do *software* MATLAB para ranquear os biomarcadores periféricos (obtidos em sangue, plasma, soro ou saliva) mais frequentes (baseado nas palavras-chave) em cada um dos diagnósticos psiquiátricos estudados. Em seguida os biomarcadores mais frequentemente estudados nos transtornos mentais mais estudados foram usados como termos para uma nova busca cujo resultado foi tabelado para que se pudesse ter um perfil das metodologias empregadas nos estudos com biomarcadores em psiquiatria. Informações como tamanho amostral, número de biomarcadores incluídos em cada análise, tipo de comparações (se entre diagnósticos ou com controles), desenho dos estudos, medidas de eficácia utilizadas, dentre outras, foram avaliadas.

Uma segunda busca sistemática foi realizada utilizando-se os mesmos biomarcadores e transtornos psiquiátricos da primeira investigação, contudo neste segundo passo buscou-se apenas metanálises em vez de estudos originais. Os resultados foram novamente tabelados para se obter um perfil dos estudos sistemáticos produzidos até então na área. Foram avaliados dados como a qualidade dos artigos, o resultado e a direção das variações dos biomarcadores, o tamanho de efeito, a heterogeneidade e o tamanho de efeito corrigido, dentre outros.

### 6.2 ARTIGO 2

No segundo artigo, foram incluídos vinte pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, vinte com diagnóstico de transtorno bipolar e vinte controles saudáveis pareados para idade e gênero. Os pacientes convidados a participar acompanhavam-se

nos ambulatórios do Programa de Transtorno Bipolar e do Programa de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e como critério de inclusão era necessário ter o diagnóstico de esquizofrenia ou de transtorno bipolar de acordo com os critérios do DSM-IV e realizado mediante entrevista estruturada pelo *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-IV).

Amostras de sangue foram coletadas para se avaliar os níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* - BDNF), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), eotaxina-1 (*C-C motif chemokine 11* - CCL11), glutatona S-transferase e glutatona peroxidase e incluí-los no modelo classificatório.

A análise foi realizada com a técnica de *machine learning* Máquinas de Vetores de Suporte (SVM, do inglês *Support Vector Machine*), utilizando-se biomarcadores periféricos como variáveis preditoras e os grupos (esquizofrenia, transtorno bipolar ou controles) como desfecho. SVM é um algoritmo *kernel learning* que transforma um grupo de variáveis em uma matriz de similaridade através de um procedimento de *kernel mapping* que é subsequentemente usada no algoritmo para o processo de treinamento. Neste estudo, um modelo de *kernel* linear foi utilizado.

Como pré-processamento, as variáveis foram transformadas em escores z antes de serem incluídas no algoritmo. Para se estabelecer a capacidade de generalização do modelo, um procedimento de *leave-one-out cross validation* (LOOCV) foi utilizado. Este é um processo iterativo no qual se treina o algoritmo com toda a amostra à exclusão de uma observação, e que se repete até que todas as observações sejam excluídas de um procedimento de treino (JOHNSTON et al., 2014). Com esse método assegura-se que o modelo será testado numa observação que não foi incluída no treino, evitando raciocínios circulares (VAPNIK, 1998).

A validade do algoritmo em prever o grupo ao qual cada observação era pertencente foi avaliada utilizando-se métricas como acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. O teste de  $\chi^2$  comparando a classificação original com a predita foi realizada e a significância definida em  $p < 0,05$ . Esses cálculos foram realizados nas três comparações, quais sejam, esquizofrenia *versus* controles, transtorno bipolar *versus* controles e esquizofrenia *versus* transtorno bipolar.

### 6.3 ARTIGO 3

Para o terceiro trabalho foram incluídos 198 pacientes que eram acompanhados nos ambulatórios dos Programas de Transtornos de Ansiedade, Transtornos do Humor Transtorno Bipolar e Esquizofrenia e Demências do HCPA. Como critério de inclusão, os pacientes deveriam ter como diagnóstico principal transtorno psicótico (esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo), transtorno bipolar (tipos I ou II), transtorno depressivo maior ou transtornos de ansiedade (transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, agorafobia, fobia social ou transtorno obsessivo-compulsivo) de acordo com os critérios do DSM-5, além de ter 18 anos de idade ou mais.

Os diagnósticos foram confirmados por entrevista clínica realizada por psiquiatras treinados da pesquisa, que também coletaram dados clínicos e sociodemográficos. Os sintomas foram avaliados com uso dos instrumentos *The Clinical Global Impression Scale, Severity of Illness* (CGI-S)(GUY, 1976); *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) (HAMILTON, 1960); *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (YOUNG et al., 1978); *Generalized Anxiety Disorder 7* (GAD-7) (SPITZER et al., 2006); *Penn State Worry Questionnaire* (PSWQ) (MEYER et al., 1990). Além da avaliação sintomática, o funcionamento psicossocial foi investigado com o uso da *Functioning Assessment Short Test* (FAST) (ROSA et al., 2007), uma escala de 24 itens aplicadas pelo clínico. Dados clínicos sobre a trajetória longitudinal dos transtornos psiquiátricos foram investigadas retrospectivamente por meio da checagem dos prontuários eletrônicos dos pacientes.

Amostras de sangue foram coletadas para realização de exames bioquímicos que consistiram na análise da interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-10, fator de necrose tumoral alfa (*tumour necrosis factor alpha* - TNF- $\alpha$ ) e CCL11.

Primeiramente foram comparados o funcionamento psicossocial, as variáveis clínicas e as características sociodemográficas entre os grupos de transtornos psiquiátricos (esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e transtornos de ansiedade) usando análise de variância (ANOVA) ou teste de *Kruskal-Wallis* para variáveis numéricas paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. Análise de covariância (ANCOVA) foi usada para a comparação dos biomarcadores usando gênero, idade e sintomas ansiosos e depressivos como covariáveis. Para obter os valores das comparações dos pares, foram realizados teste de *Tukey* para múltiplas comparações e teste de *Wilcoxon* com procedimento de *Benjamini & Hochberg*.

Em seguida, uma análise não supervisionada foi realizada com técnica de *partitioning around medoids* (PAM) com *Manhattan distance metric dissimilarity matrix* (KAUFMAN; ROUSSEEUW, 2001) incluindo os valores brutos de cada item da FAST para construir subgrupos homogêneos baseados no funcionamento psicossocial. O número de cluster foi determinado pelo método da silhueta (KAUFMAN; ROUSSEEUW, 2001). Em seguida, as características clínicas, sociodemográficas e biológicas dos subgrupos criados pela PAM foi comparada utilizando-se testes t e de *Wilcoxon* para variáveis numéricas paramétricas ou não paramétricas, respectivamente e teste de  $\chi^2$  para as categóricas. O tamanho de efeito das diferenças de cada subdomínio da FAST entre os *clusters* criados foi calculado com delta de *Cliff*. Os valores de p foram ajustados para múltiplas comparações com o procedimento de *Benjamini & Hochberg*. Por fim, uma regressão logística múltipla foi executada definindo-se como desfechos os subgrupos criados e como preditores os dados clínicos e os biomarcadores com intuito de investigar o efeito dessas variáveis no funcionamento psicossocial baseado nos clusters definidos pelo aprendizado não-supervisionado. O melhor modelo foi selecionado conforme o menor valor do Critério de Informação de *Akaike*. Todas as análises foram executadas no *software* R (<https://www.R-project.org/>).

## **7 RESULTADOS**

### **7.1 ARTIGO 1**

Título: On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: A systematic review

Publicado no periódico Neuroscience and Biobehavioral Reviews

Fator de impacto 8.002

**Title:** On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: A systematic review

**Authors:** Jairo Vinícius Pinto<sup>a</sup>, Thiago C. Moulin<sup>b</sup>, Olavo B. Amaral<sup>b</sup>

- a. Laboratory of Molecular Psychiatry, Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul., Porto Alegre, RS, Brazil
- b. Institute of Medical Biochemistry Leopoldo de Meis, Federal University of Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brazil

### **Abstract**

The search for biomarkers has been a leading endeavor in biological psychiatry. To analyze its evolution over the years, we performed a systematic review to evaluate (a) the most studied peripheral molecular markers in major psychiatric disorders, (b) the main features of studies proposing them as biomarkers and (c) whether their patterns of variation are similar across disorders. Of the six molecules most commonly studied as plasmatic markers of schizophrenia, major depressive disorder or bipolar disorder, five (BDNF, TNF-alpha, IL-6, C-reactive protein and cortisol) were the same across diagnoses. An analysis of this literature showed that, while 66% of studies compared patients and controls, only 34% were longitudinal, and only 10% presented a measure of diagnostic or prognostic efficacy. Meta-analyses showed variation in the levels of these molecules to be robust across studies, but similar among disorders, suggesting them to reflect transdiagnostic systemic consequences of psychiatric illness. Based on this, we discuss how current publication practices have led to research fragmentation across diagnoses, and suggest approaches to face this issue.

**Keywords:** Major depressive disorder; Bipolar disorder; Schizophrenia; Biomarkers; Transdiagnostic; Peripheral; Molecular

## 1. Introduction

With the growth of biological psychiatry and the widespread adoption of diagnostic classifications, the concept of diagnostic biomarkers has loomed promisingly in the horizon as a major goal of biological psychiatry (Insel and Quirion, 2005; Kupfer et al., 2002). Although the idea of objective diagnostic tests in psychiatry is not new, and goes back to early promises such as the dexamethasone suppression test (Arana, 1985), interest in biomarkers has grown exponentially over the last two decades, as shown by the steep rise in articles including the words “biomarker” and “psychiatry” (Fig. 1A). Not only part of the scientific literature, but also news pieces in scientific journals (Haag, 2007) and in the lay media (Nutt, 2016) have spread the idea that objective tests could eventually trump the centuries-old method of using clusters of symptoms to diagnose mental illness.

Nevertheless, the application of biomarkers in the psychiatric clinic is still very limited. As recently discussed by various authors (Kapur et al., 2012; *Lancet Psychiatry*, 2016), problems for translating research findings into clinical practice include the biological heterogeneity of diagnostic constructs (Heinrichs, 2004; Hyman, 2010; Pavão et al., 2015), the emphasis on statistical rather than clinical significance (Perlis, 2011; Sterne and Davey Smith, 2001), the use of extreme comparisons between prototypical patients and healthy controls (Kapur et al., 2012; *Lancet Psychiatry*, 2016), and issues such as low statistical power, publication bias and lack of replication (Ioannidis, 2005; Kapur et al., 2012). Moreover, the controversy over the soundness of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) as a framework for biological psychiatry (Cuthbert and Insel, 2013), as well as evidence showing that major psychiatric disorders are promiscuous in terms of genetic loci (Smoller, 2013), risk factors (Caspi et al., 2014) anatomical substrates (Goodkind et al., 2015; Sprooten et al., 2017) and treatment (Chouinard, 2006), have led some to argue that the greatest promise in biomarker development might lie not in diagnosis, but in the prediction of prognosis and/or treatment response (Davis et al., 2014).

Although such advice seems generally sound, it is uncertain whether such concerns have made a significant impact on biomarker research. Moreover, due to the high degree of separation of psychiatric research into different disorders, the question of whether the promiscuity among disorders observed for genetics, anatomy and risk factors also applies to peripheral biomarkers has only been studied in isolated cases (Fernandes



et al., 2013; Goldsmith et al., 2016). With this in mind, we decided to (a) systematically investigate what are the most studied peripheral blood markers for major psychiatric disorders, (b) perform a systematic review of the experimental design features of articles evaluating them as biomarkers and (c) on the basis of available meta-analytical evidence, investigate whether variation in their levels occurs similarly across different diagnoses.

## **2. Methods**

### **2.1. Search strategy and biomarker selection**

We initially searched the PubMed and Scopus databases on June 5th, 2015 for articles containing the terms “biomarker” OR “biomarkers” AND (“serum” OR “blood” OR “plasma” OR “plasmatic”) AND one of six psychiatric disorders: (a) “bipolar disorder”, (b) “major depression” OR “major depressive disorder”, (c) “schizophrenia”, (d) “post-traumatic stress disorder” OR “PTSD”, (e) “attention-deficit-hyperactivity disorder” OR “ADHD”, (f) “autism” OR “ASD”. Although this search was non-exhaustive, as articles might study peripheral markers without using the term “biomarker”, our objective was to specifically select papers on this topic for an automated keyword search – thus, the main goal was to minimize the presence of literature not relating to the theme.

Based on search results, we used a MATLAB script (available upon request) to count the numbers of articles containing each individual term in the author and index keywords of the Scopus database (the current PubMed XML field for keywords, “Other Terms”, was not present before 2013 and thus could not be used). We then ranked words in order of frequency and manually scanned the tables to build a list of the molecules most frequently included as keywords for each individual disorder (Table 1), taking care to aggregate counts of terms relating to the same molecule (e.g. “BDNF” and “brain-derived neurotrophic factor”).

### **2.2. Selection criteria and analysis of original article features**

Using the three disorders with the largest number of articles in our search (major depressive disorder, schizophrenia and bipolar disorder), we chose five molecules appearing among the top six keywords for these disorders – brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and hydrocortisone (cortisol) for further study. We then performed

searches in PubMed and Scopus on August 31st, 2015 using the following terms as keywords (as well as MeSH terms for all of them in PubMed):

- (a) one of the three disorders (“schizophrenia”/“bipolar disorder”/ “major depression” OR “major depressive disorder”)
- (b) one of the biomarkers above, with inflammatory markers being pooled into a single search due to the high crossover of articles among them (“BDNF”/“interleukin-6” OR “c-reactive protein” OR “tumor necrosis factor alpha”/“hydrocortisone”).
- (c) “biomarker” OR “biomarkers”

For each biomarker/disorder combination, we screened abstracts (or full text when necessary) for the following inclusion criteria: (a) original articles, (b) in English, (c) including human patients, (d) with the disorder of interest, according to DSM or International Classification of Diseases (ICD) criteria and (e) performing peripheral measurements of the molecule in question (for a summary of the search strategy, see Fig. 2A). We focused on peripheral levels of the molecules, and did not include articles evaluating genetic polymorphisms and/or epigenetic changes in their corresponding genes. We then obtained the full text of every article (except for five articles for which it could not be obtained) and extracted the following information on experimental design features (presented in Table 2, Fig. 3, Supplementary Tables 1–3 and Supplementary Fig. 1):

- (a) the specific molecule measured (e.g. BDNF protein, proBDNF protein, BDNF mRNA), site of measurement (e.g. blood, saliva, sweat, urine, hair) and any specific conditions of measurement (e.g. after dexamethasone challenge).
- (b) the group comparisons performed in the article (e.g. patients vs. controls; different states of the disorder; patients with the disorder vs. those with another disorder; before vs. after treatment).
- (c) the correlations performed within the group of patients (e.g. with symptoms, with illness progression, with treatment response or prognosis, with other markers).
- (d) whether the study was cross-sectional or longitudinal.
- (e) for longitudinal studies, whether it belonged to a predictive study in a population without the disorder.
- (f) whether it offered an objective measure of diagnostic/prognostic efficacy (e.g. receiver operating characteristic (ROC) curves, odds ratio, classifier accuracy) or only presented a statistical comparison between groups.

- (g) the total number of markers studied in the article.
- (h) the total sample size of the article.
- (i) the journal in which it was published.

Information was extracted by two of the authors (O.B.A. and J.V.P.) after extensive discussion of criteria, and 20% of the articles were crosschecked by both investigators, yielding a kappa coefficient of 0.948 for categorical variables. Controversies were solved with the participation of a third investigator (T.C.M.).

Percentages of articles with or without each experimental design feature were initially calculated for each disorder/marker combination. We then calculated aggregate percentages for each disorder or marker and for the whole sample of articles; in these cases, articles appearing in more than one search were counted only once. Articles in which a particular feature was present for one marker/disorder but not for other (s) were considered to include that feature when calculating aggregate percentages. The complete database of articles retrieved by the search, as well as their categorization for each experimental design feature, is available as Supplementary Data.

### **2.3. Meta-analysis search and biomarker evaluation across disorders**

In order to study whether variation in biomarker levels is similar or distinct among the three analyzed disorders, we searched PubMed on December 1st, 2016 for articles containing the terms (“metaanalysis”[ Publication Type] OR “meta-analysis as topic”[MeSH Terms] OR “meta-analysis”[All Fields]) AND (schizophrenia OR bipolar disorder OR major depression OR major depressive disorder) AND (brainderived neurotrophic factor OR bdnf OR interleukin-6 OR il-6 OR creactive protein OR tumor necrosis factor-alpha OR tnf-alpha OR cortisol OR hydrocortisone), as well as corresponding MeSH terms.

We included meta-analyses studying levels of at least one of the five biomarkers (i.e. BDNF, IL-6, TNF-alpha, C-reactive protein, cortisol) in at least one of the three studied disorders (i.e. major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia) in which patient vs. control comparisons were performed (including comparisons for specific disease states). When more than one meta-analysis was available for the same biomarker, disorder and state, we selected the one with the largest sample size for inclusion in Table 3. Titles and abstracts were screened independently by two of the authors (J.V.P. and T.C.M.), and in case of disagreement consensus was reached using a third investigator (O.B.A). The search process for meta-analyses is described on Fig. 2B.

For each meta-analysis, we extracted sample size, number of studies, effect size with 95% confidence intervals, p value and the I<sup>2</sup> metric as a measure of heterogeneity. We also extracted p values for publication bias tests, the number of missing studies when funnel plot/trimand-fill analyses were performed, and the corrected effect size after accounting for these studies when these were available. These data are included in Table 3 as well as in Supplementary Tables 4–8.

#### **2.4. Statistical analysis**

For comparisons of categorical experimental design features between articles on different markers or different disorders, we used chisquare tests for omnibus comparisons followed by Fisher's exact test between specific pairs of markers/disorders. For comparisons of quantitative features (i.e. sample size and number of markers) between articles on different markers or disorders, we used Kruskal-Wallis tests with Dunn's test as a post-hoc. For correlations of experimental design features of articles with the year of publication, we used rank-biserial correlations for categorical variables and Spearman's nonparametric correlations for quantitative variables (as both year and sample size/number of markers presented heavily skewed distributions).

### **3. Results**

Our automated keyword search (see flowchart in Fig. 2) revealed that, out of the six molecules most commonly present as keywords in articles retrieved using "biomarker" and schizophrenia, major depressive disorder or bipolar disorder, five (BDNF, TNF-alpha, IL-6, CRP and cortisol) were the same across these disorders (Table 1). The temporal distribution of these articles (as well as of those fulfilling inclusion criteria) is displayed on Fig. 1 (B and C), revealing that articles on BDNF and inflammatory markers increased sharply after around 2005, whereas the number of articles on cortisol has remained relatively stable over two decades. Most articles on BDNF and inflammatory markers studied serum levels of these proteins, while cortisol articles usually measured serum or salivary cortisol levels, with frequent use of pharmacological challenges such as the dexamethasone suppression test as well (Supplementary Table 1).

An analysis of experimental design features of the literature on these molecules (Table 2 and Supplementary Table 2) showed that, while 66% of articles performed comparisons between patients and healthy controls, only 34% were longitudinal studies. Moreover, only 10% presented an objective measure of diagnostic or prognostic efficacy,

such as a receiver operating characteristic (ROC curve) or an odds ratio for values above a certain threshold (as detailed in Supplementary Table 3). Most of these numbers did not vary significantly across markers or disorders, but some differences were observed: (a) state comparisons and comparisons with other disorders were more frequent for bipolar disorder, (b) pre vs. post-treatment comparisons and correlations of levels with symptoms were more common for BDNF and less frequent for cortisol and (c) cortisol studies presented patient vs. control comparisons less frequently, but included measures of diagnostic efficacy much more commonly than those on other markers (especially inflammation). Median sample size was 71.5 (interquartile range, 45.2-140.8) and larger for inflammatory markers than for BDNF or cortisol ( $p = 0.004$ , Kruskal-Wallis test). The median number of markers addressed in each study was 3 (interquartile range, 1–5), and also larger for studies on inflammation ( $p < 10^{-4}$ , Kruskal-Wallis test).

Temporal trends for various types of comparison, as well as for median sample size and number of markers, are shown on Fig. 3 and Supplementary Fig. 1. No major differences were observed for the frequency of specific types of comparisons or correlations over time, and rank-biserial correlations testing for a time-related trend did not yield  $p$  values under 0.05 except for a slight decrease in the frequency of between-disorder comparisons ( $\rho = -0.13$ ,  $p = 0.025$ ). Nevertheless, increases in the total number of articles meant that absolute numbers of articles tended to increase for most categories. Sample size also tended to increase over time ( $\rho = 0.21$ ,  $p = 4 \times 10^{-4}$ ), although its distribution varied widely in all periods.

We then moved on to analyze the variation of the five markers in each of the three disorders. Table 3 shows the results of the largest meta-analysis of patient vs. control comparisons for each marker/disorder combination (in various states of the disorder when available) (Belvederi Murri et al., 2016; Dargel et al., 2015; Fernandes et al., 2016a, 2016b, 2015a, 2015b; Girshkin et al., 2014; Goldsmith et al., 2016; Haapakoski et al., 2015; Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2016, 2013; Polyakova et al., 2015; Stetler and Miller, 2011). Statistically significant variations in the levels of all five molecules were found to occur in at least some states of all three disorders. Interestingly, the direction of variation was invariably the same across disorders for all markers (i.e. reductions in BDNF, increases in inflammatory markers and cortisol).

In mood disorders, differences between patients and controls were more marked among acutely ill patients (especially for mania in bipolar disorder) in the case of BDNF, IL-6 and TNF- $\alpha$ , while alterations in schizophrenia were observed both in acute and

chronic illness for all markers. Cortisol and CRP levels appeared to be more fixed across disease states in mood disorders, with variations observed in euthymia as well. Effect sizes were generally comparable across disorders; however, evidence was more robust in some cases. Meta-analyses of BDNF, cortisol and CRP tended to yield more reliable differences than those studying IL-6 and TNF- $\alpha$  for mood disorders, while in schizophrenia differences were robust for all molecules. Heterogeneity between studies was almost invariably large, and evidence for publication bias was observed in a reasonable number of cases, although corrected effect sizes were infrequently provided.

For analyses other than patient vs. control comparisons (e.g. correlations with symptoms, illness progression, prediction of treatment response, etc.), meta-analytic results were not always available, and not as homogeneous among markers. Correlation of biomarkers with symptom severity was found in some cases – e.g. BDNF in bipolar disorder (Fernandes et al., 2015a), IL-6 and cortisol in depression (Haapakoski et al., 2015; Stetler and Miller, 2011), CRP and positive symptoms in schizophrenia (Fernandes et al., 2016a) – but not in others – e.g. BDNF in depression (Polyakova et al., 2015) or schizophrenia (Fernandes et al., 2015b), cortisol in bipolar disorder (Belvederi Murri et al., 2016). Significant changes in biomarker levels in response to treatment were observed for BDNF after pharmacological treatment of depression (Polyakova et al., 2015), mania (Munkholm et al., 2016) and schizophrenia (Fernandes et al., 2015b) and for IL-6, but not for C-reactive protein or TNF- $\alpha$ , after treatment of depression and schizophrenia (Fernandes et al., 2016a; Goldsmith et al., 2016; Strawbridge et al., 2015). Interestingly, variation in BDNF and TNF- $\alpha$  after antidepressant treatment was found to be more marked among patients who responded to it (Polyakova et al., 2015; Strawbridge et al., 2015). None of the three inflammatory biomarkers, however, was found to prospectively predict treatment response, although a trend for higher levels of inflammation was observed in nonresponders (Strawbridge et al., 2015). Higher levels of CRP and IL-6 were also associated, albeit weakly, with a higher chance of developing subsequent depressive symptoms in community-based cohort studies (Valkanova et al., 2013).

It is worth noting that results of individual studies trying to correlate clinical features of illness with biomarker levels were highly heterogeneous. This might be related to differences in the clinical samples studied, but also to the low reliability of these correlations, which were usually performed as secondary analyses in these articles (see Discussion). We summarized results of these analyses in Supplementary Tables 4–8, using meta-analyses when possible, or individual studies from our sample when meta-

analyses were not available. One should note, however, that our search strategy for original studies, unlike the one used for meta-analyses, was not planned to be exhaustive (due to use of the term “biomarker”); thus, these tables should not be taken to include the full range of available literature on the subject.

#### **4. Discussion**

Although the promiscuity of peripheral biomarkers across diagnoses has received relatively little systematic attention in the literature, an automated keyword search revealed that the most frequently studied peripheral biomarkers are generally the same across major psychiatric disorders. Besides the biomarkers we chose to focus on (BDNF, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP and cortisol), other molecules were also studied in many disorders, such as oxidative stress markers (glutathione), other cytokines (IL-10, IL-1 $\beta$ ) and the astrocytic protein S100 B (Table 1). This is not in itself surprising, as one might expect that literature trends will promote interest in similar molecules across disorders. However, the fact that variation patterns were also similar across diagnoses suggests that there are real biological commonalities among psychiatric disorders in terms of their peripheral manifestations.

The reason for this similarity is worthy of discussion. On one hand, it can be thought of as a sign of overlap between the pathophysiology of major psychiatric disorders, a fact suggested by genetic (Smoller, 2013), risk factor (Caspi et al., 2014) and neuroanatomical (Goodkind et al., 2015; Sprooten et al., 2017) similarities among diagnoses. After all, symptom-defined diagnostic boundaries in psychiatry should not be expected to “carve nature at its joints” all the way to the molecular level (Kendler, 2006; Pavão et al., 2015; Zachar and Kendler, 2017). An additional interesting finding, though, is that many of the markers in question, such as cytokines and cortisol, are increased by various forms of chronic stress in both animal models and humans (McEwen, 2007). This suggests that they might be related to the general “wear and tear” or allostatic load associated with mental or clinical illness (Kapczinski et al., 2008), rather than to the specific pathophysiology of any given disorder.

Also in favor of this view is the fact that alterations in cytokines and cortisol can be observed in acute stress models even in normal volunteers (Dickerson and Kemeny, 2004; Slavich et al., 2010; Steptoe et al., 2007). And although a BDNF response to acute stress in humans has not been shown, there is evidence that its levels may be altered by traumatic life experiences (Kauer-Sant’Anna et al., 2007) as well as by acute and chronic

stress in animals (Duman and Monteggia, 2006). The fact that these molecules are altered as a consequence of stress does not preclude, of course, that they may also play a causal role in the development and/or progression of mental disorders (Kapczinski et al., 2008); in fact, some cohort studies suggest that increases in inflammatory markers and cortisol might precede the development of major depression (Ellenbogen et al., 2011; Owens et al., 2014; Valkanova et al., 2013) and that C-reactive protein levels and genetic variants can predict subsequent onset of schizophrenia (Wium- Andersen et al., 2014). However, it does suggest that they are likely to be nonspecific as diagnostic biomarkers.

Interestingly, alterations in both cytokines and cortisol levels have also been found in non-psychiatric medical conditions, such as coronary heart disease (Danesh et al., 2004; Mendall et al., 1997; Smith et al., 2005) and cancer (Martín et al., 1999; Rich et al., 2005). It is possible, thus, that low-grade inflammation related to psychiatric illness could be linked to the increased clinical morbidity and mortality observed in patients with mood disorders and schizophrenia, particularly due to cardiovascular causes (Olfson et al., 2015; Ösby et al., 2016). Importantly, systemic inflammation can also have repercussions in the brain, and could be part of a feedback loop that leads to persistence of symptoms in disorders such as major depression (Gold, 2015; Wohleb et al., 2016).

Thus, although the word “biomarker” is frequently used in a diagnostic sense, most of the literature using the term seems to focus on nonspecific markers of general psychopathology. This is not to say that these markers are devoid of clinical application, as there are multiple potential applications for biomarkers besides diagnosis (Davis et al., 2014) – the case has been made, for example, to use BDNF and cytokine levels as markers of illness activity (Fernandes et al., 2013; Kapczinski et al., 2010) and progression (Kapczinski et al., 2009). However, the fact that the literature on biomarkers is still very fragmented across DSM-defined disorders (only 11% of articles in our sample compared markers across more than one disorder, and this percentage has actually decreased over time) probably limits the understanding of these molecules in this sense, and seems to argue in favor of transdiagnostic approaches for their study (Cuthbert and Insel, 2013; *Lancet Psychiatry*, 2016).

Evaluation of the clinical utility of biomarkers is also limited by the types of articles that have been found to be most prevalent in the literature – namely, cross-sectional studies focusing on comparisons between patients and healthy controls. Although these studies are obviously necessary as starting points for further research, and have built a solid case for the robustness of biomarker alterations in psychiatric disorders,



they are probably not representative of the typical situation in which a marker would be clinically useful (Kapur et al., 2012; Perlis, 2011). On the other hand, studies evaluating the prospective usefulness of biomarkers – as predictors of treatment response or prognosis, for example – were infrequent in our sample.

Moreover, most of the claims that a given marker can predict response to certain treatments, such as associations of inflammatory markers with the antidepressant effect of omega-3 fatty acids (Rapaport et al., 2016), escitalopram or nortryptiline (Uher et al., 2014) have come from secondary analyses of clinical trials in which these markers were evaluated at baseline. Considering that such analyses are usually exploratory and performed for various markers, frequently without statistical corrections for multiple comparisons, they carry a high risk of generating false-positive results (Lee et al., 1980). Thus, these claims should be considered at best interesting leads for replication in further studies, rather than confirmatory evidence. It is also worth noting that the only meta-analysis evaluating the prospective potential of inflammatory markers for this purpose yielded nonsignificant results (Strawbridge et al., 2015).

Adding to this, measures of diagnostic efficacy that quantify how much a biomarker adds to clinical reasoning, such as ROC curves or odds ratios, were very infrequent in our sample: sensitivity and specificity values, for example, were provided in only 14 out of 280 studies (Supplementary Table 3). In fact, these quantitative measures have been less reported for recent biomarkers than they were for the evaluation of the dexamethasone suppression test three decades ago (Arana, 1985). There are exceptions to the rule, such as a panel of 9 biomarkers that was shown to differentiate depressed patients from controls in three separate studies (albeit by the same research group) with reasonable sensitivity and specificity (Bilello et al., 2015; Papakostas et al., 2013). Still, as these studies were not longitudinal, it is unclear whether such markers can add relevant information beyond what is already known by clinical assessment. Taking all of this into account, one must conclude that the available literature on peripheral markers, although extensive and convergent in many points, is still insufficient to adequately appraise their clinical potential.

On a more qualitative note, studies varied widely in terms of methodology, sample size and quality of reporting. Particularly notable were discrepancies between the numbers of measured variables and/or proposed analyses in the methods sections and those reported as results. It was not infrequent for articles to examine a large number of biomarkers, correlate them with many clinical variables, and report only significant

associations, in a practice best described as selective outcome reporting bias (Dwan et al., 2008). The combination of a large number of outcomes with selective reporting will inevitably increase the possibility that reported findings are false positives (Ioannidis, 2005), especially in the absence of multiple comparison corrections, which were infrequently performed. Importantly, it also leads to nonreporting of negative findings, and thus biases attempts to systematically review the existing literature.

Synthesis of available data can solve some of these issues, and meta-analytic comparisons have shown variations in the assessed biomarkers to be generally robust in common psychiatric disorders (Table 3). For most biomarker-disorder combinations, meta-analyses including several thousand subjects are available, usually yielding highly significant differences between patients and controls. However, meta-analyses are intrinsically limited by the quality of the data; thus, their results can be influenced by publication and outcome reporting biases, as recently studied for markers of bipolar disorder (Carvalho et al., 2016). Moreover, they have been most successful for analyses that are prevalent among studies – i.e. comparisons between patients and controls, and eventually between disease states, pre- and post-treatment levels, and different levels of symptoms. Attempts to correlate biomarkers with illness progression or response to treatment have yielded less consistent findings in meta-analyses, probably because these correlations were not only less frequent, but also usually presented as secondary analyses in the original studies, and thus more susceptible to bias.

A general overview of the literature such as the one we have performed naturally has its limitations. First and foremost, the use of the term “biomarker” in our searches was a deliberate choice for specificity over sensitivity, and probably led many studies referring to peripheral markers by other terms to be missed. Moreover, in some articles the markers we assessed were studied alongside many others, and not necessarily the main focus of the work – thus, the prevalence of some analyses might have been larger if we had limited ourselves to studies focused on those markers. In spite of these limitations, we believe that our general conclusion – namely, that the most frequently studied peripheral markers in psychiatry are nonspecific markers of psychopathology across multiple disorders – is probably correct. In this sense, it is useful to discuss ways in which the literature can change in order to better assess their clinical utility.

First and foremost, it is important to define what one means by “biomarker” on a case-by-case basis, as there are many ways in which a molecule might behave as a marker (Davis et al., 2014). Moreover, we must be able to move from studies chasing statistical

differences between groups to those that evaluate whether a biomarker can make a difference in clinical decision processes (Kapur et al., 2012; Perlis, 2011; Lancet Psychiatry, 2016). Although our review yielded a large amount of exploratory cross-sectional studies suggesting potential biomarker applications, subsequent prospective studies designed to test those hypotheses were uncommon. An interesting example is a longitudinal study that, following up on a previous cross-sectional comparison showing differences in BDNF levels between unipolar and bipolar depression (Fernandes et al., 2009), went on to test how well they could predict development of bipolar disorder after an initial depressive episode (Li et al., 2014). Although the findings of the study await independent replication, they illustrate how hypothesis-generating findings can lead to potentially relevant clinical applications if appropriate confirmatory studies are performed.

Such confirmatory studies, however, will likely require more rigid design and larger statistical power – in this sense, development of reporting guidelines for biomarker studies (Gnanapavan et al., 2014) pre-registration of study protocols (Kivimaki et al., 2013) and formation of multicenter consortia (Sullivan, 2010) are foreseeable ways to improve reproducibility. Such changes might ultimately depend on reforming incentive systems for science, which currently favor translational promise over assessment of clinical utility (Joyner et al., 2016) and stimulate small-scale studies that maximize the possibility of significant results (Higginson and Munafò, 2016; Smaldino and McElreath, 2016).

A more specific bottleneck to be overcome in the biomarker field in order to allow multicenter consortia to thrive is the standardization of methods for biomarker detection, which were highly heterogeneous in our sample. Although most studies used ELISAs or similar antibody arrays, specific methodological details – such as the sensitivity of the assay, the use of plasma or serum, the use of anticoagulation, the centrifugation protocol and the time of day for sample collection – were widely variable among studies. Probably because of this, control levels varied in several orders of magnitude across studies in our sample, particularly in the case of BDNF, TNF- $\alpha$  and IL-6, suggesting an urgent need for more homogeneous procedures in order to develop appropriate reference levels. In areas such as cancer (Cordero et al., 2008) and dementia research (del Campo et al., 2015), there has been much discussion on how to standardize these techniques for clinical practice, as notable differences can be found in published measurements, even with similar commercial kits. However, fewer studies have tried to define guidelines for

biomarker detection in psychiatric disorders, and this issue merits more discussion in future work.

If all of these challenges are adequately met, peripheral biomarker research could conceivably follow the path of genetic epidemiology, in which underpowered studies with limited reproducibility (Bosker et al., 2011; Siontis et al., 2010) have gradually been replaced by much larger studies from multicenter consortia (Sullivan, 2010) that can control for the number of comparisons performed and yield more reproducible data (Collins et al., 2013). For now, our data shows that this has not yet happened in the peripheral marker field: aside from weak trends for an increase in sample size and a decrease in the frequency of cross-disorder comparisons, hardly any of the literature patterns we studied seems to have changed significantly over a 20-year period, in spite of the growing number of articles. This picture could change in the near future, however, as the results of ongoing large-scale initiatives in biomarker research (e.g. Kennedy et al., 2012; Kessing et al., 2017) become available.

An open question that arises from our data is whether the transdiagnostic nature of the markers we have studied is actually a general rule for peripherally measured molecules. It might be expected, after all, that serum markers will be limited in their correlations with symptoms produced by the highly specialized anatomy of brain circuits. Moreover, the fact that most single molecules have very modest impacts in the risk for psychiatric illness has been made clear by genomic studies (Kendler, 2013), and is likely to hold true at the peripheral marker level. Thus, it is possible that serum markers in general will tend to be transdiagnostic, and that most molecules might prove to be no more specific than the ones we focused on. This could feasibly be improved by ‘omics’ approaches evaluating multiple markers at a time; however, at least in our sample, these articles were relatively uncommon, and although some studies have suggested that combinations of markers might hold greater diagnostic specificity (Domenici et al., 2010; Frye et al., 2015; Schwarz et al., 2012), such findings await independent replication.

Even if most peripheral markers prove to be nonspecific, however, biomarker research can still hold its value. Alterations in the markers we have studied seem to be generally reproducible across psychiatric disorders, suggesting that the consequences of chronic stress might represent a common pathway in the evolution of mental illness. Thus, research in this field might shed light on the connections between psychiatric and medical illness, yield insights on pathophysiology, and perhaps provide ways to assess risk, disease progression or severity, especially if various markers are used in concert

(Kapczinski et al., 2010, 2009). It can also increase our knowledge of the consequences of chronic stress on the brain and body, and help in the creation of transdiagnostic approaches to bridge the gaps between psychiatric research and neuroscience, or between psychiatry and other fields of medicine (Cuthbert and Insel, 2013). For this to happen, however, the field needs to taper down its initial optimism, acknowledge that most peripheral markers are not likely to be diagnostic or specific, increase the rigor of its approaches and focus on questions that can drive research from statistical to clinical significance.

### **Author contributions**

O.B.A. and J.V.P. designed the study. J.V.P. performed literature searches. T.C.M. programmed the text-mining algorithm. J.V.P., T.C.M. and O.B.A. extracted article data and cross-checked data for consistency. T.C.M., O.B.A. and J.V.P. designed figures and tables. O.B.A. wrote the initial version on the manuscript. All authors provided critical input in revisions of the manuscript.

### **Funding sources**

This work was supported by FAPERJ grant E-26/201.544/2014 to O.B.A. and by a CNPq scholarship to T.C.M.

### **Acknowledgements**

The authors are deeply thankful to Marcia Kauer-Sant'Anna and Flávio Kapczinski for thoughtful discussions and constructive criticism on previous versions of the manuscript.

### **Appendix A. Supplementary data**

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.001>.

### **References**

Arana, G.W., 1985. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry* 42, 1193. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790350067012>.

Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., Amore, M., 2016. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63, 327–342. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>.

Bilello, J.A., Thurmond, L.M., Smith, K.M., Pi, B., Rubin, R., Wright, S.M., Taub, F., Henry, M.E., Shelton, R.C., Papakostas, G.I., 2015. MDDScore: confirmation of a blood test to aid in the diagnosis of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 76, e199–206. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09029>.

Bosker, F.J., Hartman, C.A., Nolte, I.M., Prins, B.P., Terpstra, P., Posthuma, D., van Veen, T., Willemsen, G., DeRijk, R.H., de Geus, E.J., Hoogendijk, W.J., Sullivan, P.F., Penninx, B.W., Boomsma, D.I., Snieder, H., Nolen, W.A., 2011. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol. Psychiatry* 16, 516–532. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2010.38>.

Carvalho, A.F., Köhler, C.A., Fernandes, B.S., Quevedo, J., Miskowiak, K.W., Brunoni, A.R., Machado-Vieira, R., Maes, M., Vieta, E., Berk, M., 2016. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. *Psychol. Med.* 46, 1–11. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291716000957>.

Caspi, A., Houts, R.M., Belsky, D.W., Goldman-Mellor, S.J., Harrington, H., Israel, S., Meier, M.H., Ramrakha, S., Shalev, I., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2014. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin. Psychol. Sci.* 2, 119–137. <http://dx.doi.org/10.1177/2167702613497473>.

Chouinard, G., 2006. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *J. Psychiatry Neurosci.* 31, 168–176.

Collins, A.L., Sullivan, P.F., Corvin, A., Craddock, N., Sullivan, P., Sullivan, P., de Geus, E., Willemsen, G., James, M., Smit, J., Zandbelt, T., Sullivan, P., Daly, M., O'Donovan, M., Collins, A., Kim, Y., Sklar, P., O'Donovan, M., Sullivan, P., Visscher, P., Brown, M., McCarthy, M., Yang, J., Sullivan, P., 2013. Genome-wide association studies in psychiatry: what have we learned? *Br. J. Psychiatry* 202, 1–4. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.112.117002>.

Cordero, O.J., De Chiara, L., Lemos-González, Y., Páez de la Cadena, M., Rodríguez-Berrocal, F.J., 2008. How the measurements of a few serum markers can be combined to enhance their clinical values in the management of cancer. *Anticancer Res.* 28, 2333–2341.

Cuthbert, B.N., Insel, T.R., 2013. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 11, 126. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>.

Danesh, J., Wheeler, J.G., Hirschfield, G.M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Lowe, G.D.O., Pepys, M.B., Gudnason, V., 2004. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 350, 1387–1397. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032804>.

Dargel, A.A., Godin, O., Kapczynski, F., Kupfer, D.J., Leboyer, M., 2015. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 76, 142–150. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14r09007>.

Davis, J., Maes, M., Andreazza, a, McGrath, J.J., Tye, S.J., Berk, M., 2014. Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. *Mol. Psychiatry* 20, 152–153. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.139>.

del Campo, M., Jongbloed, W., Twaalfhoven, H.A.M., Veerhuis, R., Blankenstein, M.A., Teunisse, C.E., 2015. Facilitating the validation of novel protein biomarker for dementia: an optimal workflow for the development of sandwich immunoassays. *Front. Neurol.* 6, 202. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2015.00202>.

Dickerson, S.S., Kemeny, M.E., 2004. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol. Bull.* 130, 355–391. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.130.3.355>.

Domenici, E., Willé, D.R., Tozzi, F., Prokopenko, I., Miller, S., McKeown, A., Brittain, C., Rujescu, D., Giegling, I., Turck, C.W., Holsboer, F., Bullmore, E.T., Middleton, L., Merlo-Pich, E., Alexander, R.C., Muglia, P., 2010. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *PLoS One* 5, e9166. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009166>.

Duman, R.S., Monteggia, L.M., 2006. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* 59, 1116–1127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>.

Dwan, K., Altman, D.G., Arnaiz, J.A., Bloom, J., Chan, A.-W., Cronin, E., Decullier, E., Easterbrook, P.J., Von Elm, E., Gamble, C., Gherzi, D., Ioannidis, J.P.A., Simes, J., Williamson, P.R., 2008. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 3, e3081. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003081>.

Ellenbogen, M.A., Hodgins, S., Linnen, A.-M., Ostiguy, C.S., 2011. Elevated daytime cortisol levels: a biomarker of subsequent major affective disorder? *J. Affect. Disord.* 132, 265–269. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.007>.

Fernandes, B.S., Gama, C.S., Kauer-Sant'Anna, M., Lobato, M.I., Belmonte-de-Abreu, P., Kapczinski, F., 2009. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J. Psychiatr. Res.* 43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.010>.

Fernandes, B.S., Berk, M., Turck, C.W., Steiner, J., Gonçalves, C., 2013. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 18, 749–751. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2013.172>.

Fernandes, B.S., Molendijk, M.L., Köhler, C.A., Soares, J.C., Leite, C.M.G.S., Machado-Vieira, R., Ribeiro, T.L., Silva, J.C., Sales, P.M.G., Quevedo, J., Oertel-Knöchel, V., Vieta, E., González-Pinto, A., Berk, M., Carvalho, A.F., 2015a. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 13, 289. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0529-7>.

Fernandes, B.S., Steiner, J., Berk, M., Molendijk, M.L., Turck, C.W., Nardin, P., Gonçalves, C., 2015b. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry* 20, 1108–1119. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.117>.

Fernandes, B.S., Steiner, J., Bernstein, H.-G., Dodd, S., Pasco, J.A., Dean, O.M., Nardin, P., Gonçalves, C.-A., Berk, M., 2016a. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry* 21, 554–564. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.87>.

Fernandes, B.S., Steiner, J., Molendijk, M.L., Dodd, S., Nardin, P., Gonçalves, C.-A., Jacka, F., Köhler, C.A., Karmakar, C., Carvalho, A.F., Berk, M., 2016b. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 1147–1156. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30370-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30370-4).

Frye, M.A., Nassan, M., Jenkins, G.D., Kung, S., Veldic, M., Palmer, B.A., Feeder, S.E., Tye, S.J., Choi, D.S., Biernacka, J.M., 2015. Feasibility of investigating differential proteomic expression in depression: implications for biomarker development in mood disorders *Transl. Psychiatry* 5, e689. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2015.185>.



Girshkin, L., Matheson, S.L., Shepherd, A.M., Green, M.J., 2014. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 49, 187–206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.013>.

Gnanapavan, S., Hegen, H., Khalil, M., Hemmer, B., Franciotta, D., Hughes, S., Hintzen, R., Jeromin, A., Havrdova, E., Tumani, H., Bertolotto, A., Comabella, M., Frederiksen, J., Álvarez-Cermeño, J.C., Villar, L., Galimberti, D., Myhr, K.-M., Dujmovic, I., Fazekas, F., Ionete, C., Menge, T., Kuhle, J., Keir, G., Deisenhammer, F., Teunissen, C., Giovannoni, G., 2014. Guidelines for uniform reporting of body fluid biomarker studies in neurologic disorders. *Neurology* 83, 1210–1216. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000809>.

Gold, P.W., 2015. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol. Psychiatry* 20, 32–47. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.163>.

Goldsmith, D.R., Rapaport, M.H., Miller, B.J., 2016. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry* 12, 1696–1709. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.3>.

Goodkind, M., Eickhoff, S.B., Oathes, D.J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L.B., Ortega, B.N., Zaiko, Y.V., Roach, E.L., Korgaonkar, M.S., Grieve, S.M., Galatzer-Levy, I., Fox, P.T., Etkin, A., 2015. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry* 72, 305–315. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>.

Haag, A.L., 2007. Biomarkers trump behavior in mental illness diagnosis. *Nat. Med.* 13, 3. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0107-3>.

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K.P., Alenius, H., Kivimaki, M., 2015. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* 49, 206–215. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>.

Heinrichs, R.W., 2004. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 379–394. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.06.003>.

Higginson, A.D., Munafò, M.R., 2016. Current incentives for scientists lead to underpowered studies with erroneous conclusions. *PLoS Biol.* 14, e2000995. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.2000995>.

Hyman, S.E., 2010. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 6, 155–179. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091532>.

Insel, T.R., Quirion, R., 2005. Psychiatry as a clinical neuroscience discipline. *JAMA* 294, 2221–2224. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.17.2221>.

Ioannidis, J.P.A., 2005. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>.

Joyner, M.J., Paneth, N., Ioannidis, J.P.A., 2016. What happens when underperforming big ideas in research become entrenched? *JAMA* 316, 1355. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11076>.

Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A.C., Frey, B.N., Gomes, F.A., Tramontina, J., Kauer-Sant'Anna, M., Grassi-Oliveira, R., Post, R.M., 2008. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 675–692. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.005>.

Kapczinski, F., Videira, V., Anna, M.K., Brietzke, E., Vázquez, G.H., Vieta, E., Berk, M., 2009. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1366–1371. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.027>.

Kapczinski, F., Dal-Pizzol, F., Teixeira, a L., Magalhaes, P.V.S., Kauer-Sant'Anna, M., Klamt, F., Pasquali, M., a D.B., Quevedo, J., Gama, C.S., Post, R., 2010. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol. Psychiatry* 15, 784–786. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2009.112>.

Kapur, S., Phillips, a G., Insel, T.R., 2012. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol. Psychiatry* 17, 1174–1179. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.105>.

Kauer-Sant'Anna, M., Tramontina, J., Andreazza, A.C., Cereser, K., da Costa, S., Santin, A., Yatham, L.N., Kapczinski, F., 2007. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord. Suppl.* 9, 128–135. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00478.x>.

Kendler, K.S., 2006. Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *Am. J. Psychiatry* 163, 1138–1146. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.163.7.1138>.

Kendler, K.S., 2013. What psychiatric genetics has taught us about the nature of psychiatric illness and what is left to learn. *Mol. Psychiatry* 18, 1058–1066. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2013.50>.

Kennedy, S.H., Downar, J., Evans, K.R., Feilotter, H., Lam, R.W., MacQueen, G.M., Milev, R., Parikh, S.V., Rotzinger, S., Soares, C., 2012. The Canadian Biomarker Integration Network in Depression (CAN-BIND): advances in response prediction. *Curr. Pharm. Des.* 18, 5976–5989. <http://dx.doi.org/10.2174/138161212803523635>.

Kessing, L.V., Munkholm, K., Faurholt-Jepsen, M., Miskowiak, K.W., Nielsen, L.B., Frikke-Schmidt, R., Ekstrøm, C., Winther, O., Pedersen, B.K., Poulsen, H.E., McIntyre, R.S., Kapczinsk, F., Gattaz, W.F., Bardram, J., Frost, M., Mayora, O., Knudsen, G.M., Phillips, M., Vinberg, M., 2017. The Bipolar Illness Onset study: research protocol for the BIO cohort study. *BMJ Open.* 7, e015462. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015462>.

Kivimaki, M., Singh-Manoux, A., Ferrie, J.E., Batty, G.D., 2013. Post hoc decision-making in observational epidemiology-is there need for better research standards? *Int. J. Epidemiol.* 42, 367–370. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt036>.

Kupfer, D., First, M.B., Regier, D.A., 2002. A Research Agenda for DSM-V. American Psychiatric Association. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.54.6.916>.

Lancet Psychiatry, 2016. Blood biomarkers in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 3, 693. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30176-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30176-6).

Lee, K.L., McNeer, J.F., Starmer, C.F., Harris, P.J., Rosati, R.A., 1980. Clinical judgment and statistics. Lessons from a simulated randomized trial in coronary artery disease. *Circulation.* 61, 508–515. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.61.3.508>.

Li, Z., Zhang, C., Fan, J., Yuan, C., Huang, J., Chen, J., 2014. Brain-derived neurotrophic factor levels and bipolar disorder in patients in their first depressive episode: 3-year prospective longitudinal study. *Br. J. Psychiatry* 205, 29–35. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.113.134064>.

Martín, F., Santolaria, F., Batista, N., Milena, A., González-Reimers, E., Brito, M.J., Oramas, J., 1999. Cytokine levels (IL-6 and IFN $\gamma$ ), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 11, 80–86. <http://dx.doi.org/10.1006/cyto.1998.0398>.

McEwen, B.S., 2007. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87, 873–904. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>.

Mendall, M.A., Patel, P., Asante, M., Ballam, L., Morris, J., Strachan, D.P., Camm, A.J., Northfield, T.C., 1997. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 78, 273–277. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.78.3.273>.

Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., Ashrafi, M., 2013. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry* 74, 15–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>.

Munkholm, K., Vinberg, M., Kessing, L.V., 2013. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 144, 16–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.010>.

Munkholm, K., Vinberg, M., Kessing, L.V., 2016. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and metaanalysis. *Mol. Psychiatry* 21, 216–228. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.54>.

Nutt, A.E., 2016. *Brain Hacking: The Mind's Biology*. The Washington Post(<http://www.washingtonpost.com/sf/national/2016/02/19/brain-hacking-the-minds-biology>). Accessed 21 February 2017.

Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S., Stroup, T.S., 2015. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 72, 1172–1181. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737>.

Ösby, U., Westman, J., Hällgren, J., Gissler, M., 2016. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987–2010. *Eur. J. Public Health* 26, 867–871. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckv245>.

Owens, M., Herbert, J., Jones, P.B., Sahakian, B.J., Wilkinson, P.O., Dunn, V.J., Croudace, T.J., Goodyer, I.M., 2014. Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111, 3638–3643. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1318786111>.

Papakostas, G.I., Shelton, R.C., Kinrys, G., Henry, M.E., Bakow, B.R., Lipkin, S.H., Pi, B., Thurmond, L., Bilello, J.A., 2013. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study. *Mol. Psychiatry* 18, 332–339. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.166>.

Pavão, R., Tort, A.B.L., Amaral, O.B., 2015. Multifactoriality in psychiatric disorders: a computational study of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 41, 980–988. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu146>.

Perlis, R.H., 2011. Translating biomarkers to clinical practice. *Mol. Psychiatry* 16, 1076–1087. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.63>.

Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., Schroeter, M.L., 2015. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 174, 432–440. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044>.

Rapaport, M.H., Nierenberg, A.A., Schettler, P.J., Kinkhead, B., Cardoos, A., Walker, R., Mischoulon, D., 2016. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol. Psychiatry* 21, 71–79. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.22>.

Rich, T., Innominato, P.F., Boerner, J., Mormont, M.C., Iacobelli, S., Baron, B., Jasmin, C., Lévi, F., 2005. Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 11, 1757–1764. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-2000>.

Schwarz, E., Guest, P.C., Rahmoune, H., Martins-de-Souza, D., Niebuhr, D.W., Weber, N.S., Cowan, D.N., Yolken, R.H., Spain, M., Barnes, A., Bahn, S., 2012. Identification of a blood-based biological signature in subjects with psychiatric disorders prior to clinical manifestation. *World J. Biol. Psychiatry* 13, 627–632. <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2011.599861>.

Siontis, K.C.M., Patsopoulos, N.a, Ioannidis, J.P.a, 2010. Replication of past candidate loci for common diseases and phenotypes in 100 genome-wide association studies. *Eur. J. Hum. Genet.* 18, 832–837. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2010.26>.

Slavich, G.M., Way, B.M., Eisenberger, N.I., Taylor, S.E., 2010. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 14817–14822. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1009164107>.

Smaldino, P.E., McElreath, R., 2016. The natural selection of bad science. *R. Soc. Open Sci.* 3, 160384. <http://dx.doi.org/10.1098/rsos.160384>.

Smith, G.D., Ben-Shlomo, Y., Beswick, A., Yarnell, J., Lightman, S., Elwood, P., 2005. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation* 112, 332–340. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489088>.

Smoller, J.W., 2013. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genome-wide analysis. *Lancet* 381, 1371–1379. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1).

Sprooten, E., Rasgon, A., Goodman, M., Carlin, A., Leibu, E., Lee, W.H., Frangou, S., 2017. Addressing reverse inference in psychiatric neuroimaging: Meta-analyses of task-related brain activation in common mental disorders. *Hum. Brain Mapp.* 38, 1846–1864. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23486>.

Steptoe, A., Hamer, M., Chida, Y., 2007. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain. Behav. Immun.* 21, 901–912. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.011>.

Sterne, J., Davey Smith, G., 2001. Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? *BMJ* 322, 226–231. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.322.7280.226>.

Stetler, C., Miller, G.E., 2011. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med.* 73, 114–126. <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>.

Strawbridge, R., Arnone, D., Danese, A., Papadopoulos, A., Herane Vives, A., Cleare, A.J., 2015. Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 1532–1543. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.007>.

Sullivan, P.F., 2010. The Psychiatric GWAS Consortium: Big science comes to psychiatry. *Neuron* 21, 182–186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.003>.

Uher, R., Tansey, K.E., De, T., Maier, W., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M.Z., Henigsber, N., Souey, D., Farmer, A., McGuffin, P., 2014. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortryptiline. *Am. J. Psychiatry.* 171, 1278–1286. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010094>.

Valkanova, V., Ebmeier, K.P., Allan, C.L., 2013. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 150, 7636–7644. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>.

Wium-Andersen, M.K., Orsted, D.D., Nordestgaard, B.G., 2014. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophr. Bull.* 40, 1117–1127. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbt120>.

Wohleb, E.S., Franklin, T., Iwata, M., Duman, R.S., 2016. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 497–511. [http://dx. doi.org/10.1038/nrn.2016.69](http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2016.69).

Zachar, P., Kendler, K.S., 2017. The philosophy of nosology. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 13, 49–71. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045020>.

**Table 1.** Most frequent molecules among Scopus keywords in peripheral biomarker studies of different psychiatric disorders.

<b>MDD</b>		<b>BD</b>		<b>Schizophrenia</b>		<b>PTSD</b>		<b>Autism</b>		<b>ADHD</b>	
Molecule	#	Molecule	#	Molecule	#	Molecule	#	Molecule	#	Molecule	#
<b>BDNF</b>	<b>86</b>	<b>BDNF</b>	<b>55</b>	<b>BDNF</b>	<b>48</b>	<b>Cortisol</b>	<b>19</b>	Glutathione	20	<i>Dopamine</i>	7
<b>Cortisol</b>	<b>61</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>21</b>	<i>Prolactin</i>	31	<b>CRP</b>	<b>12</b>	Serotonin	20	Norepinephrine	5
<b>IL-6</b>	<b>60</b>	<b>IL-6</b>	<b>18</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>22</b>	<b>IL-6</b>	<b>11</b>	<b>BDNF</b>	<b>12</b>	<b>BDNF</b>	<b>4</b>
<b>CRP</b>	<b>53</b>	<b>Cortisol</b>	<b>13</b>	<b>IL-6</b>	<b>19</b>	<i>CRH</i>	7	Homocysteine	12	Adiponectin	4
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>46</b>	<b>CRP</b>	<b>12</b>	Glutathione	17	<b>BDNF</b>	<b>6</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>10</b>	<b>Cortisol</b>	<b>3</b>
Fibrinogen	23	S100B	11	<i>Insulin</i>	17	ACTH	6	<b>IL-6</b>	<b>9</b>	<i>Oxyhemoglobin</i>	3
IL-1 beta	21	SOD	10	<i>Leptin</i>	15	IL-8	5	Cysteine	8	<i>Serotonin</i>	3
<i>Serotonin</i>	18	<i>Glutamic acid</i>	10	<i>Glucose</i>	14	Neuropeptide Y	5	Interferon- $\gamma$	8	<i>Cholesterol</i>	2
IL-10	16	IL-10	8	<b>Cortisol</b>	<b>13</b>	IL-1 beta	4	Oxytocin	8	<b>IL-6</b>	<b>2</b>
S100B	16	Neurotrophin-3	8	<i>Dopamine</i>	13	IL-4	4	Lactic acid	7	<b>CRP</b>	<b>2</b>
<i>Glutamic acid</i>	13	NGF	7	<b>CRP</b>	<b>12</b>	Interferon- $\gamma$	4	Methionine	7	MHPG	2
<i>Prolactin</i>	12	GABA	7	GABA	12	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>4</b>	Melatonin	7	Ferritin	2
<i>Insulin</i>	11	IL-1 beta	6	ACTH	12	Annexin a2	4	<i>Glutamic acid</i>	7	Homovanillic acid	2



<i>GABA</i>	<i>11</i>	<i>IL-2</i>	<i>6</i>	<i>Interferon-γ</i>	<i>11</i>	<i>Serotonin</i>	<i>4</i>	<i>GABA</i>	<i>6</i>	<i>Neuropeptide Y</i>	<i>2</i>
<i>Interferon-γ</i>	<i>10</i>	<i>Nitric oxide</i>	<i>6</i>	<i>Homocysteine</i>	<i>11</i>	<i>S100B</i>	<i>4</i>	<i>IL-1 beta</i>	<i>5</i>	<i>DOPAC</i>	<i>2</i>
<i>Kynurenine</i>	<i>10</i>	<i>Dopamine</i>	<i>6</i>	<i>IL-10</i>	<i>11</i>	<i>IL-2</i>	<i>3</i>	<i>EGF</i>	<i>5</i>	<i>Iron blood level</i>	<i>2</i>
<i>Leptin</i>	<i>10</i>	<i>Insulin</i>	<i>6</i>	<i>Glutamic acid</i>	<i>11</i>	<i>Leptin</i>	<i>3</i>	<i>Various</i>	<i>-</i>	<i>Various</i>	<i>-</i>

Table shows the top-ranked endogenous molecules among Scopus keywords in a database search for “biomarker” AND “serum OR blood OR plasma OR plasmatic” AND individual disorder (see methods). Note that not all molecules included as keywords necessarily represent candidate peripheral biomarkers. The 5 top hits for mood disorders are in bold, and at least 3 of them appear in every disorder. Italic indicates molecules used as markers of treatment effects (e.g. prolactin and insulin in schizophrenia) and molecules not used as peripheral markers, which appeared in the text for other reasons (e.g. glutamic acid and serotonin in MDD). ACTH: adenocorticotrophic hormone; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CRH: corticotrophin releasing hormone; CRP: C-reactive protein; DOPAC: 3, 4 dihydroxyphenylacetic acid; EGF: epidermal growth factor; GABA: gamma-aminobutyric acid; IL-1 beta: interleukin 1 beta; IL-2: interleukin 2; IL-4: interleukin 4; IL-6: interleukin 6; IL-8: interleukin 8; IL-10: interleukin 10; MHPG: 4-hydroxy-3 methoxyphenylethylene glycol; NGF: nerve growth factor; S100B: S100 calcium-binding protein beta; SOD: superoxide dismutase; TNF-α: tumor necrosis factor alpha.

Table 2. Experimental design features of retrieved articles for each biomarker/disorder combination.

	MDD				BD				Schizophrenia				p	All
	BDNF	Inflam	Cort	Total	BDNF	Inflam	Cort	Total	BDNF	Inflam	Cort	Total		
<b>Included/total articles</b>	52/149	82/217	56/152	<b>182/518</b>	25/65	27/63	10/34	<b>56/162</b>	19/68	32/84	14/34	<b>60/186</b>	-	<b>280/866</b>
<i>Group comparison</i>														
<b>vs. control group</b>	31 (60%)	60 (73%)	31 (55%)	<b>117 (64%)</b>	19 (76%)	19 (70%)	5 (50%)	<b>38 (68%)</b>	15 (79%)	23 (72%)	6 (43%)	<b>42 (70%)</b>	.687	<b>184 (66%)</b>
<b>between disease states</b>	2 (4%)	4 (5%)	0 (0%)	<b>6 (3%)<sup>2</sup></b>	8 (32%)	7 (26%)	3 (30%)	<b>17 (30%)<sup>1,3</sup></b>	2 (11%)	1 (3%)	0 (0%)	<b>3 (5%)<sup>2</sup></b>	<10 <sup>-4</sup>	<b>26 (9%)</b>
<b>vs. other disorder</b>	9 (17%)	7 (9%)	7 (13%)	<b>21 (12%)<sup>2</sup></b>	7 (28%)	6 (22%)	4 (40%)	<b>15 (27%)<sup>1</sup></b>	3 (16%)	5 (16%)	2 (14%)	<b>8 (13%)</b>	.018	<b>28 (10%)</b>
<b>before vs. after treatment</b>	24 (46%)	28 (34%)	7 (13%)	<b>56 (31%)</b>	7 (28%)	2 (7%)	1 (10%)	<b>10 (18%)</b>	2 (11%)	7 (22%)	4 (29%)	<b>12 (20%)</b>	.075	<b>77 (28%)</b>
<i>Correlation</i>														
<b>w/ current symptoms</b>	24 (46%)	31 (38%)	15 (27%)	<b>66 (36%)</b>	12 (48%)	5 (19%)	1 (20%)	<b>17 (30%)</b>	10 (53%)	12 (37%)	5 (36%)	<b>24 (40%)</b>	.550	<b>103 (37%)</b>
<b>w/ progression</b>	5 (10%)	5 (6%)	2 (4%)	<b>12 (7%)</b>	3 (12%)	5 (19%)	2 (20%)	<b>9 (16%)</b>	2 (11%)	6 (19%)	0 (0%)	<b>8 (13%)</b>	.064	<b>29 (10%)</b>
<b>w/ treatment response</b>	14 (27%)	12 (15%)	5 (9%)	<b>30 (17%)</b>	3 (12%)	3 (11%)	0 (0%)	<b>6 (11%)</b>	1 (5%)	4 (12%)	3 (21%)	<b>8 (13%)</b>	.601	<b>42 (15%)</b>
<i>Other</i>														
<b>Risk prediction</b>	3 (6%)	2 (2%)	4 (7%)	<b>9 (5%)</b>	1 (4%)	1 (4%)	1 (10%)	<b>3 (5%)</b>	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	<b>1 (2%)</b>	.515	<b>12 (4%)</b>
<i>Study features</i>														
<b>Longitudinal</b>	27 (51%)	29 (35%)	14 (25%)	<b>67 (37%)</b>	10 (40%)	6 (21%)	4 (40%)	<b>20 (6%)</b>	2 (11%)	8 (25%)	5 (36%)	<b>14 (23%)</b>	.152	<b>98 (35%)</b>
<b>Diagnostic efficacy</b>	8 (15%)	4 (5%)	15 (27%)	<b>23 (13%)</b>	3 (12%)	1 (4%)	2 (20%)	<b>5 (9%)</b>	2 (11%)	4 (12%)	1 (7%)	<b>5 (8%)</b>	.557	<b>29 (10%)</b>

Articles measuring more than one marker for a given disorder or the same marker for more than one disorder were counted only once to calculate totals. BDNF, brain-derived neurotrophic factor; MDD, major depressive disorder; BD: bipolar disorder; SCZ: schizophrenia; p values refer to a  $\chi^2$  test comparing aggregate values for all markers between the 3 disorders 1p < 0.05 vs. MDD, 2p < 0.05 vs. BD, 3 p < 0.05 vs. SCZ, Fisher's exact test comparing pairs of disorders. A similar table with aggregated totals for individual markers instead of disorders is presented as Supplementary Table 2.

**Table 3.** Meta-analytic estimates of variation in serum levels of different markers across disorders.

<b>BDNF</b>												
Disorder	State	Levels	Sample size	# studies	Effect size	95% CI	<i>p</i>	<i>I</i> <sup>2</sup>	Egger's <i>p</i>	# missing studies	Corrected effect size	Reference
<b>MDD</b>	Euthymia	=	872	11	-0.14	-0.38 to 0.07	0.235	67.9%	---	0	---	Polyakova <i>et al.</i> 2015
	Depression	↓	2447	38	-0.80	-1.05 to -0.54	1.1 x 10 <sup>-9</sup>	91.2%	---	9	-0.48 [-0.72, -0.22]	Polyakova <i>et al.</i> 2015
<b>BD</b>	Overall	↓	3538	34	-0.28	-0.51 to -0.04	0.022	92.3%	0.08	6	-0.02 [-0.27, 0.24]	Munkholm <i>et al.</i> 2016
	Mania	↓	1397	19	-0.57	-0.99 to -0.14	0.01	92.1%	0.038	0	---	Fernandes <i>et al.</i> 2015a
	Depression	↓	1074	15	-0.93	-1.37 to -0.50	0.001	87.9%	0.002	0	---	Fernandes <i>et al.</i> 2015a
	Euthymia	=	3057	24	0.05	-0.13 to 0.24	0.569	81.2%	0.632	0	---	Fernandes <i>et al.</i> 2015a
	Mixed	=	213	3	0.09	-0.57 to 0.7	0.787	69.1%	---	---	---	Fernandes <i>et al.</i> 2015a
<b>SCZ</b>	Overall	↓	5247	39	-0.71	-0.96 to -0.46	0.0001	93.6%	0.26	0	---	Fernandes <i>et al.</i> 2015b
	1 <sup>st</sup> episode	↓	1560	17	-0.87	-1.23 to -0.51	0.0001	89.6%	---	---	---	Fernandes <i>et al.</i> 2015b
	Drug naïve	↓	1881	21	-0.84	-1.17 to -0.51	0.0001	90.1%	---	---	---	Fernandes <i>et al.</i> 2015b
	Chronic	↓	3687	22	-0.56	-0.90 to -0.20	0.0002	95.2%	---	---	---	Fernandes <i>et al.</i> 2015b
<b>IL-6</b>												
Disorder	State	Levels	Sample size	# studies	Effect size	95% CI	<i>p</i>	<i>I</i> <sup>2</sup>	Egger's <i>p</i>	# missing studies	Corrected effect size	Reference
<b>MDD</b>	Overall	↑	2022	31	0.54	0.40 to 0.69	<1 x 10 <sup>-4</sup>	56.2%	0.3	---	---	Haapakoski <i>et al.</i> 2015
	Acute	↑	522	10	0.76	0.56 to 0.95	<0.01	90.6%	0.118	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
	Chronic	↑	416	7	0.39	0.20 to 0.59	<0.01	77.7%	0.037	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
<b>BD</b>	Overall	=	1275	13	0.238	-0.02 to 0.50	0.073*	87.7%	0.312	---	---	Modabbernia <i>et al.</i> 2013
	Mania	↑	1024	2	0.59	0.25 to 0.93	<0.01	71.4%	---	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
	Depression	=	446	3	0.00	-0.23 to 0.23	0.98	71.2%	---	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
	Euthymia	↑	753	7	0.30	0.13 to 0.47	<0.01	78.2%	0.398	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
<b>SCZ</b>	1 <sup>st</sup> episode	↑	1083	11	1.16	1.03 to 1.30	<0.01	92.6%	0.624	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016

Acute	↑	746	9	0.73	0.56 to 0.90	<0.01	94.0%	0.752	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
Chronic	↑	1385	12	0.27	0.17 to 0.38	<0.01	88.2%	0.069	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016

**TNF- $\alpha$** 

Disorder	State	Levels	Sample size	# studies	Effect size	95% CI	<i>p</i>	<i>I</i> <sup>2</sup>	Egger's <i>p</i>	# missing studies	Corrected effect size	Reference
<b>MDD</b>	Overall	↑	2476	31	0.40	0.15 to 0.65	<0.05	88.8%	0.12	---	---	Haapakoski <i>et al.</i> 2015
	Acute	↑	577	8	0.35	0.17 to 0.53	<0.01	94.1%	0.16	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
	Chronic	=	697	7	0.05	-0.10 to 0.19	0.52	86..7%	0.037	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
<b>BD</b>	Overall	↑	994	14	0.599	0.15 to 1.05	0.1*	91.6%	0.11	---	---	Modabbernia <i>et al.</i> 2013
	Mania	↑	248	4	3.68	1.35 to 6.01	0.002	97.0%	---	---	---	Munkholm <i>et al.</i> 2013
	Depression	=	149	2	-0.16	-0.53 to 0.21	0.40	48.3%	---	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
	Euthymia	=	532	7	0.04	-0.14 to 0.22	0.66	51.1%	0.398	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
<b>SCZ</b>	1 <sup>st</sup> episode	↑	1429	9	0.31	0.22 to 0.39	<0.01	96.6%	0.049	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
	Acute	↑	718	7	0.22	0.05 to 0.39	0.01	95.7%	0.993	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016
	Chronic	↑	1017	9	0.30	0.18 to 0.43	<0.01	80.8%	0.069	---	---	Goldsmith <i>et al.</i> 2016

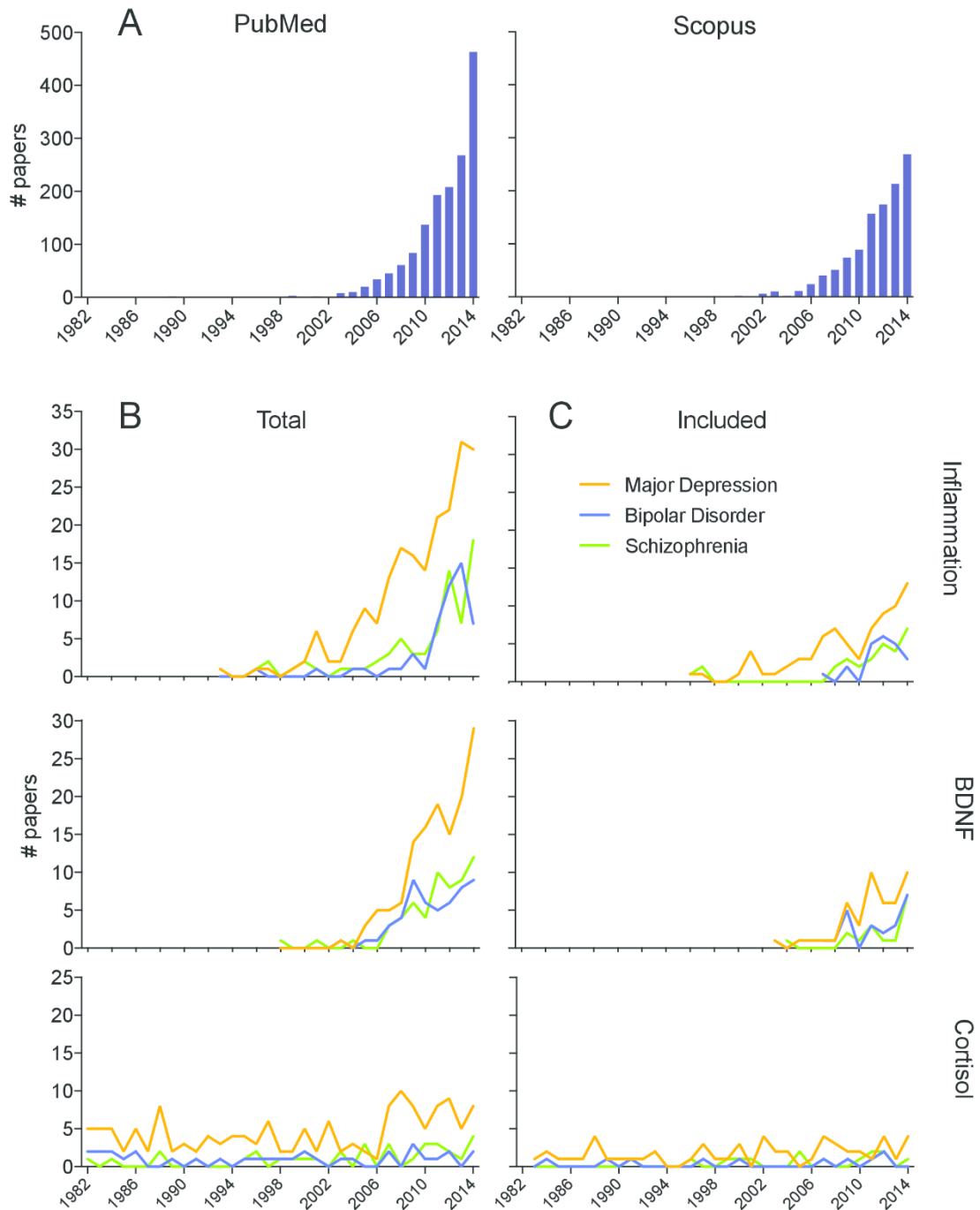
**CRP**

Disorder	State	Levels	Sample size	# studies	Effect size	95% CI	<i>p</i>	<i>I</i> <sup>2</sup>	Egger's <i>p</i>	# missing studies	Corrected effect size	Reference
<b>MDD</b>	Overall	↑	1425	14	0.47	0.28 to 0.65	<1 x 10 <sup>-4</sup>	62.0%	0.47	---	---	Haapakoski <i>et al.</i> 2015
<b>BD</b>	Overall	↑	1618	11	0.39	0.24 to 0.55	<1 x 10 <sup>-4</sup>	47.6%	0.006	---	0.28 [0.11, 0.44]	Dargél <i>et al.</i> 2015
	Mania	↑	1669	14	0.87	0.58 to 1.15	<1 x 10 <sup>-4</sup>	79.8%	NS	0	---	Fernandes <i>et al.</i> 2016b
	Depression	↑	1363	11	0.67	0.23 to 1.11	0.003	90.9%	NS	0	---	Fernandes <i>et al.</i> 2016b
	Euthymia	↑	80637	17	0.65	0.40 to 0.90	<1 x 10 <sup>-4</sup>	85.2%	NS	0	---	Fernandes <i>et al.</i> 2016b
<b>SCZ</b>	Overall	↑	82962	24	0.6	0.43 to 0.88	0.001	91.1%	0.11	---	---	Fernandes <i>et al.</i> 2016a
	1 <sup>st</sup> episode	↑	708	6	0.63	0.03 to 1.22	0.038	86.9%	---	---	---	Fernandes <i>et al.</i> 2016a
	Chronic	↑	82254	18	0.76	0.43 to 1.08	<1 x 10 <sup>-4</sup>	94.9%	---	---	---	Fernandes <i>et al.</i> 2016a

**Cortisol**

Disorder	State	Levels	Sample size	# studies	Effect size	95% CI	<i>p</i>	<i>I</i> <sup>2</sup>	Egger's <i>p</i>	# missing studies	Corrected effect size	Reference
<b>MDD</b>	Overall	↑	18374	354	0.60	0.54 to 0.66	<0.001	---	---	---	---	Stetler and Miller 2011
<b>BD</b>	Overall	↑	2933	37	0.34	0.25 to 0.43	<1 x 10 <sup>-4</sup>	47.8%	0.74	---	0.28 [0.11, 0.44]	Belvederi-Murri <i>et al.</i> 2016
	Mania	↑	---	12	0.66	0.42 to 0.89	<0.05	68.0%	---	---	---	Belvederi-Murri <i>et al.</i> 2016
	Depression	=	---	6	0.09	-0.15 to 0.34	NS	0.0%	---	---	---	Belvederi-Murri <i>et al.</i> 2016
	Euthymia	↑	---	9	0.41	0.16 to 0.65	<0.05	0.0%	---	---	---	Belvederi-Murri <i>et al.</i> 2016
<b>SCZ</b>	Overall	↑	2613	44	0.387	0.15 to 0.62	0.001	86.9%	0.753	---	---	Girshkin <i>et al.</i> 2014
	1 <sup>st</sup> episode	↑	421	10	-0.096	-0.50 to 0.31	0.001	83.2%	---	---	---	Girshkin <i>et al.</i> 2014
	Chronic	↑	1672	33	0.355	0.19 to 0.52	<0.001	63.5%	---	---	---	Girshkin <i>et al.</i> 2014

The table describes the variation in serum/plasma levels of each marker for patient vs. control comparisons in each disorder, as well as in different states of the disorder when available. For each comparison, we used the available meta-analysis with the largest sample size in our search (see Methods). Columns show the direction of variation, total sample size and number of studies included in the meta-analysis, effect size with 95% confidence interval, *p* value for the comparison, heterogeneity measured by *I*<sup>2</sup>, *p* value for publication bias analyses (usually performed by Egger's test), number of missing studies estimated through funnel plot/trim-and-fill analysis, corrected effect size after the imputation of missing studies and reference. State comparisons were defined according to the original meta-analysis. Effect sizes are given as provided in the original meta-analyses (Cohen's *d*, Hedges' *g* or standardised mean deviation). In cortisol meta-analyses, the overall comparison for depression used serum, salivary and urinary cortisol measured either at basal levels or after pharmacological challenges; the overall comparison for bipolar disorder used basal serum or salivary levels measured at any time; state comparisons in bipolar disorder and all comparisons in schizophrenia used morning serum or salivary cortisol levels only. -- stands for absence of information in the included article. \* indicates *p* values corrected for multiple comparisons in the original metaanalysis. MDD; major depressive disorder; BD, bipolar disorder; SCZ, Schizophrenia; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; IL-6, interleukin 6; TNF-alpha, tumor necrosis factor alpha.

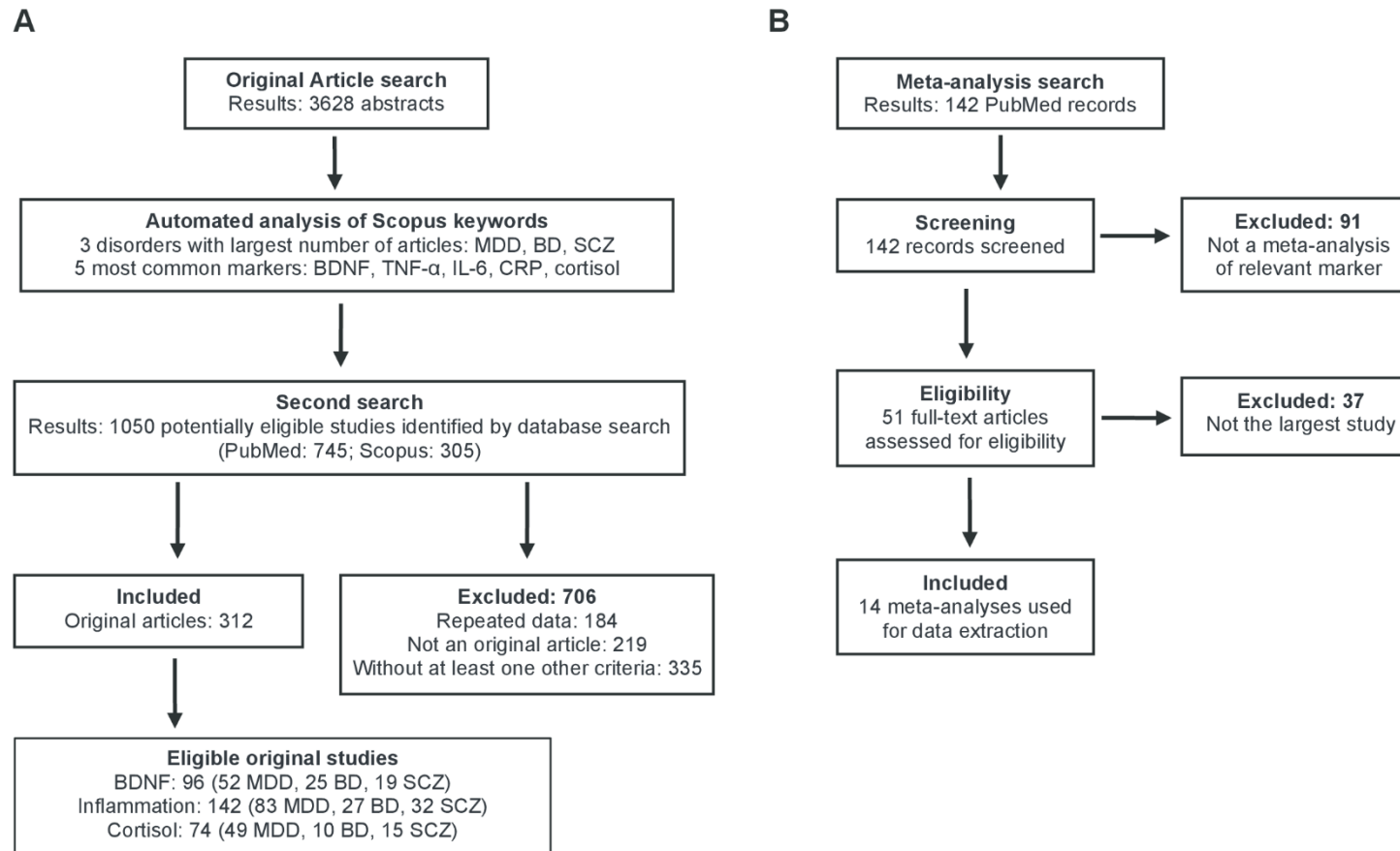


**Figure 1.** Growth of biomarker research in psychiatry (A) Number of PubMed (left) and Scopus (right) hits in searches for “biomarker” AND “psychiatry” or “psychiatric” for each year between 1982 and 2014 (B) Total number of articles over the same period retrieved for searches in PubMed and Scopus for “biomarker” AND either (a) “tumor necrosis factor alpha OR interleukin-6 OR C-reactive protein” (top) or (b) “BDNF” (middle) or (c) “hydrocortisone” (bottom) AND either (a) “major depression OR depressive disorder” (orange) (b) “bipolar disorder” (blue) or (c) “schizophrenia” (using Pubmed MeSH terms); (C) original articles fulfilling criteria for inclusion in our systematic review of experimental

---

design features for each year. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

---



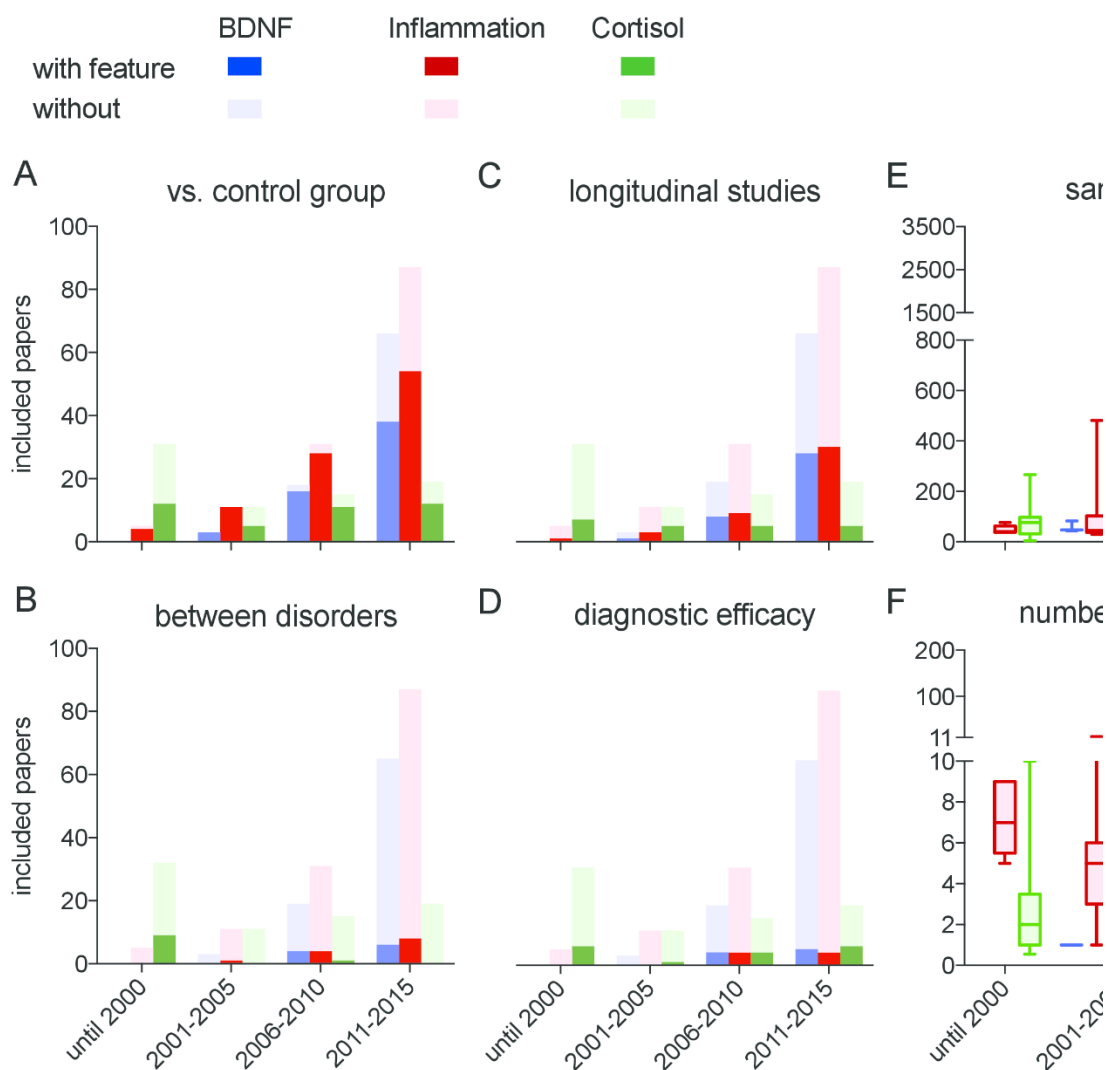
**Figure 2.** Flowchart depicting the selection of studies. Flowchart detailing the various stages of study selection in the studies. (A) Search strategy for original articles. Eligible studies for each biomarker include articles appearing in more than one search – thus, the sum of articles for individual disorders is greater than the total number of articles



---

for each marker. Repeated data refers to articles retrieved both in PubMed and Scopus. (B) Search strategy for meta-analyses. A more detailed account of the search procedures can be found in the methods section and in the Supplementary Appendix. MDD, major depressive disorder; BD, bipolar disorder; SCZ, schizophrenia; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; IL-6, interleukin-6, CRP, C-reactive protein

---



**Figure 3.** Variations of experimental design features of articles over different periods. Figure shows the frequency of (A) patient vs. control comparisons, (B) comparisons between disorders, (C) comparisons including a measure of diagnostic efficacy and (D) longitudinal studies, as well as the distribution of (E) sample size and (F) number of peripheral biomarkers studied among analyzed articles measuring BDNF (blue), TNF- $\alpha$ /IL-6/CRP (red) and cortisol (green) over 4 epochs (until 2000, 2001–2005, 2006–2010, 2011–2015). For dichotomous variables (A–D), bars represent the total number of articles, with dark shading representing articles with each experimental design feature and light shading indicating those without them. Distributions of quantitative variables (E–F) are expressed as box-whisker plots (center line, median; box, interquartile range, whiskers, 5th/95th percentiles). Spearman’s  $\rho$  coefficients for correlations between year of publication and each feature are (A)  $\rho = -0.01$ ,  $p = 0.80$ , (B)  $\rho = -0.13$ ,  $p = 0.03$ , (C)  $\rho = -0.04$ ,  $p = 0.47$ , (D)  $\rho = 0.10$ ,  $p = 0.10$ , (E)  $\rho = 0.21$ ,  $p = 4 \times 10^{-4}$ , (F)  $\rho = 0.004$ ,  $p = 0.95$ . Variations of additional features can be visualized in Supplementary Fig. 1. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

## 7.2 ARTIGO 2

Título: *Peripheral biomarker signatures of bipolar disorder and schizophrenia: A machine learning approach*

Publicado no periódico *Schizophrenia Research*

Fator de impacto 4.589

**Title:** Peripheral biomarker signatures of bipolar disorder and schizophrenia: A machine learning approach

**Authors:** Jairo Vinícius Pinto, MD<sup>1,2</sup>; Ives Cavalcante Passos, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Fernando Gomes, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Ramiro Reckziegel, MD<sup>1</sup>; Flavio Kapczinski, MD, PhD<sup>3</sup>; Benson Mwangi, PhD<sup>4</sup>; Márcia Kauer-Sant'Anna, MD, PhD<sup>1,2</sup>.

1. Bipolar Disorder Programme, Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil
2. Graduation Programme in Psychiatry and Behavioural Sciences, Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil
3. Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada
4. The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA

Dear Editor,

Psychiatric diagnosis is a subjective process based on clinical judgment of the patient's narratives and behaviour (American Psychiatric Association, 2013). It is known that patients with bipolar disorder and schizophrenia are frequently misdiagnosed, leading to inappropriate treatment and a pernicious course of illness (Young, 2009). In this sense, objective diagnostic tools are needed to better differentiate between healthy individuals and psychiatric patients and allow early intervention when appropriate (Davis et al., 2014). Several studies have recently been conducted in the field of biological markers, with relevant findings particularly related to neurotrophins, inflammatory markers, and oxidative stress markers (Fernandes et al., 2015a,b; Lai et al., 2016; Modabbernia et al., 2013). However, the use of biomarkers to identify patients with either bipolar disorder or schizophrenia is still elusive. Machine learning algorithms, used to analyse complex measurements, may help advance this field (Passos et al., 2016). Compared with traditional statistical methods that provide primarily average group-level results, machine learning algorithms allow predictions at the level of the individual subject. The aim of this study was to use machine learning techniques combined with peripheral biomarker measurements to build clinically useful signatures that can help differentiate 1) patients with schizophrenia or bipolar disorder from healthy controls, and 2) patients with bipolar disorder from patients with schizophrenia.

Twenty patients with schizophrenia, 20 with bipolar disorder, and 20 healthy controls individually matched by age and gender were enrolled in the study. The following inclusion criteria were observed for patients: 1) having a diagnosis of bipolar disorder or schizophrenia according to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I); 2) being euthymic (bipolar disorder) and having no acute psychotic symptoms (schizophrenia). Participants were recruited from the outpatient clinics of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The following conditions were considered as exclusion criteria: 1) intellectual disabilities; 2) current substance use disorder; 3) genetic, neurological, or autoimmune diseases; and 4) severe medical conditions, such as liver or kidney failure. Healthy controls did not have a history of psychiatric disorder or a first-degree relative with psychiatric disorder. All patients and healthy controls provided written informed consent, and the study protocol was approved by the ethics committee of the hospital.

Participants were tested for inflammatory markers, neurotrophins, and oxidative stress markers associated with bipolar disorder (Kapczinski et al., 2009) and schizophrenia (Lai et al., 2016). The biological markers selected to train the machine were brain-derived neurotrophic factor (Fernandes et al., 2015a,b), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) (Goldsmith et al., 2016; Modabbernia et al., 2013), eotaxin-1 (CCL11) (Pedrini et al., 2014; Panizzutti et al., 2015), glutathione S-transferase, and glutathione peroxidase (Andreazza et al., 2009; Dietrich-Muszalska et al., 2009; Mansur et al., 2016). A linear support vector machine (SVM) was trained using peripheral biomarkers as input variables and individual diagnoses as target variables. Features were scaled by subtracting the mean and dividing it by standard deviation (z-score) – also known as feature scaling before input into the algorithm. The generalization ability of the algorithm was tested using a leave-one-out cross-validation approach (Johnston et al., 2014). The validity of the algorithm in predicting ‘novel’ individual diagnostic labels was evaluated using prediction accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). The chi squared test was used to compare ‘actual’ labels to SVM-predicted labels, with significance set at  $p < 0.05$ . These calculations were performed for all three comparisons.

The SVM algorithm differentiated patients with bipolar disorder from healthy controls with a prediction accuracy of 72.5% ( $p < 0.05$ ), and patients with schizophrenia from healthy individuals with a prediction accuracy of 77.5% ( $p < 0.05$ ). However, the algorithm was not able to differentiate patients with bipolar disorder from patients with schizophrenia (accuracy of 49%;  $p > 0.05$ ). This is in line with recent findings that suggest that these disorders share the same pathophysiological underpinnings (Goldsmith et al., 2016; Goodkind et al., 2015). The most relevant predictive biomarker variables in differentiating patients with bipolar disorder from healthy controls were eotaxin-1 (CCL11) and glutathione S-transferase (Fig. 1). The most relevant predictive variables in differentiating schizophrenia from healthy individuals were IL-6 and eotaxin-1 (CCL11) (Fig. 1). Fig. 1 presents confusion matrices of the significant models. Demographic characteristics of each group, accuracy, sensitivity, specificity, NPV, and PPV values are summarized in the Supplementary data.

This is the first study to evaluate the feasibility of using a peripheral biomarker tool developed with advanced machine learning algorithms to identify a patient with bipolar disorder or schizophrenia when compared to healthy controls. Our work, however,

has some limitations. First, our sample was small as we only considered euthymic patients with bipolar disorder and patients with no acute psychotic symptoms among those with schizophrenia. Second, the majority of individuals were taking medication, a factor that influences the results obtained. Despite these limitations, this was a proof-of-concept study, and future investigations should: 1) assess larger samples from multiple centres and replicate these findings; 2) use advanced mathematical techniques combined with other biological variables to improve our knowledge and ultimately create more accurate diagnostic tools that can complement the clinical evaluation of patients with schizophrenia and bipolar disorder.

### **Conflict of interest**

Dr. Pinto, Dr. Passos, Dr. Gomes, Dr. Reckziegel and Dr. Mwangi reported no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Dr. Kauer-Sant'Anna reports grants from CNPQ – UNIVERSAL (Edital Universal 14/2011), grants from SMRI (Grant ID: 07TGF- 1148 (co-investigator)), personal fees from ELI-LILLY, personal fees from NOVARTIS, personal fees from SHIRE, grants from FIPE-HCPA, grants and personal fees from CNPQ Produtividade em Pesquisa (Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1D - CA MD - Medicina), outside the submitted work. Dr. Kapczinski is on speaker/advisor for Ache, Janssen and Daiichi Sankyo.

### **Contributors**

Authors Pinto, Passos, Gomes, Mwangi and Kauer-Sant'Anna contributed to the study design. Authors Pinto, Passos, Gomes and Reckziegel were responsible for the data collection and managed the literature searches. Authors Pinto, Passos and Mwangi undertook the statistical and machine learning analysis. Authors Pinto, Passos, Gomes, Reckziegel, Kapczinski, Mwangi and Kauer-Sant'Anna were responsible for the interpretation of findings and contributed to the final manuscript.

### **Acknowledgement**

We thank the Laboratory of Molecular Psychiatry team from Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

### **Appendix A. Supplementary data**

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.018>.

## References

American Psychiatric Association, 2013. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. fifth ed. American Psychiatric Publishing, Arlington V.A.

Andreazza, A.C., Pharm, D., Kapczinski, F., Anna, M.K., Walz, J.C., Bond, D.J., Gonçalves, C.A., Young, L.T., Yatham, L.N., 2009. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 34, 263–271.

Davis, J., Maes, M., Andreazza, A., Mcgrath, J.J., Tye, S.J., Berk, M., 2014. Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. *Mol. Psychiatry* 20:152–153. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.139>.

Dietrich-Muszalska, A., Olas, B., Bald, E., 2009. Oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and thiols from patients. *Neuropsychobiology* 59:1–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000202822>.

Fernandes, B.S., Molendijk, M.L., Köhler, C.A., Soares, J.C., Leite, C.M.G.S., Machado-vieira, R., Ribeiro, T.L., Silva, J.C., Sales, P.M.G., Quevedo, J., 2015a. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 13:1–22. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0529-7>.

Fernandes, B.S., Steiner, J., Berk, M., Molendijk, M.L., Turck, C.W., Nardin, P., Gonçalves, C., 2015b. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry* 20:1108–1119. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.117>.

Goldsmith, D., Rapaport, M., Miller, B., 2016. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry* 21:1696–1709. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.3>.

Goodkind, M., Eickhoff, S.B., Oathes, D.J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-hagata, L.B., Ortega, B.N., Zaiko, Y.V., Roach, E.L., Korgaonkar, M.S., Grieve, S.M., Galatzer-levy, I., Fox, P.T., Etkin, A., 2015. Identification of a common neurobiological substrate



for mental illness. *JAMA Psychiatry* 72:305–315.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>.

Johnston, B.A., Mwangi, B., Matthews, K., Coghill, D., Konrad, K., Steele, J.D., 2014. Brainstem abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder support high accuracy individual diagnostic classification. *Hum. Brain Mapp.* 35:5179–5189. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22542>.

Kapczinski, F., Videira, V., Anna, M.K., Brietzke, E., Vázquez, G.H., Vieta, E., Berk, M., 2009. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33:1366–1371. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.027>.

Lai, C., Scarr, E., Udawela, M., Everall, I., Chen, W.J., Dean, B., Lai, C., Scarr, E., Udawela, M., Everall, I., 2016. Biomarkers in schizophrenia: a focus on blood based diagnostics and theranostics. *World J. Psychiatry* 6:102–117. <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.102>.

Mansur, R.B., Rizzo, L.B., Santos, C.M., Asevedo, E., Graccielle, R., Noto, M.N., Pedrini, M., Zeni-graiff, M., Gouvea, E.S., Cordeiro, Q., Reininghaus, E.Z., McIntyre, R.S., Brietzke E., 2016. Bipolar disorder course, impaired glucose metabolism and antioxidant enzymes activities: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 80:38–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.05.014>.

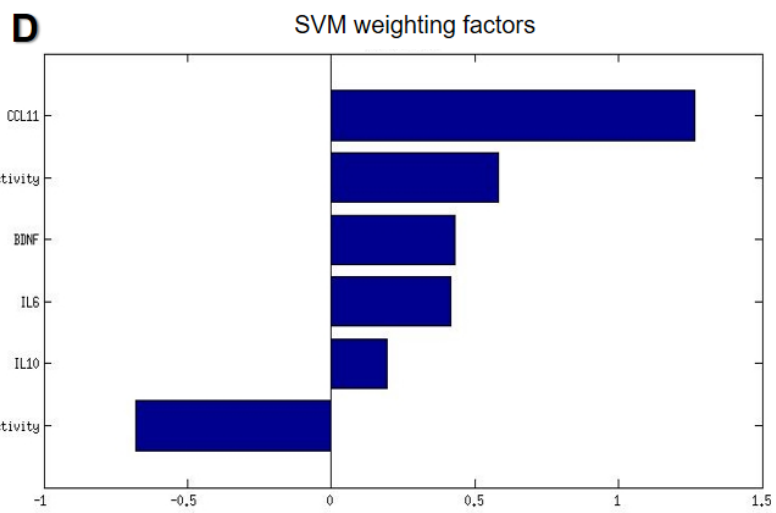
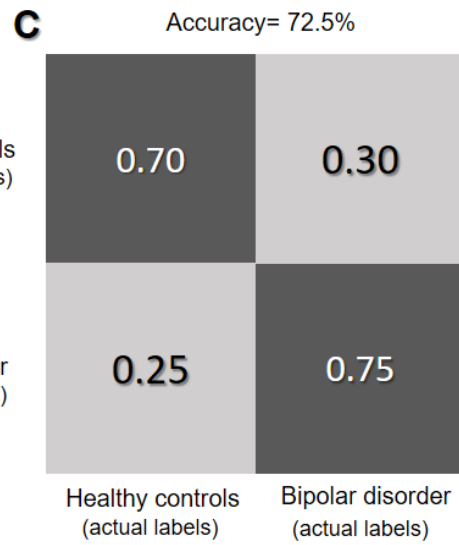
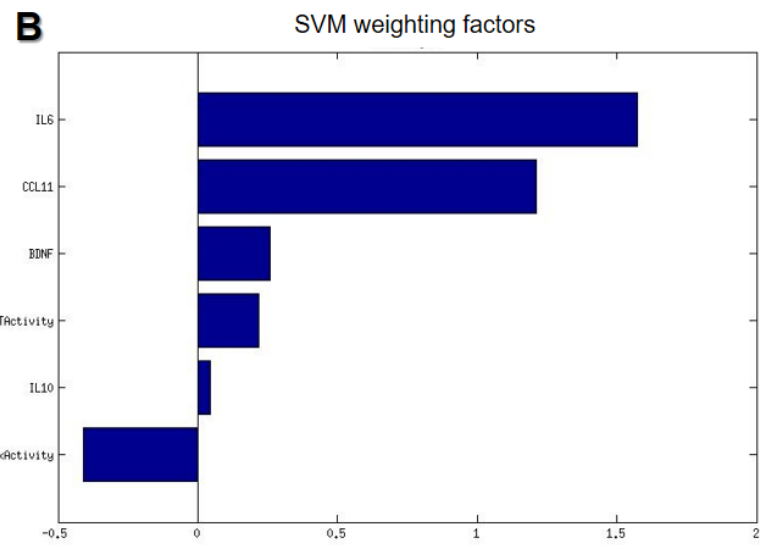
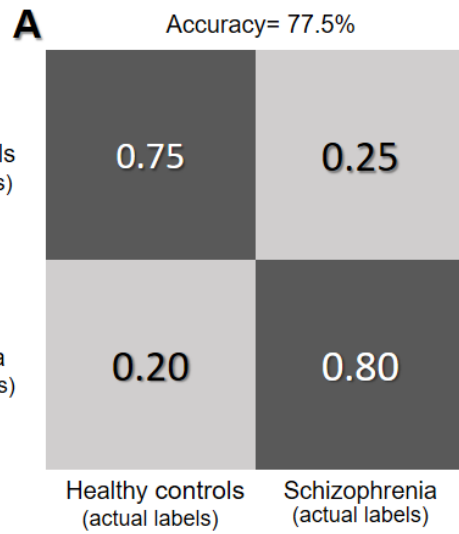
Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., Ashrafi, M., 2013. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry* 74:15–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>.

Panizzutti, B., Gubert, C., Schuh, A.L., Ferrari, P., Bristot, G., Fries, G.R., Massuda, R., Walz, J., Rocha, N.P., Berk, M., Teixeira, A.L., Gama, C.S., 2015. Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker? *J. Affect. Disord.* 182:64–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.010>.

Passos, I.C., Mwangi, B., Kapczinski, F., 2016. Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. *Lancet Psychiatry* 3:13–15. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00549-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00549-0).

Pedrini, M., Massuda, R., de Lucena, D., Macêdo, D., Paz, A.V., Lobato, M.I., 2014. Differences in eotaxin serum levels patients with recent onset and in chronic stable schizophrenia: a clue for understanding accelerating aging profile. *Schizophr. Res.* 52:528–529. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.040>.

Young, A.H., 2009. Bipolar disorder: diagnostic conundrums and associated comorbidities. *J. Clin. Psychiatry* 70 (8):e26. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.7067br6c>.



**Figure 1.** Schizophrenia and bipolar disorder vs. healthy controls. ‘Confusion matrix’ and biomarker signatures: schizophrenia vs. healthy controls and bipolar disorder vs. healthy controls. A. ‘Confusion matrix’ of schizophrenia vs. healthy controls. B. Bar graph showing weighting factors assigned to each biomarker variable by the support vector machine (SVM) based on their relevance in differentiating patients with schizophrenia from healthy controls. C. ‘Confusion matrix’ of bipolar disorder vs. healthy controls. D. Bar graph showing weighting factors assigned to each biomarker variable by SVM based on their relevance in differentiating patients with bipolar disorder from healthy controls. BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CCL11: C-C-motif chemokine 11 (eotaxin-1); GPx Activity: glutathione peroxidase activity; GST Activity: glutathione S-transferase activity; IL6: interleukin-6; IL10: interleukin-10. Negative weighting factors or coefficients indicate that a reduction in those variables was relevant in differentiating patients with schizophrenia from healthy controls.

### 7.3 ARTIGO 3

Título: Using an unsupervised learning technique to study psychosocial functioning in trandiagnostic psychiatry.

Submetido ao periódico *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*

Fator de impacto 5.000

**Title:** Using an unsupervised learning technique to study psychosocial functioning in transdiagnostic psychiatry.

**Authors:** Jairo Vinícius Pinto, MD<sup>1,2,3</sup>; Érico de Moura Silveira Júnior, MSc, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Gayatri Saraf, MD<sup>3</sup>; Adam Fijtman, MD<sup>1,2</sup>; Ana Claudia Knackfuss, MSc<sup>4</sup>; Daniela Sperotto, MSc, MD<sup>2,4</sup>; Lorena Sena Teixeira Mendes, MD, PhD<sup>2,4</sup>; Giovana Bristot, MSc<sup>1,2</sup>; Luciana Gerchmann<sup>4</sup>; Ivan J Torres, PhD<sup>3,5</sup>; Lakshmi N Yatham, MBBS, FRPC<sup>3</sup>; Giovanni Abrahão Salum, MD, PhD<sup>2,4</sup>; Márcia Kauer-Sant'Anna, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Adriane Ribeiro Rosa, MSc, PhD<sup>1,2</sup>.

1. Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
2. Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.
3. Mood Disorders Centre of Excellence, Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.
4. Section on Negative Affect and Social Processes, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.
5. British Columbia Mental Health and Substance Use Services, Vancouver, BC, Canada

**Abstract**

Psychiatric disorders are commonly associated with psychosocial functional impairment. However, functioning and its impairments have not been specifically studied in cross-diagnostic approaches. Therefore, we aimed to contrast a classical psychiatric nosology classification with a data-driven functioning based category created using an unsupervised learning technique. We enrolled 198 patients with schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and anxiety disorders. A partitioning around medoids technique using a Manhattan distance metric dissimilarity matrix as the input was conducted by including the raw scores of each item from the Functioning Assessment Short Test (FAST) to construct homogeneous subgroups of functioning. We compared the subgroups created, evaluating the differences in clinical, sociodemographic and biological factors. Lastly, logistic regression was performed to investigate the effect of clinical and biological variables on the psychosocial functioning. The first cluster created included 93 subjects and the second 105. There were no significant differences in age, gender, or other sociodemographic data. Regarding the clinical data, there were no differences in psychiatric diagnosis between the groups; however, the lower functioning group was associated with use of greater quantities of medications and were more likely to be on benzodiazepines. Furthermore, the lower functioning group had higher scores in the CGI, depressive and anxiety symptoms. The results from the multiple logistic regression showed that current benzodiazepine use, depressive symptoms and CCL-11 predicted the low functioning cluster. Using unsupervised learning and logistic regression we showed that psychosocial functional impairment is widespread among mental disorders, regardless of categorical diagnoses, and is associated with depressive and anxiety symptoms, polypharmacy, benzodiazepines and with the biological marker CCL-11. Therefore, we concluded that psychosocial functioning should be studied from a transdiagnostic perspective in psychiatry using data-driven approaches to improve and refine the psychiatric classification.

**Keywords:** Functioning; Schizophrenia; Bipolar disorder; Major depressive disorder; Anxiety disorders; Biomarkers

## Introduction

Anxiety disorders, major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia are each among the top 30 global causes of years lost due to disability (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017). They lead to significant impairment in quality of life and psychosocial functioning. Whereas most of the psychiatric literature studies patients within each of those distinct diagnostic categories or contrast between them, patients with severe psychiatric disorders tend to share clinical features and impairments in several domains of functioning (Rosa et al., 2007, 2009). Given the limitations of the current nosology to reflect pathophysiological processes related to psychiatric disorders, exploring transdiagnostic approaches to severe mental disorders using functioning as a core domain offers opportunities to disentangle heterogeneity using strategies not constrained by current nosology and findings that are potentially meaningful from a clinical perspective (Keck, 2004).

Functioning is a complex construct that includes different daily life domains, with functional recovery ideally being defined as restoration of a normal role functioning (Rosa et al., 2010; Ustun and Kennedy, 2009). Psychosocial functioning has been studied separately in schizophrenia (Degnan et al., 2018; Petkari et al., 2011), bipolar disorder (Rosa et al., 2009; Sole et al., 2018), depressive disorders (Saris et al., 2017; Vinckier et al., 2017) and anxiety disorders (Feingold et al., 2018; Saris et al., 2017); however, investigation of functional impairment between those diagnostic categories are rarely done. Considering that functional impairment is a clinical variable that occurs in various mental illnesses, it is also possible to study it independently of the diagnostic categories (Koutsouleris et al., 2018; Lee et al., 2017). This would be in line with other types of transdiagnostic research efforts investigating clinical factors (Caspi et al., 2014), biomarkers (Pinto et al., 2017), neuroimaging (Goodkind et al., 2015) and genetics (Smoller, 2013). These studies show a high degree of similarities between different disorders, suggesting overlap in the pathophysiology of psychiatric disorders (Caspi and Moffitt, 2018; Pinto et al., 2017). Furthermore, functioning is an important domain to assess in patients with psychiatric disorders, since it truly reflects the impact of the mental illnesses on the daily life of these people and their caregivers, regardless of their diagnosis.

Classical diagnostic categories have been frequently associated with common biological markers, and with inflammation in particular. Several studies have showed



associations between inflammatory markers and schizophrenia (Fernandes et al., 2016, 2015; Goldsmith et al., 2016), bipolar disorder (Fernandes et al., 2016, 2015; Goldsmith et al., 2016), depressive disorders (Goldsmith et al., 2016; Hiles et al., 2012; Polyakova et al., 2015) and anxiety disorders (Renna et al., 2018; Suliman et al., 2013). Despite that, all those diagnostic categories share diminished functioning as a core aspect of diagnosis, and therefore, it is difficult to know if those associations are due to a specific symptomatic presentation or between-group differences on functioning levels. Indeed, some studies have shown a correlation between biological markers such as oxidative stress markers with subdomains of psychosocial functioning in patients with bipolar disorder (Aydemir et al., 2014).

A recent published systematic review on transdiagnostic psychiatry showed that most part of the studies in this field have a lack of methodology and, in general, do not improve the way we currently classify or treat (Fusar-Poli et al., 2019). Then, the authors stated some recommendations to refine and guide new studies (Fusar-Poli, 2019; Fusar-Poli et al., 2019). Considering that, our objective with the present study is to contrast a classical psychiatric nosology classification (schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder and anxiety disorders) with a data-driven functioning-based categories created using an unsupervised machine learning technique in terms of clinical features and biological markers. We hypothesise that functioning might be a better alternative to cluster patients with severe psychiatric disorders in terms of clinical description and associations with biological markers.

## **Materials and methods**

### **Subjects**

Participants were recruited from the outpatient clinics of the Schizophrenia Program, Bipolar Disorder Program, Mood Disorders Program and Anxiety Disorder Programs in the Clinical Hospital of Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA) after initial contact. The inclusion criteria for patients were: 1) diagnosis of schizophrenia spectrum disorders (schizophrenia or schizoaffective disorder), bipolar disorders (types I or II), major depressive disorder or anxiety disorders (generalized anxiety disorder, panic disorder, agoraphobia, social anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder) as a primary diagnosis according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) criteria; 2) age 18 years or older. The

exclusion criteria were: 1) inability to read and provide verbal and written responses to the study questionnaires; 2) comorbid intellectual disability; 3) current substance use disorder (except for nicotine); 4) severe uncontrolled medical illness, neurological illness, or inflammatory conditions. All patients provided their written informed consent, the ethics committee of the institution approved the study protocol, and the study was carried out as per the latest version of the Declaration of Helsinki.

### **Clinical and sociodemographic assessment**

Psychiatric diagnoses were confirmed through a clinical interview and the use of the structured chart review instrument by trained psychiatrists according to the DSM-5 criteria. Briefly, the chart review instrument allowed the psychiatrists to systematically look for evidence to confirm or refute the main DSM-5 diagnostic categories, assuring a standardised method to collect longitudinal information from electronic charts. This is particularly important for patients with severe mental disorders using the same psychiatric services for many years because symptoms fluctuate over time. The instrument assesses 12 categories, reviewing the main criteria for each DSM-5 disorder from the electronic chart, and the psychiatrist rates the likelihood of a diagnosis to be present or absent on a probabilistic scale from ‘definitely absent’, ‘likely to be absent’, ‘likely to be present’ and ‘definitely present’. For the purposes of this study, a diagnosis was present for ‘likely to be present’ and ‘definitely present’. In the current study, the trained psychiatrists reviewed a mean of 20 outpatient consultations ( $SD=9$ , minimum=1, maximum=50), 0.6 inpatient admission notes ( $SD=1.1$ , minimum=0, maximum=8), and 0.57 inpatient discharge notes ( $SD=1.02$ , minimum=0, maximum=6).

Sociodemographic data were assessed using a standardised questionnaire, the Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), which allows classification of the participants in lower or higher income categories (Kamakura and Mazzon, 2013). The assessment of symptoms was performed by the psychiatrists with the Clinical Global Impression Scale, Severity of Illness (CGI-S)(Guy, 1976); Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) (Hamilton, 1960); Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978); Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) (Spitzer et al., 2006); Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) (Meyer et al., 1990). Functional status was assessed using the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007), a 24-item clinician-administered scale with strong psychometric properties that evaluate six areas: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, leisure time and

interpersonal relationship (Rosa et al., 2007). The electronic medical chart of each patient was checked by a psychiatrist to confirm the past information, adding the advantage of a prospective longitudinal view of each persons' psychiatric history.

### **Biochemical assays**

Blood samples were collected by venepuncture from each patient, centrifuged, and serum removed, aliquoted and stored until assayed. Quantification of interleukin (IL) 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-10, tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and CCL11 (eotaxin-1) serum levels, were measured by multiplex immunoassays using commercial kits. Milliplex Map Human High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel (HSTCMAG-28SK) was used to measure interleukins IL-6, IL-1  $\beta$ , IL-10 and TNF- $\alpha$  levels; and Milliplex Map Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYTOMAG-60K) was used to quantify CCL11 levels, according to the manufacturer's instructions (Millipore, USA). Quantification of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum levels was determined by sandwich-ELISA using monoclonal antibodies specific for BDNF (R&D Systems, USA).

### **Statistical analysis**

Firstly, we compared psychosocial functioning, clinical variables, sociodemographic characteristics and biomarkers among four groups of psychiatric disorders. The descriptive data were described as mean and standard deviation (SD) for the parametric quantitative variables and as median and interquartile range (IQR) for the non-parametric quantitative variables. The normality of each numeric variable was assessed throughout using the inspection of histograms, Q-Q plots and the Shapiro-Wilk test. Comparisons among quantitative variables were performed using analysis of variance (ANOVA) or Kruskal–Wallis test by ranks test with continuity correction for parametric and nonparametric variables, respectively. Pairwise comparisons were performed using Tukey multiple comparisons of mean and Wilcoxon rank-sum test with Benjamini & Hochberg procedure. The descriptive data were expressed as counts and percentages for the categorical variables and comparisons between them were performed using the  $\chi^2$  test for frequencies.

A partitioning around medoids (PAM) using a Manhattan distance metric dissimilarity matrix (Kaufman and Rousseeuw, 2001) as the input was conducted by including the raw scores of each item from the FAST to construct homogeneous

subgroups of functioning among the patients. The optimal number of clusters was determined using the silhouette method (Kaufman and Rousseeuw, 2001). Then, the clinical, sociodemographic and biological variables between the subgroups created by the PAM clustering were compared using t-test or Wilcoxon test for parametric and nonparametric variables, respectively, and  $\chi^2$  test for the categorical ones. The effect sizes were calculated with Cliff's delta to investigate the differences in scores of each FAST subdomain between the clusters. The normality of each numeric variable was assessed throughout using the inspection of histograms and Q-Q plot and using the Shapiro-Wilk test. The p-values were adjusted for multiple comparisons using the Benjamini & Hochberg procedure. Lastly, multiple logistic regression was performed using the groups created as outcomes and the clinical data and biological markers as predictors, to investigate the effect of these variables on the psychosocial functioning. The best model was selected based on the smallest Akaike information criterion (AIC). All the analyses were performed with R software (<https://www.R-project.org/>).

## Results

From a total sample of 944 clinic attendees, 376 did not meet eligibility criteria, 254 refused to participate, and a further 116 failed to complete the protocol. Thus, the study sample was composed of 198 outpatients. We enrolled 56 patients with schizophrenia, 61 with bipolar disorder, 43 with major depressive disorder and 38 with anxiety disorders. The mean age of the sample was 44.0 (12.9), 62.6% were female, and 53.5% were lower-income participants. The mean FAST score in the whole sample was 29.2 (15.5). The clinical characteristic and sociodemographic data of the entire sample are described in **Table 1**.

Regarding the comparison among the psychiatric disorders, patients with schizophrenia were younger and were associated with being male and not married. There were no other significant differences in sociodemographic data among the disorders. Concerning the clinical data, patients with bipolar disorder had the highest proportion of participants with a previous history of suicide attempts, being significantly higher than the patients with schizophrenia and anxiety disorders. The schizophrenia group had the least severe depressive and anxiety symptoms among the whole sample; however, there were no differences in the FAST score among the disorders, even with the differences in symptoms. As expected, there were significant differences in all classes of medications among the groups. However, there were no differences in benzodiazepines use. Regarding

the biomarkers, the MDD group showed higher values of log IL-6 and log-IL10 when compared with the schizophrenia group, even after controlling for age, gender and depressive and anxiety symptoms. These results are summarised in **Table 2**.

One hundred and ninety-eight patients were included in the cluster analysis. The PAM yielded two clusters, first cluster (low functioning) included 93 subjects (47%) and the second (high functioning) included 105 patients (53%). There were significant differences in all the FAST domains between the two clusters, with the first one showing higher scores (lower functioning) in all of them and the larger effect size being in the interpersonal relationships (Table 3). Despite the differences in psychosocial functioning, there were no significant differences in age, gender, socioeconomic status and other sociodemographic data between the groups (Table 4). Regarding the clinical data, there were no differences in psychiatric diagnosis between the groups; however, the patients in the low functioning group showed longer lengths of illness ( $p = 0.0458$ ), were using greater quantities of medications ( $p = 0.0045$ ) and were more likely to be on benzodiazepines ( $p = 0.0019$ ). Furthermore, the low functioning group had higher scores in the CGI ( $p = 0.0241$ ), HDRS ( $p < 0.0001$ ), GAD-7 ( $p < 0.0001$ ), and PSWQ ( $p = 0.0025$ ). Among the biomarkers, the only significant difference was in log CCL-11 that was higher in the low functioning group (Table 4). The results from the multiple logistic regression showed that current benzodiazepine use (OR: 2.39, 95% CI: 1.21-4.85,  $p = 0.0132$ ), HDRS scores (OR: 1.07, 95% CI: 1.02-1.14,  $p = 0.0208$ ), CCL-11 (OR: 1.01, 95% CI: 1.00-1.01,  $p = 0.0262$ ), predicted the low functioning cluster.

## **Discussion**

The present study showed that patients with psychiatric disorders from a tertiary care centre had functional impairment regardless of their diagnosis. From the descriptive data, we showed that there were no differences in psychosocial functioning according to the FAST among the disorders, despite their differences in anxiety and depressive symptoms. However, by creating data-driven subgroups based on functioning, we were able to show that, regardless of the categorical diagnosis, the two clusters had specific clinical characteristics. For instance, we demonstrated that the severity of depressive and anxiety symptoms, length of illness, use of benzodiazepines, polypharmacy, and CCL-11 levels were different between those with low and high functioning. It is noteworthy that there were no differences in diagnosis between groups, which supports a genuinely transdiagnostic perspective towards these results. In this sense, the psychosocial

functioning assessment allowed us to identify a group of patients with greater severity, since they had more severe symptoms, more chronicity, more use of medications, especially benzodiazepines, and a biological marker of senescence.

Functional impairments have been described to be associated with acute and chronic symptoms in various psychiatric diagnoses individually. Traditionally, the subthreshold depressive symptoms, usually assessed with HDRS, have been associated with functional impairment in bipolar disorder (Rosa et al., 2009; Sanchez-Morla et al., 2018). Similarly, in patients with MDD and anxiety disorders, the presence of affective symptoms are also associated with impairments in psychosocial functioning, and its remission with further improvements in functionality (Saris et al., 2017; Vinckier et al., 2017). The same occurs with positive and negative psychotic symptoms to schizophrenia, but the role of affective symptoms in schizophrenia have shown mixed results (Degnan et al., 2018; Jimenez-Lopez et al., 2018; Joseph et al., 2017). Overall, we obtained similar results, albeit from a transdiagnostic perspective. Firstly, the group with low functioning had more severe symptoms in general, as measured with the CGI severity scale. More specifically, the low functioning subgroup of patients had more depressive symptoms according to HDRS and anxiety symptoms according to GAD-7 and PSWQ when compared with the high functioning subset. These findings reinforce that the presence of anxiety and depressive symptoms, even subsyndromal, should be an indicator for treatment optimisation and clinical attention not only in mood disorders, but also in anxiety and psychotic disorders (Goghari and Harrow, 2019; Silk et al., 2019; van Rooijen et al., 2019; Yatham et al., 2018).

Although there were no significant differences in benzodiazepine use among the psychiatric disorders, the low functioning group was more likely to be on benzodiazepines, which may be interpreted as either a direct consequence of this class of medication or as secondary to the severity of anxiety symptoms, as described above. However, in the logistic regression, the current use of benzodiazepines was an important predictor, with an OR of 2.4, while the anxiety symptoms were not significant predictors in the model. Although benzodiazepines are commonly prescribed to treat insomnia and anxiety symptoms, it is known that this class of drugs may negatively impact neurocognitive functioning (Crowe and Stranks, 2018; Glass et al., 2005). In particular, their use is associated with reduction in neurocognitive performance in patients with bipolar disorder and schizophrenia (Baandrup et al., 2017; Correa-Ghisays et al., 2017;

Fond et al., 2018). Since neurocognition has been shown to be a major driver of functional outcomes in psychiatric disorders (Depp et al., 2012; Nakagami et al., 2010; Torgalsboen et al., 2014), it is tempting to speculate that cognitive impairments may mediate the influence of benzodiazepines on psychosocial functioning, although this hypothesis merits further examination.

Peripheral biomarkers have been studied in different psychiatric conditions during the last few decades. However, the clinical applications of this research remain to be seen. These blood and serum biological markers have shown similarities across various disorders, which may be due to either the common pathophysiological pathways of psychiatric disorders or even nonspecific markers of chronic stress associated with mental illnesses (Pinto et al., 2017). In this sense, in our study, we reported that CCL-11, also called eotaxin-1, was a predictor of low functioning in a transdiagnostic sample, regardless of the categorical diagnosis. CCL-11 is a ligand of CCR3, a receptor expressed on Th2 lymphocytes, mast cells and eosinophils and is a chemokine involved in allergic responses (Teixeira et al., 2008). Neurons and glial cells also exhibit receptors to chemokines and the CCL-11 can cross the blood-brain barrier, which shows the importance of this inflammatory marker in the central nervous system (CNS) (Magalhaes et al., 2014). Circulating CCL-11 has been reported to cause deficits in synaptic plasticity, associated with decreased hippocampal neurogenesis and age-related cognitive impairment in mice (Villeda et al., 2012). In addition, activation of the CCR3 receptor by CCL-11 inhibits neural stem cell proliferation in the hippocampus (Krathwohl and Kaiser, 2004).

Studies have shown that serum levels of CCL-11 are increased in patients with several psychiatric disorders, such as schizophrenia (Teixeira et al., 2008), bipolar disorder (Magalhaes et al., 2014), and autism spectrum disorder (Masi et al., 2015). More specifically, in schizophrenia, CCL-11 is associated with younger ages at onset and with shorter telomere length, a biomarker of accelerated ageing (Czepielewski et al., 2018). It is also negatively correlated with performance in working memory in schizophrenia (Asevedo et al., 2013). Similarly, in bipolar disorder, CCL-11 was shown to be higher in the serum of late-stage patients during euthymia when compared to controls (Panizzutti et al., 2014). Interestingly, we also found that the low functioning group was associated with a longer length of illness, indicating that patients were in later stages of their disease. These findings may be due to the impact of chronic stress and suffering from

psychopathological conditions and might clinically reflect the biological marker suggesting accelerated ageing in psychiatric disorders.

The current diagnostic process in psychiatry remains subjective, based mainly on the clinical judgment of the patient's narrative and symptoms, as well as on the observation of their behaviours (American Psychiatric Association, 2013). However, the official classification systems show multiple relevant forms of heterogeneity across and within diagnostic categories (Allsopp et al., 2019), leading some nosological categories to have their clinical utility considered limited (Maj, 2018). For example, in an international survey, the most frequent use of the classification systems was for administrative purposes (First et al., 2018), while the use of 'residual' categories (i.e. disorders not otherwise specified) was common among mental health professionals worldwide (First et al., 2018). In recent years efforts have been made to solve this crisis in psychiatric nosology. An interesting proposal is the p factor, a statistical abstraction that represents a liability to the development of psychopathology, independently of the categorical diagnosis (Caspi et al., 2014). Although the clinical use of this concept is still limited, its development encourages the use of transdiagnostic approaches for the clinical and neurobiological study of mental disorders (Caspi and Moffitt, 2018).

The p factor has been hypothesised to reflect several possibilities underlying different psychopathological conditions (Martel et al., 2017). Ranging from a representation of unpleasant affective states to limited emotional control and thought dysfunctions, the p factor represents aspects that permeate virtually all psychiatric disorders (Caspi and Moffitt, 2018). Therefore, based on our results, it is possible to hypothesise that psychosocial functioning is related to the p factor, summarising the impact of the deficits associated with psychopathology burden, which are captured by the FAST (Rosa et al., 2007). It may also be argued that the p factor reflects an individual's tendency to report oneself positively or negatively (Caspi and Moffitt, 2018), and that FAST captures this behaviour. However, evidence of prediction of objective outcomes such as suicide suggests the p factor does not reflect only the subjects' perspective while data are assessed (Caspi and Moffitt, 2018).

One of them is transdiagnostic approaches in psychiatry that aim to go beyond the categorical diagnosis to produce better classification system compared to the gold standard (Fusar-Poli et al., 2019). Fusar-Poli and colleagues systematic reviewed the literature produced on transdiagnostic psychiatry. Although it is a promise filed of



research to improve classification in mental health, the authors showed that there was a lack of methodological quality among the studies found and in general the research in transdiagnostic psychiatry has been overenthusiastic, undercritical, heterogeneous and intrinsically incoherent (Fusar-Poli et al., 2019). Based on that, the authors proposed some recommendations called TRANSD to guide and improve new researches (Fusar-Poli, 2019). In this sense, our study partially followed their recommendations, since we used transparent definitions of gold standard (DSM-5); reported our primary outcome (psychosocial functioning), described our approach, that was to create data-driven subgroups; numerated the categories and we showed and discussed the differences between the traditional and the transdiagnostic approach (Fusar-Poli et al., 2019). However, it was not possible, in our study, to demonstrate the generalisability of the constructs through external validation (Fusar-Poli et al., 2019).

One limitation of the present study might be its cross-sectional design, leaving it open to possible influences of current affective state or recall bias. However, we minimised this effect by checking the retrospective data. It is important to note that our sample was composed of patients from a tertiary care centre, which usually receives more severe cases, hence our results may not be applied to patients from primary or secondary care. Another possible limitation is that our study was not a multicentre study and our constructs were not validated in an external sample, limiting the generalisability of results. Therefore, future studies should replicate these findings using larger samples from multiple centres; including subjects with other disorders such as neurodevelopmental disorders and substance use disorders; and combining other clinical and biological measures such as neurocognition and neuroimaging.

In summary, we used unsupervised learning and logistic regression to explore functioning using a transdiagnostic approach and following some recent recommendations proposed to improve diagnosis in psychiatry. We found that psychosocial functional impairment is widespread among mental disorders, regardless of categorical diagnoses, and is associated with common clinical variables such as depressive and anxiety symptoms, polypharmacy, benzodiazepines and with the biological marker CCL-11. Therefore, we concluded that psychosocial functioning should be studied from a transdiagnostic perspective in psychiatry following the methodological recommendations recently published (Fusar-Poli, 2019) and using data-driven approaches to improve and refine the psychiatric classification.

## **Acknowledgement**

The authors acknowledge the financial support by the National Council for Scientific and Technological Development, Ministry of Science and Technology, Brazil (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq) and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, Ministry of Education, Brazil (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES) for grants and scholarships.

## **Conflict of interests**

MKS is on speaker or advisory boards for, or has received research grants from Daichii Sankyo, Eli-Lilly, NARSAD, Shire, and Stanley Medical Research Institute. MKS has received research grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brazil). Other authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

## **Role of funding source**

AF has received a scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brazil). ARR, GB and JVP have received a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil). MKS has received research grants from CNPq and CAPES. This work was conducted during a scholarship supported by CNPq and CAPES. Contributors ARR, JVP and MKS defined the study design. ACK, AF, DS, EMSJ, LG and LSTM assessed the patients and collected the data. GB performed the laboratorial analysis. ARR and JVP undertook the statistical analysis. ARR, GAS, IJT, JVP and MKS are responsible for the interpretation of findings. ARR, GS, JVP, and MKS drafted the final manuscript.

## References

Allsopp K, Read J, Corcoran R, et al. (2019) Heterogeneity in psychiatric diagnostic classification. *Psychiatry research* 279. Ireland: 15–22. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.07.005.

American Psychiatric Association (2013) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth. Arlington V.A: American Psychiatric Publishing.

Asevedo E, Gadelha A, Noto C, et al. (2013) Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 47(10). Elsevier Ltd: 1376–1382. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.032.

Aydemir O, Cubukcuoglu Z, Erdin S, et al. (2014) Oxidative stress markers, cognitive functions, and psychosocial functioning in bipolar disorder: an empirical cross-sectional study. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 36(4). Brazil: 293–297. DOI: 10.1590/1516-4446-2013-1299.

Baandrup L, Fagerlund B and Glenthøj B (2017) Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 267(2). Germany: 163–171. DOI: 10.1007/s00406-016-0711-8.

Caspi A and Moffitt TE (2018) All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. *The American journal of psychiatry*. United States: appiajp201817121383. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.17121383.

Caspi A, Houts RM, Belsky DW, et al. (2014) The p factor: One general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science* 2(2): 119–137. DOI: 10.1177/2167702613497473.

Correa-Ghisays P, Balanza-Martinez V, Selva-Vera G, et al. (2017) Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study. *Journal of affective disorders* 215. Netherlands: 156–162. DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.041.

Crowe SF and Stranks EK (2018) The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 33(7). United States: 901–911. DOI: 10.1093/arclin/acx120.

Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, et al. (2018) Telomere Length and CCL11 Levels are Associated With Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. *Schizophrenia bulletin* 44(1). United States: 158–167. DOI: 10.1093/schbul/sbx015.

Degnan A, Berry K, Sweet D, et al. (2018) Social networks and symptomatic and functional outcomes in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 53(9). Germany: 873–888. DOI: 10.1007/s00127-018-1552-8.

Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, et al. (2012) Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar disorders* 14(3). Denmark: 217–226. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x.

Feingold D, Rehm J, Factor H, et al. (2018) Clinical and functional outcomes of cannabis use among individuals with anxiety disorders: A 3-year population-based longitudinal study. *Depression and anxiety* 35(6). United States: 490–501. DOI: 10.1002/da.22735.

Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, et al. (2015) Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Medicine* 13(1): 289. DOI: 10.1186/s12916-015-0529-7.

Fernandes BS, Steiner J, Berk M, et al. (2015) Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics : meta-analysis and implications. *Molecular Psychiatry* 20(9): 1108–1119. DOI: 10.1038/mp.2014.117.

Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, et al. (2016) C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry* 3(12). England: 1147–1156. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30370-4.

Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, et al. (2016) C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Molecular psychiatry* 21(4). England: 554–564. DOI: 10.1038/mp.2015.87.

First MB, Rebello TJ, Keeley JW, et al. (2018) Do mental health professionals use diagnostic classifications the way we think they do? A global survey. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 17(2). Italy: 187–195. DOI: 10.1002/wps.20525.

Fond G, Berna F, Boyer L, et al. (2018) Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 268(1). Germany: 17–26. DOI: 10.1007/s00406-017-0787-9.

Fusar-Poli P (2019) TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. Italy. DOI: 10.1002/wps.20681.

Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N, et al. (2019) Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 18(2). Italy: 192–207. DOI: 10.1002/wps.20631.

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)* 390(10100). England: 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, et al. (2005) Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ (Clinical research ed.)* 331(7526). England: 1169. DOI: 10.1136/bmj.38623.768588.47.

Goghari VM and Harrow M (2019) Anxiety symptoms across twenty-years in schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Psychiatry research* 275. Ireland: 310–314. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.050.

Goldsmith D, Rapaport M and Miller B (2016) A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients : comparisons between schizophrenia , bipolar

disorder and depression. *Molecular Psychiatry* 21(12). Nature Publishing Group: 1696–1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3.

Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. (2015) Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA psychiatry* 72(4). American Medical Association: 305–15. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2206.

Guy W (1976) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology* / William Guy. Programs NI of MH (U. S). PRBD of ER (ed.). DHEW publication ; no. (ADM) 76-338. Rockville, Md: 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.

Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.

Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, et al. (2012) Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychological medicine* 42(10). England: 2015–2026. DOI: 10.1017/S0033291712000128.

Jimenez-Lopez E, Sanchez-Morla EM, Aparicio AI, et al. (2018) Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. *Journal of affective disorders* 229. Netherlands: 177–185. DOI: 10.1016/j.jad.2017.12.094.

Joseph J, Kremen WS, Franz CE, et al. (2017) Predictors of current functioning and functional decline in schizophrenia. *Schizophrenia research* 188. Netherlands: 158–164. DOI: 10.1016/j.schres.2017.01.038.

Kamakura WA and Mazzon JA (2013) Socioeconomic status and consumption in an emerging economy. *International Journal of Research in Marketing* 30(1): 4–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijresmar.2011.12.001>.

Kaufman L and Rousseeuw PJ (2001) *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*. Wiley-Interscience.

Keck PEJ (2004) Defining and improving response to treatment in patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 65 Suppl 1. United States: 25–29.

Koutsouleris N, Kambertz-Ilankovic L, Ruhrmann S, et al. (2018) Prediction Models of Functional Outcomes for Individuals in the Clinical High-Risk State for Psychosis or With Recent-Onset Depression: A Multimodal, Multisite Machine Learning Analysis. *JAMA psychiatry*. United States. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2165.

Krathwohl M and Kaiser JL (2004) Chemokines Promote Quiescence and Survival of Human Neural Progenitor Cells. *Stem Cells* 22: 109–118.

Lee RSC, Hermens DF, Scott J, et al. (2017) A transdiagnostic study of education, employment, and training outcomes in young people with mental illness. *Psychological medicine* 47(12). England: 2061–2070. DOI: 10.1017/S0033291717000484.

Magalhaes PV, Jansen K, Stert L, et al. (2014) Peripheral eotaxin-1 ( CCL11 ) levels and mood disorder diagnosis in a population-based sample of young adults. *Journal of Affective Disorders* 48(1): 13–15. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.10.007.

Maj M (2018) Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. Italy. DOI: 10.1002/wps.20512.

Martel MM, Pan PM, Hoffmann MS, et al. (2017) A general psychopathology factor (P factor) in children: Structural model analysis and external validation through familial risk and child global executive function. *Journal of abnormal psychology* 126(1). United States: 137–148. DOI: 10.1037/abn0000205.

Masi A, Quintana DS, Glozier N, et al. (2015) Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry* 20(4). England: 440–446. DOI: 10.1038/mp.2014.59.

Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, et al. (1990) Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behaviour research and therapy* 28(6). England: 487–495.

Nakagami E, Hoe M and Brekke JS (2010) The prospective relationships among intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 36(5). United States: 935–948. DOI: 10.1093/schbul/sbq043.

Panizzutti B, Schuh AL, Ferrari P, et al. (2014) Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker? *Journal of Affective Disorders* 182. Elsevier: 64–9. DOI: 10.1016/j.jad.2014.12.010.

Petkari E, Salazar-Montes AM, Kallert TW, et al. (2011) Acute psychopathology as a predictor of global functioning in patients with ICD-10 non-affective psychosis: a prospective study in 11 European countries. *Schizophrenia research* 131(1–3). Netherlands: 105–111. DOI: 10.1016/j.schres.2011.05.012.

Pinto JV, Moulin TC and Amaral OB (2017) On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 83. United States: 97–108. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.001.

Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. (2015) BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of affective disorders* 174. Netherlands: 432–440. DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.044.

Renna ME, O’Toole MS, Spaeth PE, et al. (2018) The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive-compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Depression and anxiety* 35(11). United States: 1081–1094. DOI: 10.1002/da.22790.

Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, et al. (2007) Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH* 3. Netherlands: 5. DOI: 10.1186/1745-0179-3-5.

Rosa AR, Reinares M, Franco C, et al. (2009) Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar disorders* 11(4). Denmark: 401–409. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2009.00698.x.



Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, et al. (2010) Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 13(8). United States: 984–988. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2010.00768.x.

Sanchez-Morla EM, Lopez-Villarreal A, Jimenez-Lopez E, et al. (2018) Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychological medicine*. England: 1–9. DOI: 10.1017/S0033291718001885.

Saris IMJ, Aghajani M, van der Werff SJA, et al. (2017) Social functioning in patients with depressive and anxiety disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica* 136(4). United States: 352–361. DOI: 10.1111/acps.12774.

Silk JS, Price RB, Rosen D, et al. (2019) A Longitudinal Follow-up Study Examining Adolescent Depressive Symptoms as a Function of Prior Anxiety Treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 58(3). United States: 359–367. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.10.012.

Smoller JW (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders : a genome-wide analysis. *The Lancet* 381(9875): 1371–1379. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1.

Sole B, Bonnin CM, Jimenez E, et al. (2018) Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta psychiatrica Scandinavica* 137(6). United States: 516–527. DOI: 10.1111/acps.12871.

Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, et al. (2006) A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine* 166(10). United States: 1092–1097. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1092.

Suliman S, Hemmings SMJ and Seedat S (2013) Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Frontiers in integrative neuroscience* 7. Switzerland: 55. DOI: 10.3389/fnint.2013.00055.

Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R, et al. (2008) Increased serum levels of CCL11 / eotaxin in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32: 710–714. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.019.

Torgalsboen A-K, Mohn C and Rishovd Rund B (2014) Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry research* 216(1). Ireland: 1–5. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.01.031.

Ustun B and Kennedy C (2009) What is ‘functional impairment’? Disentangling disability from clinical significance. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 8(2). Italy: 82–85.

van Rooijen G, van Rooijen M, Maat A, et al. (2019) Longitudinal evidence for a relation between depressive symptoms and quality of life in schizophrenia using structural equation modeling. *Schizophrenia research* 208. Netherlands: 82–89. DOI: 10.1016/j.schres.2019.04.011.

Villeda SA, Luo J, Mosher KI, et al. (2012) The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 477(7362): 90–94. DOI: 10.1038/nature10357.The.

Vinckier F, Gourion D and Mouchabac S (2017) Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: Results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 44. France: 1–8. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.02.485.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, et al. (2018) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 20(2): 97–170. DOI: 10.1111/bdi.12609.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 133. England: 429–435.

	<b>Total sample</b> n= 198
Age, mean (SD)	44.0 (12.9)
Gender, female (%)	124 (62.6)
Ethnicity, white (%)	147 (74.2)
Education	----
Basic school, yes (%)	75 (37.9)
High school, yes (%)	99 (50.0)
University, yes (%)	24 (12.1)
Marital status, married (%)	77 (38.9)
ABEP, lower income (%)	106 (53.5)
Diagnosis	----
Schizophrenia (%)	56 (28.3)
Bipolar disorder (%)	61 (30.8)
Major depression (%)	43 (21.7)
Anxiety disorders (%)	38 (19.2)
Length of illness	14.0 (16.0)
Suicide attempts, lifetime (%)	82 (41.4)
FAST, mean (SD)	29.2 (15.5)
CGI, median (IQR)	3.0 (1.0)

**Table 1.** Clinical and sociodemographic data

ABEP: *Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa*; CGI: Clinical Global Impression; IQR: Interquartile range; SD: Standard deviation.

	<b>Schizophrenia</b> n= 56	<b>Bipolar disorder</b> n= 61	<b>Major depression</b> n = 43	<b>Anxiety disorders</b> n = 38	F or $\chi^2$	p value
Age, mean (SD)	38.4 (10.4)	45.3 (13.8)	50.0 (11.0)	43.3 (13.6)	7.555	<0.0001 Scz < BD, p =0.01558 Scz < MDD, p < 0.0001
Gender, female (%)	15 (26.8)	45 (73.8)	37 (86.0)	27 (71.0)	45.2001	<0.0001 Anx > Scz, p < 0001 BD > Scz, p < 0001 MDD > Anx,p < 0001 MDD > BD, p < 0001 MDD > Scz, p < 0001
Ethnicity, white (%)	45 (80.3)	44 (72.1)	34 (79.0)	24 (63.1)	4.202631	0.2404
Education	----	----	----	----	4.597217	0.5964
Basic school, yes (%)	21 (37.5)	19 (31.1)	21 (48.8)	14 (36.8)	----	----
High school, yes (%)	30 (53.6)	32 (52.4)	18 (41.8)	19 (50.0)	----	----
University, yes (%)	05 (8.9)	10 (16.4)	04 (9.3)	05 (13.1)	----	----
Marital status, married (%)	09 (16.1)	28 (45.9)	21 (27.3)	19 (50.0)	17.29511	0.0006 Scz < Anx, p = 0.0022 Scz < BD, p = 0.0022 Scz < MDD, p = 0.0022
ABEP, lower income (%)	26 (46.4)	31 (50.8)	29 (67.4)	20 (50.6)	4.673395	0.1973
Length of illness, median (IQR)	14.0 (14.5)	15.0 (15.0)	14.0 (15.8)	12.0 (21.0)	1.557	0.6692
Suicide, yes (%)	18 (32.1)	35 (57.4)	20 (46.5)	09 (23.7)	13.77411	0.0032 BD > Anx, p = 0.0127 BD > Scz, p = 0.0321

FAST, mean (SD)	26.0 (16.5)	31.2 (13.5)	32.2 (13.5)	23.8 (14.1)	2.132	0.0975
CGI, median (IQR)	3.0 (2.0)	3.0 (2.0)	4.0 (2.0)	3.0 (1.0)	21.828	<0.0001
HDRS, median (IQR)	5.0 (5.0)	10.0 (9.0)	12.0 (7.5)	12.0 (10.0)	40.627	<0.0001
GAD-7, median (IQR)	11.0 (9.0)	16.0 (11.0)	21.0 (8.5)	18.0 (11.5)	36.535	<0.0001
PSWQ, median (IQR)	46.0 (16.0)	56.0 (19.0)	61.0 (13.0)	60.0 (21.5)	25.054	<0.0001
<hr/>						
Medications	----	----	----	----	----	----
Antidepressants, yes (%)	21 (37.5)	24 (39.3)	41 (95.3)	35 (92.1)	61.86735	<0.0001
Lithium, yes (%)	04 (7.3)	23 (37.7)	09 (20.9)	01 (2.6)	25.72301	<0.0001
Anticonvulsants, yes (%)	16 (28.5)	33 (54.1)	05 (4.7)	05 (13.1)	29.0761	<0.0001

MDD &gt; Anx, p = 0.0334

MDD &gt; Scz, p &lt;0.0001

&lt;0.0001

Anx &gt; Scz, p &lt;0.0001

BD &gt; Scz, p &lt;0.0001

MDD &gt; Scz, p &lt;0.0001

Anx &gt; Scz, p = 0.0012

MDD &gt; BD, p = 0.0044

MDD &gt; Scz, p &lt; 0.0001

Scz &lt; Anx, p &lt;0.0001

Scz &lt; BD, p = 0.0028

Scz &lt; MDD, p &lt; 0.0001

Anx &gt; BD, p &lt; 0.0001

Anx &gt; Scz, p &lt; 0.0001

MDD &gt; BD, p &lt; 0.0001

MDD &gt; Scz, p &lt; 0.0001

BD &gt; Anx, p = 0.0007

BD &gt; Scz, p = 0.0007

						BD > Anx, p = 0.0003 BD > MDD, p = 0.0001 BD > Scz, p = 0.0182
Antipsychotics, yes (%)	55 (98.2)	53 (86.9)	14 (32.5)	12 (31.6)	81.04011	<0.0001
						Scz > Anx, p < 0.0001 Scz > MDD, p < 0.0001 BD > Anx, p < 0.0001 BD > MDD, p < 0.0001
Benzodiazepines, yes (%)	14 (25.4)	16 (26.6)	19 (44.1)	07 (18.4)	7.424115	0.05954
Number of medications, median (IQR)	2.0 (2.0)	3.0 (1.0)	3.0 (1.0)	2.0 (2.0)	14.621	0.0021 BD > Anx, p = 0.0020 Dep > Anx, p = 0.0430 BD > Scz, p = 0.030

**Table 2.** Comparisons of clinical, sociodemographic and biological variables among the psychiatric disorders.

ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; Anx: Anxiety disorders; BD: Bipolar disorder; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; IL: interleukin; IQR: Interquartile range; MDD: Major depressive disorder; PSWQ: Penn State Worry Questionnaire; Scz: Schizophrenia; SD: Standard deviation; TNF- $\alpha$ : tumour necrosis factor alpha.

	Low functioning n= 93		High functioning n= 105		W	p value	Effect size
	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)			
FAST	41.5 (11.1)	39 (14.7)	18.3 (9.3)	21 (14.5)	9441.5	<0.001	0.933
Autonomy	6.4 (2.5)	6.0 (2.0)	3.0 (2.4)	3.0 (4.0)	8203	<0.001	0.680
Occupational	8.2 (4.0)	8.0 (5.0)	3.6 (3.4)	3.0 (5.0)	7845.5	<0.001	0.606
Cognitive	9.5 (3.3)	10.0 (5.0)	4.8 (3.2)	5.0 (6.0)	8184	<0.001	0.676
Financial	3.7 (1.6)	4.0 (3.0)	1.2 (1.5)	1.0 (2.0)	8369.5	<0.001	0.714
Interpersonal	10.3 (3.1)	10.0 (5.0)	3.8 (2.8)	4.0 (6.0)	9126	<0.001	0.869
Leisure	3.3 (1.9)	4.0 (3.0)	1.6 (1.7)	1.0 (3.0)	7323.5	<0.001	0.481

**Table 2. Differences in functioning between the two subgroups**

Table showing the differences of the total FAST score and its subdomains between the two subgroups of patients. The effect size was calculated with Cliff's delta. FAST: Functioning Assessment Short Test; IQR: Interquartile range; SD: Standard deviation.

	<b>Low functioning n= 93</b>	<b>High functioning n= 105</b>	<i>t, W or <math>\chi^2</math></i>	<i>p</i> value
Age, mean (SD)	44.83 (13.15)	43.24 (12.67)	0.8682	0.3863
Gender, female (%)	62 (66.6)	62 (59.0)	1.223	0.2687
Ethnicity, white (%)	74 (79.6)	73 (69.5)	2.6028	0.1067
Education	----	----	0.6050	0.7389
Basic school, yes (%)	34 (36.6)	41 (39.0)	----	----
High school, yes (%)	49 (52.7)	50 (47.6)	----	----
University, yes (%)	10 (10.7)	14 (13.3)	----	----
Marital status, married (%)	40 (43.0)	37 (35.2)	1.2537	0.2628
ABEP, lower income (%)	54 (58.0)	52 (49.5)	1.4462	0.2291
Diagnosis	----	----	4.4352	0.2181
Schizophrenia, yes (%)	23 (24.7)	33 (31.4)	----	----
Bipolar disorder, yes (%)	32 (34.4)	29 (27.6)	----	----
Major depression, yes (%)	24 (25.8)	19 (18.1)	----	----
Anxiety disorders, yes (%)	14 (15.1)	24 (22.8)	----	----
Length of illness	17 (16.0)	13 (15.7)	3695	0.0458
Suicide, yes (%)	45 (48.4)	37 (35.2)	3.5144	0.0608
CGI, median (IQR)	4.0 (2.0)	3.0 (1.0)	4010	0.0241
HDRS, median (IQR)	11.0 (10.0)	6.0 (8.7)	3257	<0.0001*
GAD-7, median (IQR)	20.0 (10.7)	13.0 (11.0)	3265	<0.0001*
PSWQ, median (IQR)	59 (23.5)	53 (21.5)	9.4722	0.0021*
Medications	----	----	----	----
Antidepressants, yes (%)	62 (66.6)	59 (56.2)	2.2776	0.1313
Lithium, yes (%)	15 (16.1)	22 (20.9)	0.8126	0.3673
Anticonvulsants, yes (%)	31 (33.3)	29 (27.6)	1.0478	0.3060
Antipsychotics, yes (%)	66 (70.1)	68 (64.7)	0.8682	0.3514
Benzodiazepines, yes (%)	36 (38.7)	20 (19.0)	9.6445	0.0018*
Number of medications, median (IQR)	3.0 (1.0)	2.0 (1.7)	3784.5	0.0045*
Biomarkers	----	----	----	----
log BDNF, mean (SD)	1.76 (0.15)	1.77 (0.14)	0.2867	0.7747
log CCL11, mean (SD)	2.20 (0.27)	2.11 (0.25)	2.15	0.0328
log TNF- $\alpha$ , mean (SD)	0.77 (0.18)	0.79 (0.15)	0.9156	0.3612
log IL-1b, mean (SD)	0.17 (0.23)	0.13 (0.24)	1.1569	0.2490
log IL-6, mean (SD)	0.30 (0.32)	0.27 (0.31)	0.7127	0.4770
log IL-10, mean (SD)	1.00 (0.36)	1.03 (0.34)	0.5258	0.5997

**Table 4.** Comparisons of clinical, sociodemographic and biological variables between the two functioning subgroups of patients.

ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; IL: interleukin; IQR: Interquartile range; PSWQ: Penn State Worry Questionnaire; SD: Standard deviation; TNF- $\alpha$ : tumour necrosis factor alpha. \*Remained significant after correcting for multiple comparison.



## 8 DISCUSSÃO

### 8.1 APLICABILIDADES DOS BIOMARCADORES E AS LIMITAÇÕES DO DIAGNÓSTICO

Em psiquiatria o termo biomarcador é frequentemente empregado num sentido diagnóstico cujo intuito é identificar por meio de uma ou mais moléculas transtornos que são definidos clinicamente. Todavia, esta aplicabilidade é intrinsecamente restrita às limitações da nosologia adotada e, ao partir-se do princípio de que o modelo classificatório corrente dos transtornos mentais apresenta alta heterogeneidade e pouca validade clínica (HYMAN, 2010), há de se discutir os achados dos biomarcadores biológicos em psiquiatria sob uma perspectiva crítica. Mesmo tendo este contexto como plano de fundo, convém interpretar os dados produzidos pelo prisma metodológico para que, mesmo nas circunstâncias descritas, investigue-se sua aplicabilidade já que, não obstante as limitações epistemológicas, existem potenciais aplicabilidades para os biomarcadores achados na prática clínica tanto para o auxílio do diagnóstico clínico quanto para outros objetivos além dele (DAVIS et al., 2014).

A amostra de artigos encontrada na revisão sistemática executada neste trabalho conteve majoritariamente estudos com desenhos transversais nos quais comparava-se pacientes a controles saudáveis. Apesar de que esta abordagem tenha servido para demonstrar com robustez as alterações biológicas dos transtornos psiquiátricos, e seja evidentemente necessária como ponto de partida para investigações científicas, ela não é representativa das situações típicas que comumente um biomarcador seria útil na prática clínica cotidiana (KAPUR; PHILLIPS; INSEL, 2012; PERLIS, 2011). E por que não? Pois os estudos em geral, no ambiente hermético da pesquisa, incluem pacientes prototípicos, que cumprem todos os critérios diagnósticos e que, via de regra, não têm comorbidades. Ademais, tais pacientes são comparados a controles saudáveis dos quais são excluídos aqueles que apresentem quaisquer diagnósticos psiquiátricos pessoal ou familiar. Como discutido anteriormente, a co-ocorrência de dois ou mais transtornos mentais é a regra na prática clínica (KESSLER et al., 2005) e, da mesma forma, no dia-a-dia os psiquiatras não se atêm às definições diagnósticas dos manuais com o afincamento que se faz nas pesquisas, inclusive utilizando frequentemente categorias ‘residuais’ (*e.g.* NOS - *not otherwise specified*) para seus pacientes (FIRST et al., 2018). Portanto, excluir estas situações das investigações pode potencialmente reduzir a validade externa dos achados, a despeito de a reprodutibilidade entre pesquisadores ser possível.

Uma situação mais corriqueira da clínica psiquiátrica e que incluiria uma aplicabilidade mais plausível das evidências derivadas dos estudos transversais seria a utilização dos biomarcadores no auxílio diagnóstico em casos de apresentação sintomática duvidosa, para clarear a diferenciação entre dois ou mais transtornos. Neste caso, comparar no ambiente de pesquisa dois transtornos com apresentações típicas, atribuindo-lhes um conjunto de moléculas que fosse característica e que com boa acurácia os diferenciasses, seria de grande utilidade em situações clínicas desafiadoras como nos primeiros episódios psicóticos ou depressivos. Entretanto, apenas uma minoria dos artigos encontrados pela revisão sistemática comparou mais de um diagnóstico nas análises, demonstrando-se que a produção literária sobre biomarcadores continuar a ser fragmentada entre os diversos transtornos do DSM (PINTO; MOULIN; AMARAL, 2017).

As limitações apresentadas até aqui não conduzem necessariamente à conclusão fatalista de que os biomarcadores periféricos sejam desprovidos de quaisquer utilidades práticas, já que existem diversas outras potenciais aplicações para além do diagnóstico (DAVIS et al., 2015). Nesse sentido, a revisão sistemática encontrou artigos que, por exemplo, utilizaram neurotrofinas e citocinas como marcadores de atividade ou estadiamento de doenças (FERNANDES et al., 2013; KAPCZINSKI et al., 2010), apesar de eles não terem sido a maioria dos casos. Certamente os desenhos longitudinais poderiam contribuir mais à utilidade dos marcadores biológicos para além da identificação de transtornos; porém estudos avaliando a aplicação prospectiva dos marcadores, como preditores de resposta a tratamento ou prognóstico, por exemplo, foram infrequentes na amostra estudada (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016; UHER et al., 2014). Apesar disso, há alguns exemplos de como estudos longitudinais podem ser usados para testar hipóteses levantadas pelos transversais, como, por exemplo, utilizar os níveis de BDNF para prever o desenvolvimento de transtorno bipolar após um episódio depressivo (FERNANDES et al., 2009; LI et al., 2014).

Conquanto os artigos com desenhos longitudinais se diferenciasses em relação à amostra total encontrada na revisão sistemática, eles também apresentaram limitações técnicas consideráveis. Dentre elas, incluem-se o fato de comumente serem estudos exploratórios, derivados de análises secundárias de ensaios clínicos ou que testaram simultaneamente diversos marcadores, frequentemente sem correção para múltiplas comparações, carregando consigo o risco de encontrar resultados falso positivos (LEE et

al., 1980). Portanto, esses estudos, assim como os transversais, devem ser entendidos mais como dados preliminares que merecem replicações do que como uma evidência definitiva a ser aplicada à clínica. Vale ressaltar que, dentre as metanálises encontradas, a única que avaliou o potencial papel prospectivo dos marcadores inflamatórios não obteve resultados significativos (STRAWBRIDGE et al., 2015).

No cenário hipotético de utilizar-se os resultados encontrados até aqui para auxiliar o diagnóstico clínico, a despeito das limitações supracitadas, o que e o quanto a literatura dos biomarcadores poderia fornecer? Neste contexto, as medidas de eficácia diagnóstica que quantificariam o quanto um biomarcador acrescenta ao raciocínio clínico, como curvas ROC ou razões de chance, seriam de utilidade prática. Todavia, essas métricas foram infrequentes na amostra encontrada: sensibilidade e especificidade, por exemplo, estiveram presentes em somente 5% dos estudos incluídos na revisão sistemática. Curiosamente, estas medidas foram menos descritas para biomarcadores estudados mais recentemente do que fora em décadas atrás (ARANA, 1985), apesar de, evidentemente, haverem exceções (BILELLO et al., 2015; PAPAKOSTAS et al., 2013).

De uma perspectiva mais qualitativa, os estudos variaram largamente em termos de metodologia, tamanho amostral e qualidade das descrições, e é particularmente notável as discrepâncias entre os números de variáveis medidas e análises propostas nos métodos e aquelas reportados nos resultados. Não foi infrequente que alguns artigos examinassem uma grande quantidade de biomarcadores, correlacionassem a diversos desfechos e reportassem apenas as associações significativas, numa prática chamada de viés de relato seletivo de desfechos (DWAN et al., 2008). A combinação de grande número de desfechos com a publicação seletiva destes inevitavelmente aumenta a possibilidade de que os resultados encontrados sejam falsos positivos, especialmente na ausência de correção para múltiplas comparações (IOANNIDIS, 2005). Isso invariavelmente conduz à não publicação de resultados negativos e conseqüentemente enviesada também as revisões sistemáticas e metanálises.

Dadas as limitações apresentadas pela literatura dos biomarcadores em psiquiatria e com a proposta de contribuir ao campo sem se afastar completamente do *modus operandi*, o segundo artigo produzido nesta tese focou em duas estratégias. Primeiro utilizou-se o *support vector machine* (KUHN; JOHNSON, 2013b), uma técnica de aprendizado de máquina com a finalidade de diferenciar pacientes com diagnóstico de esquizofrenia dos pacientes com transtorno bipolar baseado apenas em biomarcadores,

bem como tentou-se diferenciar ambos os transtornos de controles saudáveis. A vantagem de tal técnica é que, em vez de prover resultados baseado na média de grupos, pode-se levar as análises preditivas e classificatórias a nível individual, utilizando-se um grupo de biomarcadores em vez de testá-los separadamente (PASSOS et al., 2019). Além disso, mediante esses algoritmos chega-se ao segundo diferencial buscado neste trabalho, que é o de oferecer métricas objetivas ou medidas de eficácia diagnóstica, algo que, como exposto pela revisão sistemática, era escasso na literatura de biomarcadores em psiquiatria.

O modelo classificatório em questão produziu métricas como acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo que foram relativamente altas para o tamanho amostral. As acurácias, por exemplo, atingiram 77.5% e 72.5% para diferenciar respectivamente esquizofrenia e transtorno bipolar dos controles mediante uma abordagem de validação cruzada, que aumenta a capacidade de generalização dos achados. Dentre os biomarcadores incluídos nas análises, a CCL-11 foi o mais importante preditor para diferenciar o transtorno bipolar dos controles saudáveis, seguida pela glutathione S-transferase. No caso do da esquizofrenia, IL-6 e CCL-11 foram os mais importantes preditores. Isso é corroborado pela literatura, já que anormalidades inflamatórias e imunológicas tem sido implicada na fisiopatologia de ambos os transtornos (MILLER et al., 2011a; MODABBERNIA et al., 2013).

Mais especificamente, CCL-11 é um ligante do CCR3, um receptor expresso em linfócitos Th2, mastócitos e eosinófilos, além de ser uma quimiocina envolvida na resposta alérgica (TEIXEIRA et al., 2008). Neurônios e células gliais também possuem receptores para quimiocinas, o que corrobora a importância deste marcador inflamatório no sistema nervosa central (SNC) (MAGALHAES et al., 2014) e sustenta as evidências mostrando que em ratos a CCL-11 circulante é associada a déficits da plasticidade sináptica, à diminuição da neurogênese hipocampal e ao declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento (VILLEDA et al., 2012). Além disso, a ativação de receptor CCR3 pela CCL-11 inibe a proliferação de células tronco neurais no hipocampo (KRATHWOHL; KAISER, 2004). Em humanos, os níveis periféricos da CCL-11 foram demonstrados como elevados em pacientes com esquizofrenia (TEIXEIRA et al., 2008) e transtorno bipolar (MAGALHAES et al., 2014), especialmente em estágios clinicamente mais avançados (ASEVEDO et al., 2013; PANIZZUTTI et al., 2014)

sugerindo que esta quimiocina pode ser um biomarcador do envelhecimento precoce nestes transtornos mentais graves (PEDRINI et al., 2014).

Já a IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por linfócitos Th2 e é um dos biomarcadores com achados mais robustos em esquizofrenia (PEDRINI et al., 2012), sendo demonstrada em diversas metanálises (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016; MILLER et al., 2011b; POTVIN et al., 2008). Quando comparado com controles saudáveis, a IL-6 tem sido demonstrada elevada tanto nos episódios psicóticos agudos quanto em estágios mais crônicos deste transtorno (FRAGUAS et al., 2019; GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016).

Paralelamente, o estresse oxidativo, definido como um desbalanço entre fatores oxidantes e antioxidantes (FREY et al., 2013), é proposto como uma das vias relacionadas à fisiopatologia do transtorno bipolar (BROWN; ANDREAZZA; YOUNG, 2014) e da esquizofrenia (DIETRICH-MUSZALSKA; OLAS; BALD, 2009). A glutathione S-transferase é uma família de enzimas com um papel metabólico de detoxificação, reduzindo o potencial deletério de espécies reativas de oxigênio com componentes celulares (Josephy et al. 2010), além de desempenhar um papel protetivo mais específico no cérebro ao detoxificar quinonas formadas durante o processo de oxidação de catecolaminas (ANDREAZZA et al., 2009). As evidências indicam que principalmente pacientes em estágios avançados do transtorno bipolar apresentam níveis mais elevados de glutathione S-transferase se comparadas ao placebo, o que sugere que um efeito cumulativo do estresse oxidativo pode resultar em elevação das enzimas antioxidantes como um mecanismo compensatório para reduzir danos por espécies reativas de oxigênio (ANDREAZZA et al., 2009). Outra importante enzima antioxidante, que foi mostrada com direção negativa em ambos os transtornos é a glutathione peroxidase, cujo papel protetivo se dá pela catálise de radicais livres e pela metabolização  $H_2O_2$  em  $H_2O$  e  $O_2$  (ANDREAZZA et al., 2008). Alterações nas funções protetivas contra o estresse oxidativo no transtorno bipolar e na esquizofrenia podem explicar a direção negativa deste biomarcador no modelo apresentado.

Apesar do desempenho em diferenciar pacientes com esquizofrenia e com transtorno bipolar dos controles, o modelo executado no segundo artigo não foi capaz de separar os diagnósticos entre si (PINTO et al., 2017). Como discutido anteriormente, essa seria uma das mais úteis aplicações da classificação baseada nas moléculas em desenhos transversais, dadas as dificuldades de separação baseada somente nos sintomas em

determinados casos. Neste contexto, pode-se especular que a insuficiência do modelo classificatório se deva fundamentalmente a duas razões, sendo a primeira delas as limitações intrínsecas ao algoritmo, que talvez requeresse um número maior de observações, de biomarcadores periféricos ou mesmo de dados advindos de diferentes níveis biológicos, como neuroimagem, para obter um desempenho apropriado. Desta forma, a separação entre pacientes e controles seria mais grosseira, requerendo menos detalhes, enquanto a diferenciação dos diagnósticos precisaria de dados mais refinados.

Em contrapartida, a segunda razão pela qual o modelo falhou em diferenciar pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar deve-se às questões conceituais que foram previamente expostas neste texto. Mesmo sendo o *support vector machine* uma técnica classificatória robusta, ela ainda funciona sob o jugo das limitações da taxonomia psiquiátrica. Independentemente de se utilizar um avançado algoritmo matemático com diversos marcadores moleculares, o desfecho continua sendo o diagnóstico clínico baseado nas arbitrariedades do DSM, e assim sendo, os substratos fisiopatológicos de ambas as categorias é compartilhado, não se limitando às fronteiras artificiais definidas pelo número de critérios. Isso se expressa parcialmente na assinatura biológica encontradas neste modelo classificatório, que inclui inflamação e estresse oxidativo para ambos diagnósticos, mas principalmente se evidencia pela não separação da esquizofrenia e do transtorno bipolar, o que traz à tona a discussão da inespecificidade dos biomarcadores em psiquiatria e ao mesmo tempo fala em favor das abordagens transdiagnósticas para seu estudo (CUTHBERT; INSEL, 2013; THE LANCET PSYCHIATRY, 2016).

## 8.2 DA INESPECIFICIDADE DOS MARCADORES BIOLÓGICOS ÀS ABORDAGENS TRANSDIAGNÓSTICAS

Apesar de a ideia do desenvolvimento de biomarcadores em psiquiatria ser antiga, o interesse neste campo cresceu consideravelmente ao longo das últimas duas décadas sendo que as moléculas mais estudadas em diferentes transtornos mentais tem sido as mesmas nos últimos anos. Esse resultado poderia refletir apenas uma tendência da literatura em interessar-se pelos mesmos marcadores, devendo-se a um movimento dos cientistas em reproduzir em diferentes doenças estudos com aqueles biomarcadores cujos achados foram significativos num primeiro diagnóstico. Contudo, reduzir os achados a apenas esta conclusão é simplista e as razões para essas similaridades das publicações são dignas de maiores discussões, a começar pelo fato de que os padrões de variações das moléculas, como mostrados nas metanálises, serem similares entre os diversos

diagnósticos. Essas semelhanças sugerem que o aumento da produção literária não se deve somente ao interesse dos pesquisadores, mas também à existência de similaridades biológicas entre os transtornos psiquiátricos, ao menos em relação às suas manifestações periféricas.

A similaridade das variações pode ser compreendida como um sinal das sobreposições das fisiopatologias dos transtornos psiquiátricos, algo sugerido também por achados genéticos (SMOLLER, 2013), de fatores de risco (CASPI et al., 2014), e neuroanatômicos (GOODKIND et al., 2015). Como apresentado previamente, não se deve esperar que os limites entre diagnósticos baseados somente em sintomas também representem limites biológicos, especialmente em termos moleculares (KENDLER, 2006; ZACHAR; KENDLER, 2017), mas os resultados das metanálises fazem emergir interpretações interessantes: de modo geral os biomarcadores de inflamação (IL-6, proteína C reativa e TNF- $\alpha$ ) e estresse (cortisol) tendem a estar elevados em todos os transtornos quando comparados aos controles, salvo raras exceções. Por sua vez, o BDNF, um marcador periférico de neuroplasticidade, apresenta-se diminuído em ambos os transtornos do humor nos episódios agudos e difusamente reduzida na esquizofrenia, cujos déficits cognitivos são conhecidamente mais intensos e perenes que nos demais (ARCINIEGAS; YUDOFISKY; HALES, 2018).

Esses achados apontam para a presença inespecífica de alterações imunes e de estresse crônico dentre os diagnósticos, com associada redução de um marcador de plasticidade neuronal, o que sugere a existência de um estado mais geral de sofrimento com repercussões biológicas, como carga alostática, associada de forma profusa aos transtornos mentais (KAPCZINSKI et al., 2008). Em favor desta interpretação há o fato de que alterações em citocinas e cortisol também são observadas em modelos de estresse agudo em voluntários saudáveis e em modelos animais (DICKERSON; KEMENY, 2004; MCEWEN, 2007; SLAVICH et al., 2010; STEPTOE; HAMER; CHIDA, 2007) assim como as alterações do BDNF podem estar associados a experiências traumáticas na infância, um fator de risco relacionado à psicopatologia de modo geral (KAUER-SANT'ANNA et al., 2007; LIU et al., 2018; R-MERCIER et al., 2018)

Contudo, o fato de essas moléculas estarem alteradas como consequência do estresse relacionado à doença mental não exclui a possibilidade de que elas também possam desempenhar um papel causal ou mesmo de progressão dos transtornos (KAPCZINSKI et al., 2008); de fato, alguns estudos de coorte sugerem que aumentos em

marcadores inflamatórios e cortisol precedem o desenvolvimento de transtornos depressivos (ELLENBOGEN et al., 2011; OWENS et al., 2014; VALKANOVA; EBMEIER; ALLAN, 2013) e que tanto os níveis aumentados de proteína C reativa quanto variantes genéticas podem prever o desenvolvimento subsequente de esquizofrenia, por exemplo (WIUM-ANDERSEN; ORSTED; NORDESTGAARD, 2014). Ademais, considerando-se que inflamação sistêmica leva a repercussões cerebrais, um ciclo de alterações periféricas e centrais de retroalimentação pode resultar na persistência dos sintomas mentais (ALLEN et al., 2015; WOHLEB et al., 2016). Não obstante esses fatos, os níveis baixos mas constantes dos marcadores inflamatórios e de estresse associados aos transtornos psiquiátricos podem estar também relacionados à aumentada morbimortalidade observada em pacientes com esquizofrenia e transtornos do humor, particularmente devido a causas cardiovasculares (OLFSON et al., 2015; ÖSBY et al., 2016).

Esta sobreposição de estresse e inflamação crônica, piorada em episódios agudos e que se retroalimenta intensificando o sofrimento mental, traz consequências também ao corpo a longo prazo e está intimamente ligada ao impacto clínico e social dos transtornos mentais graves, associados à diminuições na qualidade de vida e à mortalidade precoce (GBD, 2017). Ademais, esse grupo de doenças é associado a prejuízos do funcionamento psicossocial, um constructo complexo que inclui diferentes domínios da vida diária e que é relevante para a clínica por refletir o impacto real da psicopatologia no dia a dia das pessoas que têm transtornos psiquiátricos, bem como de seus cuidadores, independente dos diagnósticos a elas atribuídos (ROSA et al., 2010; USTUN; KENNEDY, 2009).

Em relação às pesquisas em psiquiatria, o funcionamento psicossocial tem sido estudado separadamente em esquizofrenia (DEGNAN et al., 2018; PETKARI et al., 2011), transtorno bipolar (ROSA et al., 2009; SOLE et al., 2018), transtornos depressivos (SARIS et al., 2017; VINCKIER; GOURION; MOUCHABAC, 2017) e transtornos de ansiedade (FEINGOLD et al., 2018; SARIS et al., 2017). Enquanto a maior parte da literatura psiquiátrica estuda os déficits psicossociais associados a cada diagnóstico, raramente comparando o funcionamento entre diversas categorias, pacientes com transtornos mentais graves tendem a compartilhar prejuízos semelhantes em diversos domínios do funcionamento (ROSA et al., 2007, 2009).

Dada a já abordada limitação da nosologia atual em refletir os processos fisiopatológicos associados a cada transtorno, a abordagem transdiagnóstica utilizando o



funcionamento psicossocial como um domínio central da psicopatologia oferece oportunidade de desemaranhar a heterogeneidade existente mediante estratégias que não se engessem ao modelo classificatório vigente e que forneça achado potencialmente úteis para a clínica cotidiana (KECK, 2004). Considerando que o prejuízo funcional é uma variável clínica presente em diversos transtornos mentais, é possível estudá-lo independentemente das categorias diagnósticas tradicionais (KOUTSOULERIS et al., 2018; LEE et al., 2017), o que estaria alinhado com outras pesquisas transdiagnóstica avaliando fatores clínicos (CASPI et al., 2014) e biológicos (GOODKIND et al., 2015; SMOLLER, 2013) e é possível teorizar que ele esteja relacionado ao fator p, resumindo de certa maneira os impacto reais causados pelo sofrimento mental ao ser quantificado por instrumentos como a escala FAST (ROSA et al., 2007).

Partindo de uma perspectiva transdiagnóstica, o terceiro artigo presente neste trabalho demonstrou como pacientes provenientes de um serviço terciário de psiquiatria apresentam prejuízos de funcionalidade semelhantes, independentemente de seus diagnósticos. Ao criar-se subgrupos de pacientes baseados na funcionalidade psicossocial por meio de um método não supervisionado, foi demonstrado que não havia diferenças entre diagnósticos categóricos entre aqueles com melhor e aqueles com pior funcionamento, o que corrobora a interpretação transdiagnóstica dos dados. Entre os grupos havia distinções clinicamente interessantes como diferenças em sintomas ansiosos e depressivos, cronicidade dos transtornos, uso de benzodiazepínico, polifarmácia e os níveis de CCL-11.

Prejuízos de funcionalidade psicossocial tem sido associado a sintomas afetivos, mesmo que subclínicos, nos transtorno de humor e de ansiedade (ROSA et al., 2009; SANCHEZ-MORLA et al., 2018; SARIS et al., 2017; VINCKIER; GOURION; MOUCHABAC, 2017). O mesmo ocorre com sintomas psicóticos na esquizofrenia, apesar de que o impacto dos sintomas afetivos no funcionamento psicossocial nesta população tenha mostrando resultados controversos (DEGNAN et al., 2018; JIMENEZ-LOPEZ et al., 2018; JOSEPH et al., 2017). A análise de *cluster* realizada no terceiro artigo deste trabalho mostrou que o grupo com pior funcionamento psicossocial apresentava maior gravidade clínica de modo geral e, mais especificamente, sintomas depressivos e ansiosos mais intensos, independente dos diagnósticos categóricos. Estes achados apontam para um impacto mais generalizado dessas manifestações sintomáticas do que para uma particularidade de um ou outro transtorno.

Seguindo neste raciocínio, a comparação entre os dois grupos criados pelo método não supervisionado demonstrou também que o grupo de pior funcionamento psicossocial apresentava uso de maiores quantidades de medicações, algo que pode ser reflexo da gravidade dos quadros clínicos em geral, o que conduziria à necessidade de maiores quantidades de medicações. Por outro lado, a polifarmácia poderia, por efeitos adversos vários, piorar a funcionalidade. Em suporte a essa segunda interpretação, a análise mostrou que os pacientes com pior funcionamento também usavam mais benzodiazepínicos e a regressão logística demonstrou que esta classe de medicações foi um importante preditor do grupo de pior funcionalidade, com razão de chances de 2,4, enquanto os sintomas de ansiedade – um potencial motivo para o uso dos benzodiazepínicos - não foram. Apesar de não se poder concluir a relação de causalidade, dado o desenho transversal da análise, convém discutir brevemente o potencial efeito dessa classe de medicações sobre o funcionamento psicossocial.

Os benzodiazepínicos são corriqueiramente prescritos para tratamento de insônia e de sintomas de ansiedade na prática clínica; todavia, são conhecidos os seus efeitos negativos sobre a cognição (CROWE; STRANKS, 2018; GLASS et al., 2005). Mais especificamente, o uso de benzodiazepínicos está associado à redução da performance cognitiva de pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia em testes neuropsicológicos (BAANDRUP; FAGERLUND; GLENTHOJ, 2017; CORREA-GHISAYS et al., 2017; FOND et al., 2018). Considerando que o desempenho cognitivo é um importante preditor dos desfechos funcionais nos transtornos psiquiátricos (DEPP et al., 2012; NAKAGAMI; HOE; BREKKE, 2010; TORGALSBOEN; MOHN; RISHOVD RUND, 2014), pode-se especular que os déficits cognitivos associados ao uso de benzodiazepínicos mediem o prejuízo do funcionamento psicossocial, uma hipótese que carece de maiores investigações.

Até aqui mostrou-se como uma abordagem transdiagnóstica partindo-se de um conceito mais geral de funcionalidade psicossocial pode ser útil para o estudo na psiquiatria. Entretanto, como esta abordagem contribui para o estudo dos biomarcadores? Neste caso, os diagnósticos clássicos têm sido, como discutido anteriormente, associados a marcadores biológicos inespecíficos e que em geral apresentam variações semelhantes. Apesar disso, em geral as doenças mentais graves, como esquizofrenia e transtornos afetivos, apresentam diminuição do funcionamento psicossocial com um aspecto central da psicopatologia e, portanto, é difícil saber se as associações aos biomarcadores – em

geral relacionados a inflamação, estresse crônico e neuroplasticidade - são devidas a apresentações sintomáticas ou à própria funcionalidade que pode estar variavelmente alterada. Esse é um fato pouco explorado na literatura especializada, muito embora existam estudos que associem marcadores biológicos, como de estresse oxidativo, com subdomínios de funcionamento (AYDEMIR et al., 2014).

Como apresentado previamente, a CCL-11 é uma quimiocina relacionada a processos alérgicos e inflamatórios que cruza a barreira hematoencefálica e exerce funções no sistema nervoso central (MAGALHAES et al., 2014) (TEIXEIRA et al., 2008), majoritariamente em processos de plasticidade e envelhecimento neuronal (KRATHWOHL; KAISER, 2004; VILLEDA et al., 2012). Nos estudos em psiquiatria, essa quimiocina tem sido demonstrada alterada em diversos diagnósticos como esquizofrenia (TEIXEIRA et al., 2008), transtorno bipolar (MAGALHAES et al., 2014) e transtornos do espectro do autismo (MASI et al., 2015). Mais especificamente, a CCL-11 é definida como um marcador de envelhecimento acelerado das doenças mentais, hipótese sustentada por evidência que a associam a inícios mais precoces, déficits cognitivos e encurtamento de telômeros na esquizofrenia (ASEVEDO et al., 2013; CZEPIELEWSKI et al., 2018), e a estágios mais avançados do transtorno bipolar (PANIZZUTTI et al., 2014).

No terceiro artigo deste trabalho, níveis mais elevados de CCL-11 foram associados ao grupo de pior funcionamento psicossocial que, curiosamente, também foi associado a maior duração de doença, o que poderia refletir o impacto do estresse crônico proveniente do sofrimento mental e assim como o envelhecimento acelerado relacionado aos transtornos psiquiátricos. Mesmo que ambos esses achados não tenham permanecido estatisticamente significativos após a correção para múltiplas comparações, o modelo de regressão logística múltipla incluiu a CCL-11 como único biomarcador preditor do grupo de pior funcionamento psicossocial. De modo geral, esses resultados corroboram a hipótese de que utilizar-se abordagens transdiagnósticas para o estudo dos biomarcadores em psiquiatria parece ser mais promissor do que permanecer na reprodução das antigas comparações entre pacientes típicos e controles saudáveis.

## 9 CONCLUSÕES

Essa tese versou sobre as limitações atreladas ao diagnóstico psiquiátrico e suas consequências à pesquisa dos biomarcadores. Além disso, discutiu-se as possibilidades de se implementarem mudanças para contornar esta situação, mostrando nos artigos dois exemplos concretos de como executá-las. Finda a discussão, as conclusões dividem-se entre as específicas e diretamente relacionadas aos achados dos artigos e as mais gerais, a respeito da própria taxonomia adotada pela psiquiatria.

Primeiramente concluiu-se que a literatura psiquiátrica deve definir com maior exatidão o significado de biomarcador e como ele será aplicado no ambiente de pesquisa com vistas a ser posteriormente usado na prática, dado que existem diversas formas de como uma molécula (ou outro dado objetivo) pode ser usado como marcador. É necessário migrar das investigações que busquem apenas diferenças estatísticas entre transtornos para estudos com desenhos que possam realmente fazer uma diferença no processo de decisão clínica (KAPUR; PHILLIPS; INSEL, 2012; PERLIS, 2011). Nesse contexto, as sugestões técnicas que surgem são realizar o pré-registro do protocolo do estudo, definindo os biomarcadores que serão o desfecho primário, investigar os biomarcadores como desfechos primários, levantar hipóteses nos transversais e testá-los nos longitudinais quando convier, e incluir tamanhos amostrais adequados e suficientes, idealmente advindos da formação de consórcios multicêntricos o que aumentaria a reprodutibilidade dos achados e a padronização das coleta e execução de exames (ANDREAZZA et al., 2019; KIVIMAKI et al., 2013; SULLIVAN, 2010).

Os dados obtidos em estudos multicêntricos, com amplos tamanhos amostrais, podem ser usados em análises com técnicas de *machine learning*, sejam em desenhos transversais ou longitudinais. Nesta tese aplicou-se uma dessas técnicas num modelo classificatório, mas trata-se mais de um estudo piloto que mostrou a viabilidade do uso de tais técnicas do que uma evidência definitiva. Servindo como uma investigação inicial, os resultados aqui presentes sustentam que não apenas a robustez dos algoritmos de *machine learning* podem ser úteis à psiquiatria, mas também a lógica investigativa que a sustenta a qual inclui os processos de treino e teste dos achados, a garantia da reprodutibilidade com a validação externa dos resultados e o fornecimento de métricas objetivas como acurácia.

Como discutido previamente, tanto para fins diagnósticos quanto para prognósticos dentre outros, a limitação dos resultados em partes deve-se às insuficiências da própria nosologia. Estratégias para melhorar o desempenho das análises de biomarcadores seria, portanto, mudar a perspectiva classificatória, seja usando paradigmas construídos a partir da biologia, como o RDoC, seja baseando-se em propostas que envolvem fatores mais gerais de psicopatologia como o fator p e os modelos transdiagnósticos (CASPI; MOFFITT, 2018). Nesta tese investigou-se uma possibilidade de abordagem transdiagnóstica ao construir-se com um método não-supervisionado grupos de pacientes com base no funcionamento psicossocial em vez de utilizar-se sintomas clássicos associados à psicopatologia. Para avançar o campo, futuros estudos devem seguir além das sugestões citadas acima, padronizações que visem refinar as metodologias dos estudos transdiagnósticos, a exemplo de propostas recentes (FUSAR-POLI et al., 2019).

O foco deste trabalho restringiu-se a questões mais pragmáticas e aplicadas à pesquisa clínica em psiquiatria, propondo-se discutir os diagnósticos, os biomarcadores a eles associados e as abordagens utilizadas em sua mensuração. Contudo, para além das questões técnicas envolvendo os estudos publicados neste campo, outros avanços metodológicos viriam apenas com novas mudanças de paradigmas na própria psiquiatria. Os médicos e pesquisadores desta área devem voltar a incluir influências de outros campos do conhecimento como das ciências humanas, em especial da filosofia, bem como a considerar a inclusão de áreas técnicas como matemática, se quiserem entender os pormenores da mente e desenvolver uma classificação que esteja à altura de sua complexidade ao mesmo tempo seja aplicável à prática cotidiana.

Tal qual ocorreu nos séculos passados, mudanças mais ou menos drásticas na nosologia psiquiátrica aconteceram não somente pela vontade dos médicos e cientistas, mas sim por outros fatores à revelia de seus planejamentos, e a isso os profissionais da área devem estar atentos. Os avanços técnicos e epistemológicos que acompanharam mudanças mais gerais na sociedade garantiram as possibilidades de entendimento da mente e do sofrimento mental e os psiquiatras e pesquisadores devem estar atentos a estes fatos tanto para compreender as limitações de qualquer nova classificação que se proponha quanto para discutir criticamente as mudanças de paradigma que porventura venham a ocorrer.

## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHONEN, Marke. Ancient philosophers on mental illness. **History of psychiatry**, England, v. 30, n. 1, p. 3–18, 2019.

ALLEN, A. P. et al. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. **Journal of affective disorders**, Netherlands, v. 186, p. 306–311, 2015.

ALLSOPP, Kate et al. Heterogeneity in psychiatric diagnostic classification. **Psychiatry research**, Ireland, v. 279, p. 15–22, 2019.

ANDREAZZA, Ana C. et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 111, n. 2–3, p. 135–144, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.013>>

ANDREAZZA, Ana C. et al. Guidelines for the standardized collection of blood-based biomarkers in psychiatry: Steps for laboratory validity - a consensus of the Biomarkers Task Force from the WFSBP. **The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, England, v. 20, n. 5, p. 340–351, 2019.

ANDREAZZA, Ana Cristina et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. **J Psychiatry Neurosci**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 263–271, 2009.

APA. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5**. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

APPLETON, A. et al. Why did you choose psychiatry? a qualitative study of psychiatry trainees investigating the impact of psychiatry teaching at medical school on career choice. **BMC psychiatry**, England, v. 17, n. 1, p. 276, 2017.

ARAGONA, Massimiliano. The role of comorbidity in the crisis of the current psychiatric classification system. **Philosophy, Psychiatry, & Psychology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1–11, 2009.

ARANA, George W. The Dexamethasone Suppression Test for Diagnosis and Prognosis in Psychiatry. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 42, n. 12, p. 1193, 1985.

ARCINIEGAS, David B.; YUDOFSKY, Stuart C.; HALES, Robert E. **The American Psychiatric Publishing Textbook of Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience**. [s.l.] : American Psychiatric Pub, 2018.

ASEVEDO, Elson et al. Impact of peripheral levels of chemokines , BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 47, n. 10, p. 1376–1382, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.032>>

AYD JR, Frank J. Recognizing the depressed patient: with essentials of management and treatment. [s. l.], 1961.

AYDEMIR, Omer et al. Oxidative stress markers, cognitive functions, and psychosocial functioning in bipolar disorder: an empirical cross-sectional study. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, Brazil, v. 36, n. 4, p. 293–297, 2014.

BAANDRUP, Lone; FAGERLUND, Birgitte; GLENTHOJ, Birte. Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, Germany, v. 267, n. 2, p. 163–171, 2017.

BERRIOS, G. E. Phenomenology, psychopathology and Jaspers: a conceptual history. **History of psychiatry**, England, v. 3, n. 11, p. 303–327, 1992.

BILELLO, John A. et al. MDDScore: confirmation of a blood test to aid in the diagnosis of major depressive disorder. **The Journal of clinical psychiatry**, United States, v. 76, n. 2, p. e199-206, 2015.

BLASHFIELD, Roger K. et al. The cycle of classification: DSM-I through DSM-5. **Annual review of clinical psychology**, United States, v. 10, p. 25–51, 2014.

BRASLOW, Joel T.; MARDER, Stephen R. History of Psychopharmacology. **Annual review of clinical psychology**, United States, v. 15, p. 25–50, 2019.

BROWN, Nicole C.; ANDREAZZA, Ana C.; YOUNG, L. Trevor. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 218, n. 1–2, p. 61–8, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.005>>

CASPI, Avshalom et al. The p factor: One general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? **Clinical Psychological Science**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 119–137, 2014.

CASPI, Avshalom; MOFFITT, Terrie E. All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. **The American journal of psychiatry**, United States, p. appiajp201817121383, 2018.

**Psychiatry: An Industry of Death**. Direção: CCHR. USA: Citizens Commission on Human Right, 2006.

CLARK, David A. Cognitive behavioral therapy for anxiety and depression: possibilities and limitations of a transdiagnostic perspective. **Cognitive behaviour therapy**, England, v. 38 Suppl 1, p. 29–34, 2009.

CORREA-GHISAYS, P. et al. Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study. **Journal of affective disorders**, Netherlands, v. 215, p. 156–162, 2017.

COSGROVE, Lisa; BURSZTAJN, Harold J.; KRIMSKY, Sheldon. **Developing unbiased diagnostic and treatment guidelines in psychiatry**. **The New England journal of medicine** United States, 2009.

CROWE, Simon F.; STRANKS, Elizabeth K. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. **Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists**, United States, v. 33, n. 7, p. 901–911, 2018.

CUTHBERT, Bruce N. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, Italy, v. 13, n. 1, p. 28–35, 2014.

CUTHBERT, Bruce N.; INSEL, Thomas R. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. **BMC medicine**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 126, 2013.

CZEPIELEWSKI, Leticia Sanguinetti et al. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated With Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in



Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 44, n. 1, p. 158–167, 2018.

DAVIS, J. et al. Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. **Molecular psychiatry**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 152–153, 2014.

DAVIS, J. et al. Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. **Mol Psychiatry**, [s. l.], v. 20, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.139>>

DE ZWARTE, Sonja M. C. et al. The Association Between Familial Risk and Brain Abnormalities Is Disease Specific: An ENIGMA-Relatives Study of Schizophrenia and Bipolar Disorder. **Biological psychiatry**, United States, 2019.

DEGNAN, Amy et al. Social networks and symptomatic and functional outcomes in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, Germany, v. 53, n. 9, p. 873–888, 2018.

DEPP, Colin A. et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. **Bipolar disorders**, Denmark, v. 14, n. 3, p. 217–226, 2012.

DICKERSON, Sally S.; KEMENY, Margaret E. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. **Psychological bulletin**, [s. l.], v. 130, n. 3, p. 355–391, 2004.

DIETRICH-MUSZALSKA, Anna; OLAS, Beata; BALD, Edward. Oxidative / Nitritive Modifications of Plasma Proteins and Thiols from Patients. **Neuropsychobiology**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 1–7, 2009.

DWAN, Kerry et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. **PloS one**, [s. l.], v. 3, n. 8, p. e3081, 2008.

ELLENBOGEN, Mark A. et al. Elevated daytime cortisol levels: a biomarker of subsequent major affective disorder? **Journal of affective disorders**, Netherlands, v. 132, n. 1–2, p. 265–269, 2011.

FAIRBURN, Christopher G.; COOPER, Zafra; SHAFRAN, Roz. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a “transdiagnostic” theory and treatment. **Behaviour research and therapy**, England, v. 41, n. 5, p. 509–528, 2003.

FAVA, Giovanni A. **The Hidden Costs of Financial Conflicts of Interest in Medicine. Psychotherapy and psychosomatics** Switzerland, 2016.

FAVRE, Pauline et al. Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, England, 2019.

FEIGHNER, J. P. et al. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. **Archives of general psychiatry**, United States, v. 26, n. 1, p. 57–63, 1972.

FEINGOLD, Daniel et al. Clinical and functional outcomes of cannabis use among individuals with anxiety disorders: A 3-year population-based longitudinal study. **Depression and anxiety**, United States, v. 35, n. 6, p. 490–501, 2018.

FERNANDES, B. S. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. **J Psychiatr Res**, [s. l.], v. 43, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.010>>

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. **Molecular psychiatry**, [s. l.], p. 749–751, 2013.

FIRST, Michael B. et al. Do mental health professionals use diagnostic classifications the way we think they do? A global survey. **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, Italy, v. 17, n. 2, p. 187–195, 2018.

FOND, Guillaume et al. Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, Germany, v. 268, n. 1, p. 17–26, 2018.

FRAGUAS, David et al. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 45, n. 4, p. 742–751, 2019.

FRANCES, Allen. **Saving Normal: An insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, Big Pharma, and the medicalization of ordinary life.**

New York, NY: William Morrow & Co, 2013. Disponível em: <<http://www.goodreads.com/book/show/16248231-saving-normal>>

FREY, Benicio N. et al. Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 321–332, 2013.

FULFORD, Kenneth W. M. et al. **The Oxford handbook of philosophy and psychiatry**. [s.l.] : OUP Oxford, 2013.

FUSAR-POLI, Paolo et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, Italy, v. 18, n. 2, p. 192–207, 2019.

FUSAR-POLI, Paolo. **TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry**. **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)** Italy, 2019.

GABBARD, Glen O.; LITOWITZ, Bonnie E.; WILLIAMS, Paul. **Textbook of psychoanalysis**. [s.l.] : American Psychiatric Pub, 2012.

GALATZER-LEVY, Isaac R.; BRYANT, Richard A. 636,120 Ways to Have Posttraumatic Stress Disorder. **Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science**, United States, v. 8, n. 6, p. 651–662, 2013.

GARDNER, Caleb; KLEINMAN, Arthur. Medicine and the Mind - The Consequences of Psychiatry's Identity Crisis. **The New England journal of medicine**, United States, v. 381, n. 18, p. 1697–1699, 2019.

GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet (London, England)**, England, v. 390, n. 10100, p. 1211–1259, 2017.

GELDER, M. G.; JUAN, J.; NANCY, A. **New Oxford textbook of psychiatry, Vol 1 & 2**. [s.l.] : Oxford: Oxford university press, 2004.

GHAEMI, S. Nassir. After the failure of DSM: clinical research on psychiatric diagnosis. **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**,

Italy, v. 17, n. 3, p. 301–302, 2018.

GLASS, Jennifer et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. **BMJ (Clinical research ed.)**, England, v. 331, n. 7526, p. 1169, 2005.

GOLDSMITH, DR; RAPAPORT, MH; MILLER, BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients : comparisons between schizophrenia , bipolar disorder and depression. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 21, n. 12, p. 1696–1709, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.3>>

GOODKIND, Madeleine et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. **JAMA psychiatry**, [s. l.], v. 72, n. 4, p. 305–15, 2015.

GUY, William. **ECDEU assessment manual for psychopharmacology / William Guy**. Rockville, Md: 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, 1976.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, [s. l.], v. 23, 1960. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>>

HARRISON, Paul; FAZEL, Mina. **Shorter Oxford Textbook of Psychiatry**. [s.l.] : Oxford university press, 2017.

HASIN, Deborah S. et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. **JAMA psychiatry**, United States, v. 75, n. 4, p. 336–346, 2018.

HECKERS, Stephan. Bleuler and the neurobiology of schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 37, n. 6, p. 1131–1135, 2011.

HEINRICHS, R. Walter. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? **Neuroscience and biobehavioral reviews**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 379–94, 2004.

HIRSCHMULLER, A. The development of psychiatry and neurology in the nineteenth century. Translated from the German by M. Whitrow. **History of psychiatry**, England, v. 10, n. 40 Pt 4, p. 395–423, 1999.

HYMAN, Steven E. The Diagnosis of Mental Disorders: The Problem of Reification. **Annual Review of Clinical Psychology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 155–179, 2010.

ILLICH, I. The medicalization of life. **Journal of medical ethics**, England, v. 1, n. 2, p. 73–77, 1975.

INSEL, Thomas et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. **The American journal of psychiatry**, United States, v. 167, n. 7, p. 748–751, 2010.

INSEL, Thomas R.; QUIRION, Remi. Psychiatry as a clinical neuroscience discipline. **JAMA**, [s. l.], v. 294, n. 17, p. 2221–4, 2005.

IOANNIDIS, John P. A. Why Most Published Research Findings Are False. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 8, 2005.

JABLENSKY, Assen. Living in a Kraepelinian world: Kraepelin's impact on modern psychiatry. **History of psychiatry**, England, v. 18, n. 71 Pt 3, p. 381–388, 2007.

JASPERS, Karl. **General psychopathology**. [s.l.] : JHU Press, 1997. v. 2

JIMENEZ-LOPEZ, Estela et al. Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. **Journal of affective disorders**, Netherlands, v. 229, p. 177–185, 2018.

JOHNSTON, Blair A. et al. Brainstem Abnormalities in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Support High Accuracy Individual Diagnostic Classification. **Human Brain Mapping**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 5179–5189, 2014.

JONES, E. A valedictory address. **The International journal of psycho-analysis**, England, v. 27, n. 1–2, p. 7–12, 1946.

JOSEPH, Jamie et al. Predictors of current functioning and functional decline in schizophrenia. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 188, p. 158–164, 2017.

JOSEPHY, P. David. Genetic Variations in Human Glutathione Transferase Enzymes : Significance for Pharmacology and Toxicology. **Human Genomics and Proteomics**, [s. l.], v. 2010, n. 876940, p. 1–14, 2010.

KAPCZINSKI, F. et al. **A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes.** **Molecular psychiatry** England, 2010.

KAPCZINSKI, Flavio et al. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 675–692, 2008.

KAPUR, S.; PHILLIPS, A G.; INSEL, T. R. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? **Molecular psychiatry**, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 1174–9, 2012.

KARENBERG, A. et al. Historical review: a short history of German neurology—from its origins to the 1940s. **Neurological Research and Practice**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 14, 2019.

KAUER-SANT'ANNA, Marcia et al. Traumatic life events in bipolar disorder: Impact on BDNF levels and psychopathology. **Bipolar Disorders, Supplement**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 128–135, 2007.

KAUFMAN, Leonard; ROUSSEEUW, Peter J. **Finding groups in data: an introduction to cluster analysis**. [s.l.] : Wiley-Interscience, 2001. v. الحا العدد

KECK, Paul E. Jr. Defining and improving response to treatment in patients with bipolar disorder. **The Journal of clinical psychiatry**, United States, v. 65 Suppl 1, p. 25–29, 2004.

KENDELL, R. E. et al. Diagnostic criteria of American and British psychiatrists. **Archives of general psychiatry**, United States, v. 25, n. 2, p. 123–130, 1971.

KENDLER, Kenneth S. **Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology** **American Journal of Psychiatry**, 2006.

KESSLER, Ronald C. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of general psychiatry**, United States, v. 62, n. 6, p. 617–627, 2005.

KIVIMAKI, M. et al. Post hoc decision-making in observational epidemiology--is there need for better research standards? **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 367–370, 2013.

KLOUS, Sander; WIELAARD, Nart. **We are big data: the future of the information society**. [s.l.] : Springer, 2016.

KOUTSOULERIS, Nikolaos et al. Prediction Models of Functional Outcomes for

Individuals in the Clinical High-Risk State for Psychosis or With Recent-Onset Depression: A Multimodal, Multisite Machine Learning Analysis. **JAMA psychiatry**, United States, 2018.

KRAEMER, Helena Chmura. The reliability of clinical diagnoses: state of the art. **Annual review of clinical psychology**, United States, v. 10, p. 111–130, 2014.

KRATHWOHL, Mitchell; KAISER, Jodi L. Chemokines Promote Quiescence and Survival of Human Neural Progenitor Cells. **Stem Cells**, [s. l.], v. 22, p. 109–118, 2004.

KRUEGER, Robert F. et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. **World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, Italy, v. 17, n. 3, p. 282–293, 2018.

KUHN, Max; JOHNSON, Kjell. **Applied predictive modeling**. [s.l.] : Springer, 2013. a. v. 26

KUHN, Max; JOHNSON, Kjell. **Applied Predictive Modeling**. [s.l: s.n.]. Disponível em: [http://www.amazon.com/Applied-Predictive-Modeling-Max-Kuhn/dp/1461468485/ref=pd\\_bxgy\\_b\\_img\\_z](http://www.amazon.com/Applied-Predictive-Modeling-Max-Kuhn/dp/1461468485/ref=pd_bxgy_b_img_z)

KUPFER, D.; FIRST, M. B.; REGIER, D. A. **A Research Agenda for DSM-V**. [s.l: s.n.].

LEE, K. L. et al. Clinical judgment and statistics. Lessons from a simulated randomized trial in coronary artery disease. **Circulation**, United States, v. 61, n. 3, p. 508–515, 1980.

LEE, R. S. C. et al. A transdiagnostic study of education, employment, and training outcomes in young people with mental illness. **Psychological medicine**, England, v. 47, n. 12, p. 2061–2070, 2017.

LEICHSENRING, Falk; STEINERT, Christiane; IOANNIDIS, John P. A. Toward a paradigm shift in treatment and research of mental disorders. **Psychological medicine**, England, p. 1–7, 2019.

LI, Z. et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and bipolar disorder in patients in their first depressive episode: 3-year prospective longitudinal study. **Br J Psychiatry**, [s. l.], v. 205, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.113.134064>

LIU, Richard T. et al. Childhood maltreatment and non-suicidal self-injury: a systematic review and meta-analysis. **The lancet. Psychiatry**, England, v. 5, n. 1, p. 51–64, 2018.

MAGALHAES, Pedro VS et al. Peripheral eotaxin-1 ( CCL11 ) levels and mood disorder diagnosis in a population-based sample of young adults. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 13–15, 2014.

MAJ, Mario. **Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them.** **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**Italy, 2018.

MARKON, Kristian E. Epistemological pluralism and scientific development: an argument against authoritative nosologies. **Journal of personality disorders**, United States, v. 27, n. 5, p. 554–579, 2013.

MASI, A. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Molecular psychiatry**, England, v. 20, n. 4, p. 440–446, 2015.

MCEWEN, Bruce S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. **Physiological reviews**, [s. l.], v. 87, n. 3, p. 873–904, 2007.

MCLAREN, Niall. Cells, circuits, and syndromes: a critical commentary on the NIMH Research Domain Criteria project. **Ethical Human Psychology and Psychiatry**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 229–236, 2012.

MEYER, T. J. et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. **Behaviour research and therapy**, England, v. 28, n. 6, p. 487–495, 1990.

MILLER, Brian J. et al. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 70, n. 7, p. 663–671, 2011. a.

MILLER, Brian J. et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. **Biological psychiatry**, United States, v. 70, n. 7, p. 663–671, 2011. b.

MIRESCO, Marc J.; KIRMAYER, Laurence J. The persistence of mind-brain dualism in psychiatric reasoning about clinical scenarios. **The American journal of psychiatry**, United States, v. 163, n. 5, p. 913–918, 2006.

MODABBERNIA, Amirhossein et al. Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 74, n. 1, p. 15–25, 2013.



Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>>

NAKAGAMI, Eri; HOE, Maanse; BREKKE, John S. The prospective relationships among intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 36, n. 5, p. 935–948, 2010.

NORTON, Peter. **Transdiagnostic approaches to the understanding and treatment of anxiety and related disorders**. **Journal of anxiety disorders** Netherlands, 2017.

NUTT, Amy Ellis. **Brain Hacking: The Mind's Biology**. 2016.

OLBERT, Charles M.; GALA, Gary J.; TUPLER, Larry A. Quantifying heterogeneity attributable to polythetic diagnostic criteria: theoretical framework and empirical application. **Journal of abnormal psychology**, United States, v. 123, n. 2, p. 452–462, 2014.

OLFSON, Mark et al. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. **JAMA psychiatry**, [s. l.], v. 72, n. 12, p. 1172–81, 2015.

ÖSBY, Urban et al. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987-2010. **European journal of public health**, [s. l.], n. Icd, p. ckv245-, 2016.

OVERALL, J. E.; WOODWARD, J. A. Conceptual validity of a phenomenological classification of psychiatric patients. **Journal of psychiatric research**, England, v. 12, n. 3, p. 215–230, 1975.

OWENS, Matthew et al. Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, v. 111, n. 9, p. 3638–3643, 2014.

OYEBODE, Femi. **Sims' symptoms in the mind: an introduction to descriptive psychopathology**. [s.l.] : Elsevier Health Sciences, 2008.

PANIZZUTTI, B. et al. Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker? **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 182, p. 64–9, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.010>>

PAPAKOSTAS, G. I. et al. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study. **Molecular psychiatry**, England, v. 18, n. 3, p. 332–339, 2013.

PARNAS, Josef; KENDLER, Kenneth S. **Philosophical Issues in Psychiatry IV: Classification of Psychiatric Illness**. [s.l.] : Oxford University Press, 2017.

PASSOS, Ives Cavalcante et al. Big Data and Machine Learning Meet the Health Sciences. In: **Personalized Psychiatry**. [s.l.] : Springer, 2019. p. 1–13.

PASSOS, Ives Cavalcante; MWANGI, Benson; KAPCZINSKI, Flavio. Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. **The lancet. Psychiatry**, England, v. 3, n. 1, p. 13–15, 2016.

PAVÃO, Rodrigo; TORT, Adriano B. L.; AMARAL, Olavo B. Multifactoriality in Psychiatric Disorders: A Computational Study of Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 980–988, 2015.

PEDRINI, Mariana et al. Similarities in serum oxidative stress markers and in inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 819–824, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.019>>

PEDRINI, Mariana et al. Differences in eotaxin serum levels patients with recent onset and in chronic stable schizophrenia: A clue for understanding accelerating aging profile. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 152, n. 2–3, p. 528–529, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.040>>

PERLIS, R. H. Translating biomarkers to clinical practice. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 16, n. 11, p. 1076–1087, 2011.

PETKARI, Eleni et al. Acute psychopathology as a predictor of global functioning in patients with ICD-10 non-affective psychosis: a prospective study in 11 European countries. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 131, n. 1–3, p. 105–111, 2011.

PINTO, J. V.; MOULIN, T. C.; AMARAL, O. B. On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 83, 2017.

PINTO, Jairo Vinicius et al. **Peripheral biomarker signatures of bipolar disorder and**

**schizophrenia: A machine learning approach.** *Schizophrenia research* Netherlands, 2017.

POTVIN, Stephane et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biological psychiatry*, United States, v. 63, n. 8, p. 801–808, 2008.

R-MERCIER, Alexandra et al. Common transdiagnostic cognitive deficits among people with psychiatric disorders exposed to childhood maltreatment: a meta-analysis. *Cognitive neuropsychiatry*, England, v. 23, n. 3, p. 180–197, 2018.

REED, Geoffrey M. et al. The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, Italy, v. 17, n. 2, p. 174–186, 2018.

REILLY, Thomas J. The neurology-psychiatry divide: a thought experiment. *BJPsych bulletin*, England, v. 39, n. 3, p. 134–135, 2015.

ROSA, Adriane R. et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*, Netherlands, v. 3, p. 5, 2007.

ROSA, Adriane R. et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar disorders*, Denmark, v. 11, n. 4, p. 401–409, 2009.

ROSA, Adriane R. et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, United States, v. 13, n. 8, p. 984–988, 2010.

ROSENHAN, D. L. On being sane in insane places. *Science (New York, N.Y.)*, United States, v. 179, n. 4070, p. 250–258, 1973.

ROWLAND, Tobias et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, England, v. 213, n. 3, p. 514–525, 2018.

SANCHEZ-MORLA, Eva Maria et al. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychological medicine*,

England, p. 1–9, 2018.

SANDHU, Harman S. et al. Mental Health Stigma: Explicit and Implicit Attitudes of Canadian Undergraduate Students, Medical School Students, and Psychiatrists. **Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie**, United States, v. 64, n. 3, p. 209–217, 2019.

SARIS, I. M. J. et al. Social functioning in patients with depressive and anxiety disorders. **Acta psychiatrica Scandinavica**, United States, v. 136, n. 4, p. 352–361, 2017.

SARWER-FONER, Gerald J. **The dynamics of psychiatric drug therapy**. [s.l.] : Thomas, 1960.

SEOW, Lee Seng Esmond et al. Psychiatry as a career choice among medical students: a cross-sectional study examining school-related and non-school factors. **BMJ open**, England, v. 8, n. 8, p. e022201, 2018.

SHERMAN, Rachel E. et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? **The New England journal of medicine**, United States, v. 375, n. 23, p. 2293–2297, 2016.

SLAVICH, George M. et al. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 107, n. 33, p. 14817–22, 2010.

SMOLLER, Jordan W. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders : a genome-wide analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 381, n. 9875, p. 1371–1379, 2013.

SOLE, B. et al. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. **Acta psychiatrica Scandinavica**, United States, v. 137, n. 6, p. 516–527, 2018.

SPITZER, Robert L. et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. **Archives of internal medicine**, United States, v. 166, n. 10, p. 1092–1097, 2006.

STANGHELLINI, Giovanni; FUCHS, Thomas. **One century of Karl Jaspers' general psychopathology**. [s.l.] : Oxford University Press, 2013.

STARKSTEIN, S. E.; GOLDAR, J. C.; HODGKISS, A. Karl Ludwig Kahlbaum's

concept of catatonia. **History of psychiatry**, England, v. 6, n. 22 Pt 2, p. 201–207, 1995.

STENGEL, E. Classification of mental disorders. **Bulletin of the World Health Organization**, Switzerland, v. 21, p. 601–663, 1959.

STEPTOE, Andrew; HAMER, Mark; CHIDA, Yoichi. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, [s. l.], v. 21, n. 7, p. 901–12, 2007.

STERNE, JA; DAVEY SMITH, G. Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? **Bmj**, [s. l.], v. 322, n. 7280, p. 226–231, 2001.

STRAWBRIDGE, R. et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, Netherlands, v. 25, n. 10, p. 1532–1543, 2015.

SULLIVAN, Patrick F. **The Psychiatric GWAS Consortium: Big science comes to psychiatry**NeuronElsevier Inc., , 2010.

TEIXEIRA, Antonio Lucio et al. Increased serum levels of CCL11 / eotaxin in schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 32, p. 710–714, 2008.

THE LANCET PSYCHIATRY. **Blood biomarkers in psychiatry**.**The Lancet Psychiatry**England, 2016.

THUMIGER, Chiara. A History of the Mind and Mental Health in Classical Greek Medical Thought. **History of psychiatry**, England, v. 29, n. 4, p. 456–469, 2018.

TIKKINEN, Kari A. O. et al. Public, health professional and legislator perspectives on the concept of psychiatric disease: a population-based survey. **BMJ open**, England, v. 9, n. 6, p. e024265, 2019.

TORGALSBOEN, Anne-Kari; MOHN, Christine; RISHOVD RUND, Bjorn. Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. **Psychiatry research**, Ireland, v. 216, n. 1, p. 1–5, 2014.

TURING, Alan Mathison. On computable numbers, with an application to the Entscheidungsproblem. **Proceedings of the London mathematical society**, [s. l.], v. 2,

n. 1, p. 230–265, 1937.

UHER, Rudolf et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. **The American journal of psychiatry**, United States, v. 171, n. 12, p. 1278–1286, 2014.

USTUN, Bedirhan; KENNEDY, Cille. What is “functional impairment”? Disentangling disability from clinical significance. **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, Italy, v. 8, n. 2, p. 82–85, 2009.

VALKANOVA, Vyara; EBMEIER, Klaus P.; ALLAN, Charlotte L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of affective disorders**, Netherlands, v. 150, n. 3, p. 736–744, 2013.

VAN LOO, Hanna M.; ROMEIJN, Jan-Willem. Psychiatric comorbidity: fact or artifact? **Theoretical medicine and bioethics**, Netherlands, v. 36, n. 1, p. 41–60, 2015.

VAN VELZEN, Laura S. et al. White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group. **Molecular psychiatry**, England, 2019.

VAPNIK, Vladimir N. **Statistical Learning Theory**. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998.

VILLEDA, Saul A. et al. The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. **Nature**, [s. l.], v. 477, n. 7362, p. 90–94, 2012.

VINCKIER, F.; GOURION, D.; MOUCHABAC, S. Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: Results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, France, v. 44, p. 1–8, 2017.

WIUM-ANDERSEN, Marie Kim; ORSTED, David Dynnes; NORDESTGAARD, Borge Gronne. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 40, n. 5, p. 1117–1127, 2014.

WOHLEB, Eric S. et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 17, n. 8, p. 497–511, 2016.

YOUNG, Gerald; LAREAU, Craig; PIERRE, Brandon. One quintillion ways to have PTSD comorbidity: Recommendations for the disordered DSM-5. **Psychological Injury and Law**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 61–74, 2014.

YOUNG, R. C. et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, England, v. 133, p. 429–435, 1978.

ZACHAR, Peter; KENDLER, Kenneth S. The Philosophy of Nosology. **Annual review of clinical psychology**, United States, v. 13, p. 49–71, 2017.

## 11 OUTRAS PRODUÇÕES REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO

### 11.1 ARTIGOS PUBLICADOS

**Pinto, Jairo Vinícius;** Saraf, Gayatri; Frysch, Christian; Vigo, Daniel; Keramatian, Kamyar; Chakrabarty, Trisha; Lam, Raymond W; Kauer-Sant'Anna, Márcia; Yatham, Lakshmi N. Cannabidiol as a Treatment for Mood Disorders: A Systematic Review. *The Canadian Journal of Psychiatry*.

Yatham, Lakshmi N.; Saraf, Gayatri; **Pinto, Jairo Vinícius**. Recent Advances in Treatment of Bipolar Depression. *Current Psychiatry*, v. 18, p. S5, 2019.

Saraf, Gayatri; **Pinto, Jairo Vinícius;** Yatham, Lakshmi N. Efficacy and safety of cariprazine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, v. 20, p. 1-10, 2019.

**Pinto, Jairo Vinícius;** Saraf, Gayatri; Vigo, Daniel; Keramatian, Kamyar; Chakrabarty, Trisha; Yatham, Lakshmi N. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, v. 10, p. bdi.12850, 2019.

**Pinto, Jairo Vinícius;** Medeiros, Leonardo Simão; Santana da Rosa, Gabriel; Santana De Oliveira, Carlos Eduardo; Crippa, José Alexandre De Souza; Passos, Ives Cavalcante; Kauer-Sant'Anna, Márcia. The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 101, p. 78-84, 2019.

**Pinto, Jairo Vinícius;** Passos, Ives Cavalcante; Librenza-Garcia, Diego; Marcon, Grasiela; Schneider, Maiko Abel; Conte, João Henrique; Da Silva, João Pedro Abreu; Lima, Luiza Pereira; Quincozes-Santos, André; Kauer-Sant'Anna, Márcia; Kapczinski, F. Neuron-glia interaction as a possible pathophysiological mechanism of bipolar disorder. *Current Neuropharmacology*, v. 15, p. 1, 2017.

### 11.2 ARTIGOS SUBMETIDOS OU NO PRELO



**Pinto, Jairo Vinícius;** Saraf, Gayatri; Kauer-Sant'Anna, Márcia; Yatham, Lakshmi N. Can Machine Learning be used to Predict Recurrence in Bipolar Disorder during a 12 month follow up? *Bipolar disorders*.

**Pinto, Jairo Vinícius;** Saraf, Gayatri; Kozicky, Jan; Beaulieu, Serge; Sharma, Verinder; Parikh, Sagar V; Cervantes, Pablo; Daigneault, Andree; Walji, Nazlin; Kauer-Sant'Anna, Márcia; Yatham, Lakshmi N. Remission and Recurrence in Bipolar Disorder: The data from Health Outcomes and Patient Evaluations in Bipolar Disorder (HOPE-BD) Study. *Journal of Affective Disorders*.

### 11.3 CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS OU NO PRELO

**Pinto, Jairo Vinícius;** Passos, Ives Cavalcante; Kunz, Maurício; Kauer-Sant'Anna, Márcia. Entrevista Clínica em Saúde Mental. In: Wilson Vieira Melo. (Org.). A Prática das Intervenções Psicoterápicas - Como tratar pacientes na vida real. 1ed. Novo Hamburgo: Synopsis, 2019, v., p. 51-81.

Passos, Ives Cavalcante; Ballester, Pedro; **Pinto, Jairo Vinícius;** Mwangi, Benson; Kapczinski, Flávio. Big Data and Machine Learning Meet the Health Sciences. In: Ives Cavalcante Passos; Benson Mwangi; Flávio Kapczinski. (Org.). Personalized Psychiatry. 1ed. Cham: Springer International Publishing, 2019, v., p. 1-13.

### 11.4 TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

**Pinto, JV;** Santana da Rosa, G; Medeiros, LS; Santana de Oliveira, CE; Silveira Junior, EM; Sulzbach, MV; Bristot, G; Francesconi, LPP; Hizo, GH; Cereser, K; Crippa, JAS; Kauer-Sant'Anna, M. Safety and tolerability of cannabidiol in the treatment of bipolar depression: report of preliminary results. 2019. Evento: 14th World Congress of Biological Psychiatry.

**Pinto, JV.** Cannabis and bipolar disorder: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. 2019. Evento: 14th World Congress of Biological Psychiatry.

Saraf, G; **Pinto, JV;** Yatham, LN. Cariprazine in the treatment of manic and mixed episodes associated with Bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. 2019. Evento: 14th World Congress of Biological Psychiatry.

**Pinto, JV**; Kauer-Sant'Anna, M; Silveira Junior, EM; Fijtman, A; Rosa, AR. A transdiagnostic approach to study functioning in psychiatry. 2019. Evento: 14th World Congress of Biological Psychiatry.

**Pinto, JV**; Yatham, LN. Predicting Recurrence in Bipolar Disorder: A Pilot Study Using a Machine Learning Technique. 2019. Evento: UBC Department of Psychiatry Research Day.

**Pinto, JV**; Bristot, G; Kauer-Sant'Anna, M. Effects of lithium on immune activation in an animal model of mania. 2018. Evento: 31st CINP - The International College of Neuropsychopharmacology World Congress.

**Pinto, JV**; Librenza-Garcia, D; Baldez, D; Rosa, AR; Balanza-Martinez, V; Kauer-Sant'Anna, M; Passos, IC; Kapczinski, F. Prediction of functional impairment in bipolar disorder with machine learning techniques. 2018. Evento: 31st CINP - The International College of Neuropsychopharmacology World Congress

**Pinto, JV**; Medeiros, LS; Kauer-Sant'Anna, M. Prevalence and correlates of bipolar disorder comorbid with substance use disorder. 2018. Evento: 31st CINP - The International College of Neuropsychopharmacology World Congress.

**Pinto, JV**; Kauer-Sant'Anna, M. Potencial uso do Cannabidiol em Psiquiatria. 2018. Evento: XXVIII Jornada Sul-Rio-Grandense de Psiquiatria Dinâmica.

**Pinto, JV**; Librenza-Garcia, D; Baldez, DP; Rosa, AR; Kapczinski, F; Kauer-Sant'Anna, M; Passos, IC. Um estudo piloto com uso de inteligência artificial para predição de prejuízo funcional em pacientes com transtorno bipolar. 2017. Evento: World Congress on Brain, Behavior and Emotions 2017.

**Pinto, JV**; Librenza-Garcia, D; Baldez, D; Rosa, AR; Kapczinski, F; Kauer-Sant'Anna, M; Passos, IC. Predicting functional impairment in bipolar disorder: a pilot study with a machine learning approach. 2017. Evento: 30th European College of Neuropsychopharmacology Congress.

**Pinto, JV**; Kunz, M; Kapczinski, F; Passos, IC; Kauer-Sant'Anna, M. Clinical correlates of early - onset bipolar I disorder. 2017. Evento: 30th European College of Neuropsychopharmacology Congress.

## 11.5 PREMIAÇÕES

WFSBP Young Investigator Award, World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2019.

Zeldowicz Clinical Science Poster Award, Department of Psychiatry - The University of British Columbia.