

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

**Alana Caroline Costa**

Marcadores periféricos de metabolismo de membrana:  
caracterização de indivíduos com alto risco para psicose

São Paulo  
2023

**ALANA CAROLINE COSTA**

**Marcadores periféricos de metabolismo de membrana:  
caracterização de indivíduos com alto risco para psicose**

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para a obtenção do título  
de Doutora em Ciências

Programa de Psiquiatria  
Orientador: Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz  
Co-orientadora: Dra. Leda Leme Talib

São Paulo

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Alana Caroline

Marcadores periféricos de metabolismo de membrana: caracterização de indivíduos com alto risco para psicose / Alana Caroline Costa. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria. Orientador:  
Wagner Farid Gattaz. Coorientadora:  
Leda Leme Talib.

Descritores: 1.Psicose 2.Membrana plasmática 3.Metabolômica  
4.Biomarcadores 5.Fosfolipases 6.Espectrometria de massa

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

COSTA AC. **Marcadores periféricos de metabolismo de membrana: caracterização de indivíduos com alto risco para psicose.** 2023. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

*À tia Aninha ♥  
Quanto maior a dor, maior o amor.  
E certamente a dor que sinto é infinitamente menor do que todo amor que recebi...*

# AGRADECIMENTOS

---

É difícil conciliar o pódio das conquistas materiais e espirituais, pois os resultados são ambivalentes. O primeiro - como este título de doutora - me enche de orgulho e vaidade, o segundo - a fé da onipresença de Deus na minha vida - me esvazia e me faz humilde. E, com a consciência renovada, agradeço por chegar ao cerne da minha verdade: ciência e religiosidade podem andar juntos.

É triste saber sozinho: os saberes nos alimentam quando repartimos. Obrigada, **Prof. Wagner Gattaz**, por partilhar seu exímio conhecimento e sua excelência profissional nestes 10 anos de trajetória juntos. Hoje alcanço este título com o requinte de zelo que o senhor me ensinou a ter em tudo que fazemos, pois parafraseando Aristóteles: a excelência não é um ato, é um hábito. E, ainda usando das palavras deste pensador "*...o verdadeiro discípulo é aquele que supera o mestre*", não sei se isto será possível, mas agradeço à **Dra. Leda Talib**, uma interlocutora imprescindível nessa trajetória e também quem compartilhou seus saberes científicos e maternos comigo. Prometo continuar me esforçando para ser um pouco do que és.

É insuportável sofrer sozinho: os sofrimentos só são suportáveis quando vividos em comunhão. E nenhuma união é maior e mais forte que a familiar. **Mãe, Pai, Bru e vó Helena**, obrigada por acreditarem piamente nos meus propósitos e sempre me incentivarem a ser o melhor de mim. Eu sou hoje o espelho de todo amor que recebo de vocês.

É sombrio sonhar sozinho: os sonhos nos iluminam quando divididos. Eu não poderia me sentir mais iluminada do que quando estou com os meus e é assim que me sinto protegida, pois estou cercada de boas pessoas. É injusto citar nomes, mas alguns suportaram minha chegada até aqui com muito carinho e paciência: **Olavo**, minha vida - literalmente - sem você não seria a mesma. Obrigada por me mostrar que sempre temos bons motivos para rir no fim do dia. **Roberto**, obrigada pelo cuidado de sempre, a segurança que você passa me faz acreditar que somos capazes de tudo. **Helena**, minha insistentemente par, obrigada por todo companheirismo. Que bom que a vida

tratou de nos deixar diariamente lado a lado novamente, meus dias são mais leves dividindo absolutamente tudo com você. Aos colegas de LIM-27 - Rafa, Eli, Tami, Jeje, Augustinho, Cir, e Miss - obrigada por serem tão afetuosos e tornarem a sala Lellis a mais divertida. Jaque, Paulinha, Mamá e Laura, obrigada por serem apoio e riso incondicionalmente, com ou sem distância física. A estes e aos demais, meu mais profundo muito obrigada.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Processo 2017/26291-2), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog da Silva (ABADHS) pelo apoio financeiro à esta pesquisa.

*A busca pelo que não temos não pode se sobrepor a gratidão pelo que já alcançamos. A capacidade de estabelecer novas conquistas está intimamente ligada à nossa capacidade de reconhecer o valor de tudo o que a vida já nos deu. Quem nos põe diante do novo é a gratidão e tudo na vida só faz sentido quando submetido à divisão. Que privilégio o meu ter tanta gente de coração bom para dividir a vida e as conquistas.*

*"Há sem dúvida quem ame o infinito,  
Há sem dúvida quem deseje o impossível,  
Há sem dúvida quem não queira nada -  
Três tipos de idealistas, e eu nenhum deles:  
Porque eu amo infinitamente o finito,  
Porque eu desejo impossivelmente o possível,  
Porque quero tudo, ou um pouco mais, se puder ser,  
Ou até se não puder ser..."*

*Álvaro de Campos, 1934.*



# NORMALIZAÇÃO ADOTADA

---

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Universidade de São Paulo. Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP – Parte I (ABNT)*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro (coordenadora) et al. 4ª ed. São Paulo: AGUIA; 2020.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

---

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
1.1. <i>Ultra-high risk</i> para psicose	1
1.2. Metabolismo de membrana	4
1.2.1 <i>Glicerofosfolípides</i>	6
1.2.2 <i>Acilcarnitinas</i>	15
1.3. Metabolômica na busca de biomarcadores	17
1.3.1 <i>Metabolômica nas psicoses</i>	18
1.4. Espectrometria de massas	22
<b>2. OBJETIVOS</b>	28
<b>3. DESENHO</b>	29
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b>	30
4.1. Casuística	30
4.2. Preparo das amostras	32
4.2.1 <i>Separação do plasma</i>	32
4.2.2 <i>Separação das plaquetas</i>	33
4.2.3 <i>Separação dos leucócitos</i>	33
4.3. Análises das amostras	34
4.3.1 <i>Metabólitos de membrana</i>	34
4.3.2 Fosfolipase A <sub>2</sub>	41
4.3.3 Fosfolipase D	42
4.4. Análise estatística	43
<b>5. RESULTADOS</b>	44
5.1 Metabólitos de membrana	44
5.2 PLA <sub>2</sub>	45
5.3 PLD	46
<b>6. DISCUSSÃO</b>	51
<b>7. CONCLUSÃO</b>	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXOS	75
APÊNDICES	79

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

---

<b>Figura 1.</b> Potenciais trajetórias clínicas do estado prodrômico da psicose.....	3
<b>Figura 2.</b> Representação da membrana plasmática.....	5
<b>Figura 3.</b> Representação de uma fosfatidilcolina .....	6
<b>Figura 4.</b> Sítios de ação das fosfolipases.....	8
<b>Figura 5.</b> Sítio de ação dos 3 principais subtipos de PLA <sub>2</sub> e seus produtos .....	10
<b>Figura 6.</b> Sítios de ação da fosfolipase D e seus produtos.....	14
<b>Figura 7.</b> Mecanismo de ação das acilcarnitinas intra e extracelular.....	16
<b>Figura 8.</b> Perfil metabolômico de indivíduos em primeiro episódio psicótico .....	21
<b>Figura 9.</b> Representação dos componentes de um sistema de espectrometria de massas acoplado a um cromatógrafo líquido .....	24
<b>Figura 10.</b> Representação de um analisador de massas do tipo triploquadrupolo .....	26
<b>Figura 11.</b> Cromatograma dos padrões analíticos dos metabólitos analisados .....	34
<b>Figura 12.</b> Curvas analíticas dos metabólitos analisados .....	36
<b>Figura 13.</b> Fluxograma das etapas para desenvolvimento e validação de métodos analíticos.....	39
<b>Figura 14.</b> Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR e controles saudáveis .....	45
<b>Figura 15.</b> Atividade da PLA <sub>2</sub> em indivíduos UHR e controles saudáveis .....	46
<b>Figura 16.</b> Atividade da PLD em indivíduos UHR e controles saudáveis.....	47

# LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1.</b> Dados demográficos e clínicos dos indivíduos UHR e controles saudáveis para análise das atividades das fosfolipases A <sub>2</sub> e D.....	31
<b>Tabela 2.</b> Dados demográficos e clínicos dos indivíduos UHR e controles saudáveis para análise de metabólitos plasmáticos. ....	32
<b>Tabela 3.</b> Descrição das Substâncias Químicas de Referência Farmacopeica (SQF) analisadas .....	38
<b>Tabela 4.</b> Íons utilizados na identificação e quantificação dos metabólitos .....	40
<b>Tabela 5.</b> Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR e controles saudáveis .....	44
<b>Tabela 6.</b> Atividade da PLA <sub>2</sub> em indivíduos UHR e controles saudáveis.....	45
<b>Tabela 7.</b> Atividade da PLA <sub>2</sub> em indivíduos UHR e controles saudáveis.....	46
<b>Tabela 8.</b> Correlações entre metabólitos, fosfolipases e parâmetros clínicos.....	48
<b>Tabela 9.</b> Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR conversores e não conversores para algum quadro psiquiátrico.....	49
<b>Tabela 10.</b> Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR conversores para quadros psiquiátricos – psicose e neurose.....	50
<b>Tabela 11.</b> Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR que apresentaram remissão.....	50

# LISTA DE ANEXOS

---

Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética .....	75
---	----

# LISTA DE APÊNDICES

---

Apêndice A. Termo de consentimento livre e esclarecido .....	79
Apêndice B. Questionário de pesquisa – Fase I.....	83
Apêndice C. Questionário de pesquisa – Fase II .....	88
Apêndice D. Escala de avaliação de funcionamento global .....	113
Apêndice E. Critérios para transtorno de personalidade esquizotípica.....	115
Apêndice F. Sumário dos dados da SIPS.....	116

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

aa	Ligação diacil
ACs	Acilcarnitinas
ACD-NH	Solução com glicose, ácido cítrico, citrato de sódio em água
AG	Ácidos graxos
APS	<i>Attenuated Psychotic Symptoms</i>
ARA	Ácido araquidônico
BHE	Barreira hematoencefálica
BLIPS	<i>Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms</i>
C16-OH	Hidroxihexadecanoilcarnitina
CART	Árvore de decisão, do inglês <i>Classification And Regression Tree</i>
COX	Ciclooxigenase
DAG	Diacilglicerol
DHA	Ácido docosahexaenóico
dp	Desvio padrão
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EGF	Fator de crescimento epidérmico
ESI	Ionização por eletropulverização, do inglês <i>Electrospray Ionization</i>
FEP	Primeiro episódio psicótico, do inglês <i>First Episode Psychosis</i>
GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>
GRD	<i>Genetic Risk and Deterioration Syndrome</i>
IPq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
kDA	kiloDalton
kV	kiloVolts
LC	Cromatografia Líquida, do inglês <i>Liquid Chromatography</i>
LIM - 27	Laboratório de Neurociências
LOX	Lipoxigenase
LPA	Ácido lisofosfatídico
LPC	Lisofosfatidilcolina
m/z	Relação massa/carga
mL	Mililitro
mM	Milimolar
MRM	Monitoramento de múltiplas reações
MS/MS	Espectrometria de massas em <i>tandem</i>

nM	Nanomolar
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Ácido fosfatídico
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PC	Fosfatidilcolina
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PE	Fosfatidiletanolamina
pH	Potencial hidrogeniônico
PI	Fosfatidilinositol
PKC	Proteína quinase C
PLA <sub>2</sub>	Fosfolipase A <sub>2</sub>
PLD	Fosfolipase D
PMSF	Fluoreto de fenilmetilsulfonil
PRP	Plasma rico em plaquetas
PS	Fosfatidilserina
PO <sub>4</sub>	Grupamento fosfato
PQ	Questionário prodromal, do inglês <i>Prodromal Questionnaire</i>
PUFAs	Ácidos Graxos Poliinsaturados
rpm	Rotação por minuto
SCAN	Modo varredura
SCZ	Esquizofrenia
SIPS	Entrevista Estruturada para Sintomas Psicóticos, do inglês <i>Syndrome Intermittent Psychotic Symptoms</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPQ	Questionário de Personalidade Esquizotípica
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SSAPP	<i>Subclinical Symptoms and Prodromal Psychosis</i>
TB	Transtorno Bipolar
TIC	Cromatograma iônico total
UHR	<i>Ultra-High Risk For Psychosis</i>



## RESUMO

---

Costa AC. Marcadores periféricos de metabolismo de membrana: caracterização de indivíduos com alto risco para psicose [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Os transtornos psicóticos podem afetar até 3,5% da população geral e tendem a ser crônicos e incapacitantes. Mesmo antes de apresentar um quadro de psicose franca, indivíduos apresentam alterações comportamentais. Com base nisso, foram criados critérios para identificação de pacientes denominados de *Ultra-high risk* (UHR) para psicose. No entanto, as pesquisas demonstram que as taxas de conversão para psicose franca variam amplamente e um grande esforço tem sido realizado para tornar tais critérios mais específicos e acurados. Alterações no metabolismo de membrana e composição lipídica vêm sendo amplamente descritas em transtornos psicóticos e podem ser uma ferramenta importante para melhor caracterização desses indivíduos. As fosfolipases são responsáveis pela remodelação da membrana plasmática, um importante processo fisiológico para manutenção da fluidez e conformação dessa estrutura celular. Estudos com pacientes com esquizofrenia indicam aumento da atividade da fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), bem como reduções de fosfolípides de membrana, aumento de seus metabólitos e alteração na fluidez da membrana. A PLA<sub>2</sub> é a principal enzima responsável pelo metabolismo dos fosfolípides de membrana e trata-se de uma imensa família de enzimas divididas em três subgrupos: iPLA<sub>2</sub>, cPLA<sub>2</sub> e sPLA<sub>2</sub>. Além desta, a fosfolipase D (PLD) também está envolvida em processos biológicos de regulação da membrana plasmática. Nosso grupo de pesquisa já descreveu que a PLA<sub>2</sub> e o nível de metabólitos plasmáticos podem discriminar algumas doenças neuropsiquiátricas entre si. Em 2018 sugerimos um painel de quatro metabólitos plasmáticos – PC aa C26:0, PC aa C38:4, PC aa C34:3 e C16-OH - baseado no modelo de classificação e regressão, capaz de prever, entre indivíduos em primeiro surto psicótico, quais evoluiriam para esquizofrenia ou transtorno bipolar com acurácia de 87,1%. O principal objetivo do presente trabalho foi quantificar estes metabólitos em indivíduos UHR e verificar se o perfil é similar aos pacientes com esquizofrenia, uma vez que indivíduos UHR estariam em fase prodrômica de psicose, além de quantificar a

atividade da PLA<sub>2</sub> plaquetária e PLD leucocitária. Os metabólitos plasmáticos foram quantificados por espectrometria de massas, a atividade de PLA<sub>2</sub> por ensaio radioenzimático e a atividade de PLD por ensaio de fluorescência. Observamos aumento da atividade de iPLA<sub>2</sub>, cPLA<sub>2</sub> e PLD em indivíduos UHR vs controles saudáveis, todavia não observamos diferenças naqueles que não converteram. Esse achado negativo, apesar de ser em uma amostra pequena, não respalda a hipótese de que os metabólitos podem ser preditores da conversão da psicose. Os metabólitos plasmáticos seguiram o perfil estabelecido pelo modelo de regressão proposto em 2018, no entanto, quando avaliados individualmente, a quantificação absoluta não apresentou a mesma ordem de grandeza estabelecida previamente. Os resultados são promissores e estão em linha com a hipótese de que há um desequilíbrio no metabolismo e composição de membrana que antecede os sintomas clínicos e isto pode ser visualizado em matrizes biológicas periféricas. Espera-se que estes achados possam complementar o diagnóstico clínico, fornecendo biomarcadores objetivos e padronizados para melhor caracterizar indivíduos em alto risco para psicose.

**Palavras-chave:** Psicose. Membrana plasmática. Metabolômica. Biomarcadores. Fosfolipases. Espectrometria de massas.

# ABSTRACT

---

Costa AC. *Peripheral markers of membrane metabolism: characterization of individuals at high risk for psychosis*. 2023. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Psychotic disorders can affect up to 3.5% of the general population and tend to be chronic and disabling. Even before developing frank psychosis, individuals display behavioral changes. Based on this, criteria were created for identifying patients referred to as Ultra-high risk (UHR) for psychosis. However, research demonstrates that conversion rates to frank psychosis vary widely, and significant efforts have been made to make these criteria more specific and accurate. Alterations in membrane metabolism and lipid composition have been widely described in psychotic disorders and may be an important tool for better characterizing these individuals. Phospholipases are responsible for remodeling the plasma membrane, an essential physiological process for maintaining the fluidity and conformation of this cellular structure. Studies with schizophrenia patients indicate an increase in phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) activity, as well as reductions in membrane phospholipids, an increase in their metabolites, and alterations in membrane fluidity. PLA<sub>2</sub> is the main enzyme responsible for membrane phospholipid metabolism and is a vast family of enzymes divided into three subgroups: iPLA<sub>2</sub>, cPLA<sub>2</sub>, and sPLA<sub>2</sub>. In addition, phospholipase D (PLD) is also involved in biological processes regulating the plasma membrane. Our research group has already described that PLA<sub>2</sub> and plasma metabolite levels can discriminate among different neuropsychiatric disorders. In 2018, we suggested a panel of four plasma metabolites - PC aa C26:0, PC aa C38:4, PC aa C34:3, and C16-OH - based on the classification and regression model capable of predicting, among individuals in their first psychotic episode, which would evolve into schizophrenia or bipolar disorder with an accuracy of 87.1%. The main objective of the present work was to quantify these metabolites in UHR individuals and verify if the profile is like that of patients with schizophrenia, since UHR individuals would be in the prodromal phase of psychosis, in addition to quantifying platelet PLA<sub>2</sub> and leukocyte PLD activity. Plasma metabolites were quantified by mass spectrometry, PLA<sub>2</sub> activity by radioenzymatic assay, and PLD activity by fluorescence

assay. We observed an increase in iPLA<sub>2</sub>, cPLA<sub>2</sub>, and PLD activity in UHR individuals versus healthy controls, but we did not observe differences in those who did not convert. This negative finding, although in a small sample, does not support the hypothesis that metabolites can be predictors of psychosis conversion. Plasma metabolites followed the profile established by the regression model proposed in 2018, however, when evaluated individually, the absolute quantification did not present the same magnitude established previously. The results are promising and in line with the hypothesis that there is an imbalance in metabolism and membrane composition that precedes clinical symptoms and can be visualized in peripheral biological matrices. It is hoped that these findings can complement clinical diagnosis by providing objective and standardized biomarkers to better characterize individuals at high risk for psychosis.

**Keywords:** Psychosis. Plasmatic membrane. Metabolomics. Biomarkers. Phospholipases. Mass spectrometry.

# 1.

## INTRODUÇÃO

---

Os transtornos psicóticos são condições frequentes podendo atingir 3,5% da população geral<sup>1</sup> e representam um grande desafio para a prática psiquiátrica e saúde pública, afetando diversos aspectos do funcionamento e da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a esquizofrenia (SCZ) – transtorno psicótico mais frequente – afeta cerca de 1% da população mundial<sup>2</sup>. Quando comparados a outros transtornos psiquiátricos apresentam maior morbidade e pior prognóstico – incluindo resposta ao tratamento, risco de recorrência e prejuízo funcional<sup>3,4</sup>.

Quadros psicóticos são caracterizados por delírios, alucinações, distorção do pensamento, de percepção, linguagem e comportamento. Esses sintomas são comuns a diferentes desordens neuropsiquiátricas, dificultando a diferenciação e o diagnóstico por meio de métodos essencialmente clínicos, principalmente no início dos sintomas.

Apesar de progressos consideráveis nos últimos anos, a etiologia da SCZ ainda não foi elucidada, principalmente pela heterogeneidade tanto do início quanto da progressão da doença. É sabido que quanto antes forem identificados, diagnosticados e tratados, melhor o prognóstico clínico dos pacientes em quadros psicóticos<sup>5</sup>. Nesse contexto foram criados critérios denominados de *Ultra-high risk* (UHR - risco ultra alto) para psicose para direcionamento da investigação de estados prodrômicos da SCZ e outras psicoses, e possível intervenção precoce.

### 1.1. *Ultra-high risk* para psicose

Na década de 1990, houve um aumento do foco nos estágios iniciais dos transtornos psicóticos, incluindo o período antes do início das manifestações sintomáticas<sup>6,7</sup>. A introdução de critérios clínicos para a caracterização de indivíduos em UHR forneceu uma base para a detecção, monitoramento e tratamento precoces de indivíduos vulneráveis, com o objetivo de retardar ou prevenir o aparecimento de

sintomas psicóticos e garantir tratamento. Os critérios de definição do perfil UHR são baseados na presença de:

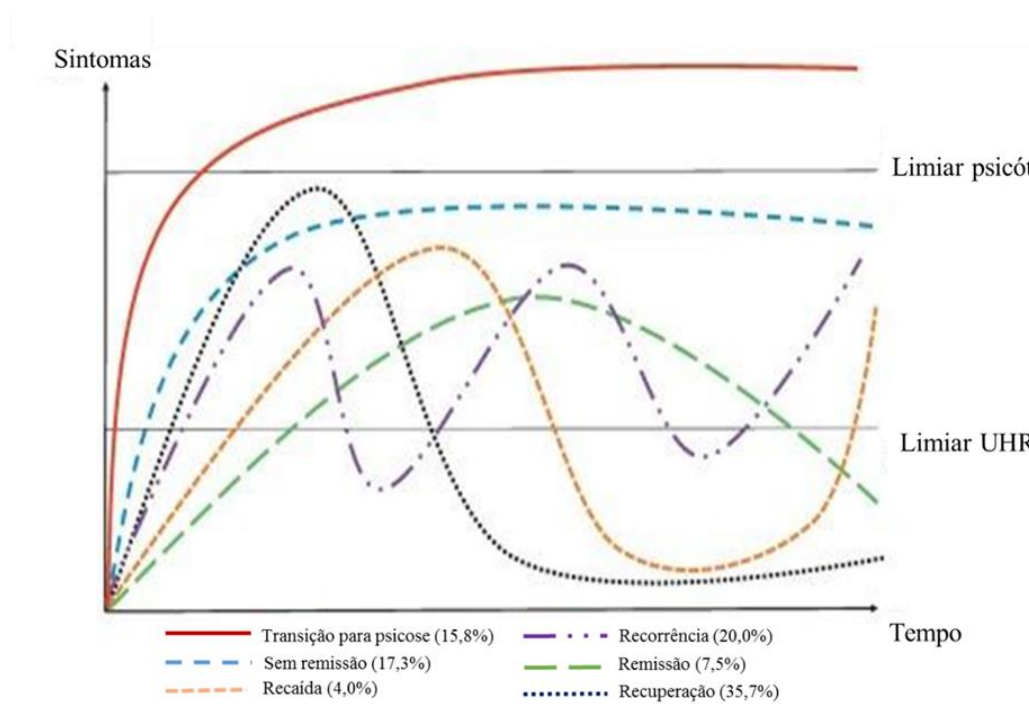
- i) sintomas positivos atenuados na faixa de gravidade prodrômica ocorridos no ano anterior - típicos de distúrbios psicóticos, mas de gravidade abaixo do limiar (*Attenuated Positive Symptoms*; APS)
- ii) sintomas psicóticos de breve duração, limitados e que remitem espontaneamente (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptom*; BLIPS)
- iii) transtorno de personalidade esquizotípica ou de um parente de primeiro grau com transtorno psicótico - alto risco genético - acompanhado por declínio funcional de mais de 30% com base na avaliação global de funcionamento (*Global Assessment of Functioning* – GAF; DSM IV) (*Genetic Risk Deterioration*; GRD)<sup>8-11</sup>.

Uma abordagem complementar concentra-se nos sintomas básicos, ou seja, alterações subjetivas na percepção, cognição e linguagem que estão conceitualmente menos relacionadas aos sintomas psicóticos e foram sugeridas para indicar um estágio de risco mais precoce do que os critérios de UHR<sup>12,13</sup>.

Indivíduos UHR apresentam um risco substancialmente maior de desenvolver um distúrbio psicótico em comparação com a população em geral<sup>8,9,12,14,15</sup>. A maioria das transições ocorre dentro de 2 a 3 anos após a avaliação inicial<sup>15,16</sup>. Em geral, estudos apontam uma taxa de conversão para psicose de 15 a 30% em um período de 2 anos de acompanhamento. Já para outros transtornos psiquiátricos, como transtornos de humor ou de ansiedade, as taxas de conversão variam de 5 a 10% em um período de 1 a 2 anos de acompanhamento<sup>17</sup>. No entanto, com uma sensibilidade de 96%, mas uma especificidade de 47%<sup>18</sup>, os critérios clínicos de UHR são mais úteis para excluir ao invés de prever a psicose<sup>19</sup>.

Cerca de dois terços dos indivíduos que atendem aos critérios de UHR não desenvolverão um distúrbio psicótico<sup>14</sup>; portanto, há críticas a estes critérios acerca da falta de precisão prognóstica, especificidade, potencial de (auto)estigmatização e tratamento medicamentoso antipsicótico não indicado em indivíduos identificados como UHR<sup>20-22</sup>. A figura 1 reúne as principais trajetórias clínicas do estado prodrômico da psicose, demonstrando a multiplicidade de desfechos possíveis.

Figura 1. Potenciais trajetórias clínicas do estado prodrômico da psicose.



Legenda: **UHR** *Ultra-high risk for psychosis*. Fonte: Polari et al.<sup>23</sup>.

Dadas as limitações destes critérios clínicos, há um esforço para melhorar a especificidade e a precisão preditiva em relação à transição para a psicose usando outros parâmetros, como perfis individuais de sintomas<sup>24,25</sup> e variáveis demográficas<sup>26</sup> ou cognitivas<sup>17</sup>. Além dos sinais e sintomas clínicos, os distúrbios psicóticos estão associados a alterações estruturais e funcionais do cérebro<sup>27</sup> bem como de vias neuroquímicas<sup>28-31</sup>. Assim, tem-se procurado características moleculares mensuráveis que auxiliem na elucidação da fisiopatologia da SCZ e melhorem a especificidade na identificação de indivíduos em UHR. Um biomarcador de traço pode ser útil para identificar indivíduos com maior vulnerabilidade para desenvolver transtornos mentais, enquanto um biomarcador de estado pode identificar indivíduos em risco iminente de desenvolver transtornos mentais<sup>32</sup>. Com isso, retoma-se a evidência de que o estado UHR reflete mais do que um marcador de risco para psicose, sendo inconclusiva a busca de biomarcadores às quais estão sujeitas as trajetórias clínicas do estado dos indivíduos. Desde então, buscamos investigar no traço UHR, um marcador mais criterioso independentemente do desfecho, diante de mecanismos e fatores etiológicos envolvidos no início da psicose. Desta forma abrem-se oportunidades de intervenções preventivas, uma vez que é conhecido o traço UHR.

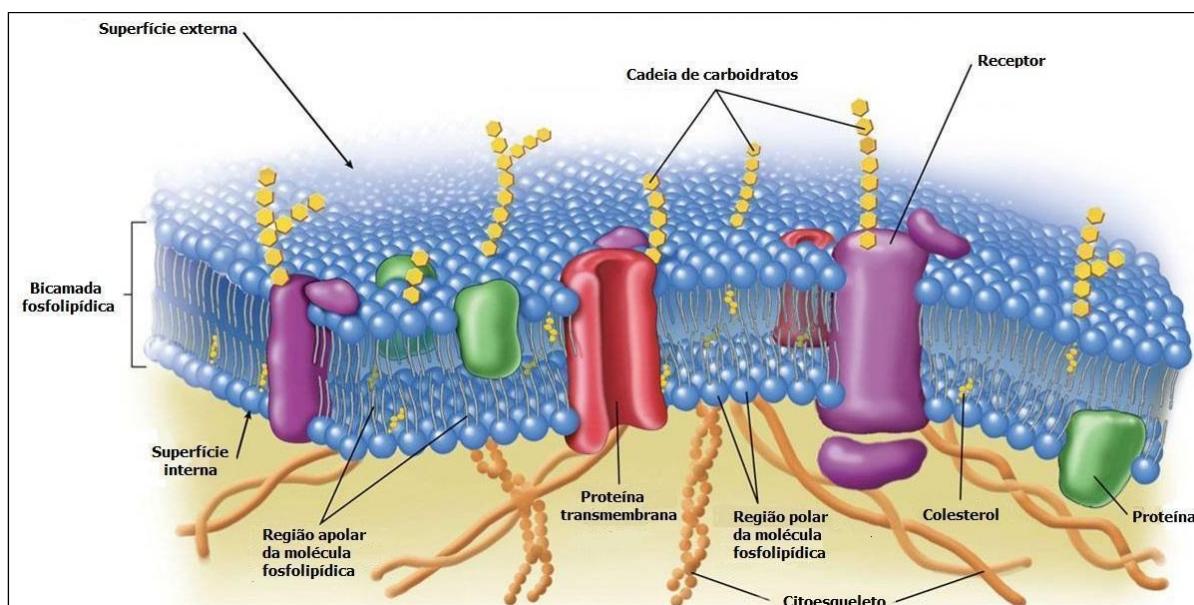
Alguns avanços já foram descritos acerca da associação de marcadores biológicos e o risco para psicose. Estudos de genômica e proteômica já descreveram genes e proteínas que diferem entre indivíduos com SCZ e controles saudáveis, tanto em tecido cerebral, quanto periférico<sup>33-40</sup>. Os estudos na busca de biomarcadores na população com risco aumentado para psicose ainda é incipiente, no entanto, nosso grupo de pesquisa já demonstrou um aumento do perfil inflamatório<sup>41</sup> e diminuição dos canabinoides plasmáticos<sup>42</sup> nesta população.

## 1.2. Metabolismo de membrana

A membrana plasmática é uma estrutura complexa e dinâmica que consiste em uma bicamada fosfolipídica composta por uma cabeça polar hidrofílica (grupo de ácido fosfórico) e uma cauda apolar hidrofóbica (cadeia de carbonos saturados ou insaturados de comprimento variável). Os metabólitos estruturais mais abundantes na membrana são os glicerofosfolípides: fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), fosfatidilinositol (PI) e ácido fosfatídico (PA)<sup>43</sup>. A partir dos glicerofosfolípides, uma gama de mediadores lipídicos é liberada: eicosanoides, lisofosfolípides, fatores de ativação de plaquetas ou diacilglicerídeos; que exercem diversos efeitos nas atividades celulares incluindo homeostase, resposta imune, estresse oxidativo e neuroinflamação<sup>44-48</sup>. No entanto, a bicamada lipídica não é composta exclusivamente de glicerofosfolípides, havendo também a presença de esfingolípides, acilcarnitinas, colesterol e proteínas que estão ancoradas de diferentes maneiras nesta matriz anfifílica<sup>49,50</sup> (Figura 2).



Figura 2. Representação da membrana plasmática



Fonte: Adaptado de <http://www.proprofs.com/quiz-school/story.php?title=anatomy-physiology-chapter-3>

Os glicerofosfolípidos e moléculas afins compreendem 60% da porção não aquosa do cérebro e são uma proporção até maior dos dendritos e sinapses. São os maiores constituintes das membranas de células neuronais e gliais, das membranas de vesículas sinápticas, do retículo endoplasmático nuclear, das membranas das mitocôndrias e do complexo golgiense. As proporções relativas destes componentes variam dependendo do tipo de células e do tipo de membrana<sup>43,51</sup>. As classes de lípidos contribuem diferencialmente ao conjunto da bicamada e às exigências estruturais das membranas biológicas<sup>43</sup>. As classes de lípidos também diferem na sua capacidade de interagir com proteínas incorporadas na membrana. A associação de proteínas com a superfície da membrana intracelular é essencial para uma ampla variedade de funções celulares.

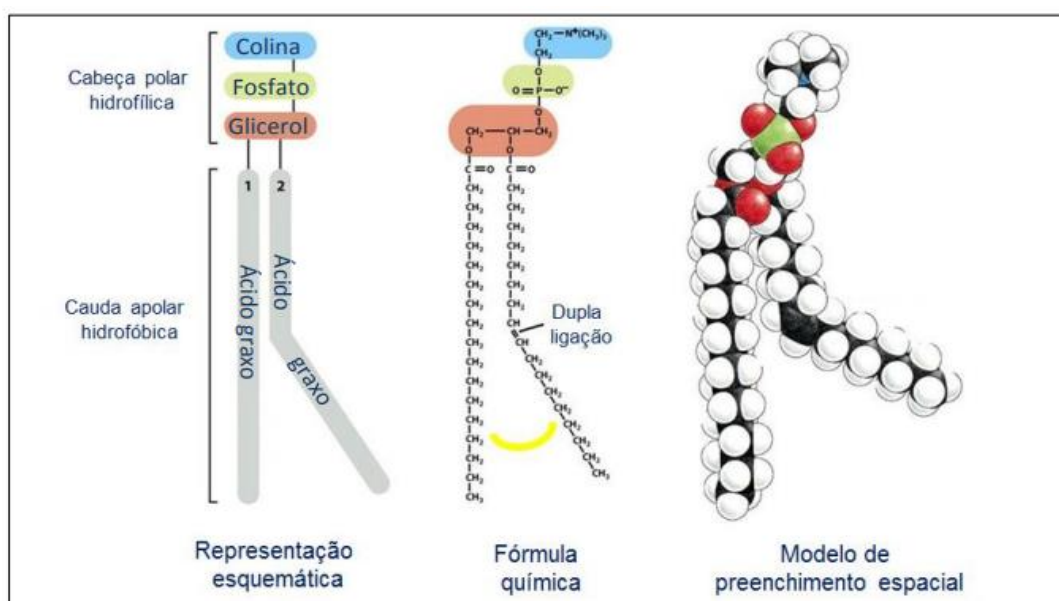
A fluidez das membranas celulares, bem como seu metabolismo, deve ser regulada com precisão e são dependentes da sua composição, temperatura e remodelação. Uma parte dos processos bioquímicos ocorre na região de membrana, fazendo desta região um importante alvo de estudos. O remodelamento constante da membrana é crucial para a manutenção da homeostase celular<sup>52</sup> e envolve os sistemas enzimáticos das aciltransferases, transacilases e fosfolipases, especialmente a fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) e D (PLD).

Os lipídios desempenham um papel essencial na função neuronal e na plasticidade cerebral. A composição lipídica do cérebro influencia substancialmente a percepção, o humor e o comportamento<sup>53</sup>. Um grande número de lipídios pode ser encontrado na membrana plasmática regulando sua função. Além disso, também podem determinar a localização e função das proteínas de membrana, regular a taxa de transferência sináptica, influenciar os processos de exo e endocitose, trabalhar como segundos mensageiros e estão diretamente envolvidos na sinalização celular<sup>54-56</sup>.

### 1.2.1 Glicerofosfolípides

Os glicerofosfolípides contêm uma molécula de glicerol como componente básico e a este estão esterificados um grupo fosfato ( $\text{PO}_4$ ) na posição sn-3 e dois ácidos graxos (AG) nos dois carbonos remanescentes. Na posição sn-1, geralmente encontra-se um AG saturado e na sn-2 um AG insaturado. O grupo fosfato pode ser esterificado com colina, serina, etanolamina ou inositol, dando origem a diferentes fosfolípides. O glicerol e o  $\text{PO}_4$  ligado a uma base (etanolamina, colina, serina ou inositol), formam a cabeça polar (hidrofílica), e os ácidos graxos esterificados formam a cauda apolar (hidrofóbica) dos fosfolípides (Figura 3).

**Figura 3.** Representação de uma fosfatidilcolina



Fonte: Adaptado de <http://www.datuopinion.com/fosfatidilcolina>

Essa característica anfifílica dos fosfolípides é que os induz a permanecerem juntos formando uma bicamada, com a porção hidrofóbica voltada para o interior da membrana e a porção hidrofílica para a camada externa<sup>57,58</sup>. A nomenclatura dos fosfolípides é dada de acordo com o número de carbonos da cadeia longa e a quantidade de duplas ligações da molécula. O tipo de ligação que ocorre entre o PO<sub>4</sub> e o grupo polar esterificado ao carbono sn-3 também é mostrado logo após a sigla do fosfolípide. Por exemplo, a fosfatidilcolina (PC) com ligação diacil com uma cadeia de 24 carbonos e 4 insaturações é abreviada como PC aa C24:4.

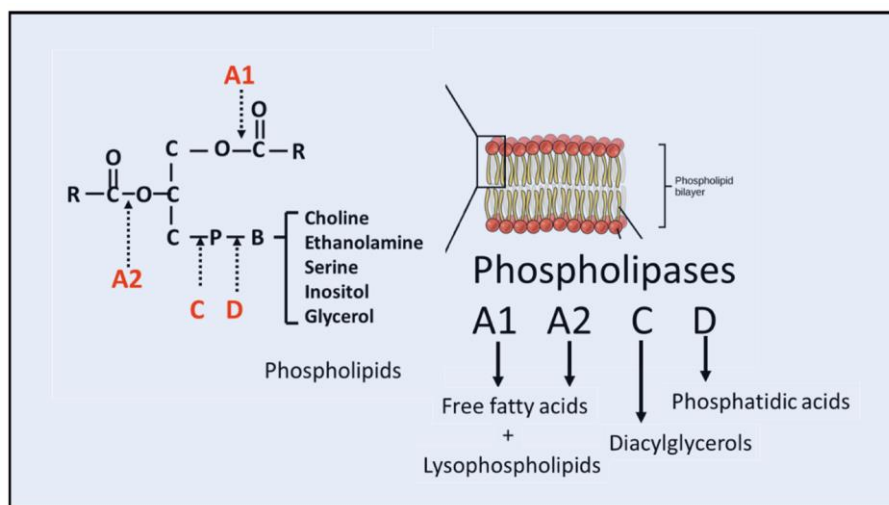
As PCs são componentes essenciais das membranas celulares e representam cerca de 95% do conjunto total de glicerofosfolípides<sup>59</sup>. Elas têm em comum a estrutura, com cadeias hidrofóbicas que variam em comprimento e grau de saturação, podendo essas características afetar a fluidez da membrana<sup>44</sup>. A partir dos fosfolípides, mediadores lipídicos são liberados, como eicosanoides, lisofosfolípides, fatores de ativação de plaquetas ou diacilglicerídeos, que exercem diversos efeitos nas atividades funcionais celulares incluindo homeostase celular, resposta imune, estresse oxidativo e neuroinflamação<sup>60</sup>.

Os AGs presentes nos fosfolípides podem ser de diferentes tipos dependendo do tamanho da cadeia de carbono, do número de duplas ligações, da posição dessas duplas ligações e da configuração dessas duplas ligações (*cis* ou *trans*). O grau de insaturação dessas moléculas determina o arranjo espacial bem como a fluidez da membrana<sup>61</sup>. De uma maneira geral, AGs com maior número de duplas ligações (insaturados) conferem aos fosfolípides propriedades de angulação, maior flexibilidade e mobilidade<sup>62,63</sup>, conectividade e liberação de neurotransmissores<sup>45</sup>. Porém, um excesso de AG com alto grau de insaturação também pode prejudicar o perfeito funcionamento desta.

O conteúdo específico dos AGs essenciais na membrana pode modificar o funcionamento neuronal e produzir efeitos clínicos por meio de dois mecanismos: (1) mudanças no conteúdo desses AGs alteram o microambiente das membranas e, conseqüentemente, a estrutura e função de receptores, canais iônicos e enzimas; (2) os AGs essenciais contribuem para a regulação celular por atuar como uma fonte de precursores de segundos mensageiros na transdução de sinais intra e intercelulares, o que aumenta sua relevância para a neurotransmissão<sup>57,64</sup>.

A síntese dos fosfolípides se dá a partir da ligação dos AGs às moléculas de carbono do glicerol, pela ação dos sistemas enzimáticos da aciltransferase e da transacilase que, juntamente com as fosfolipases, são responsáveis pela remodelação dos fosfolípides. Os fosfolípides de membrana são substratos das fosfolipases A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, C e D, enzimas produtoras de pequenas moléculas que atuam como mediadores em importantes funções no metabolismo celular (Figura 4). Neste trabalho avaliamos as atividades das fosfolipases A<sub>2</sub> e D.

**Figura 4.** Sítios de ação das fosfolipases



Fonte: Khan & Hariprasad<sup>65</sup>.

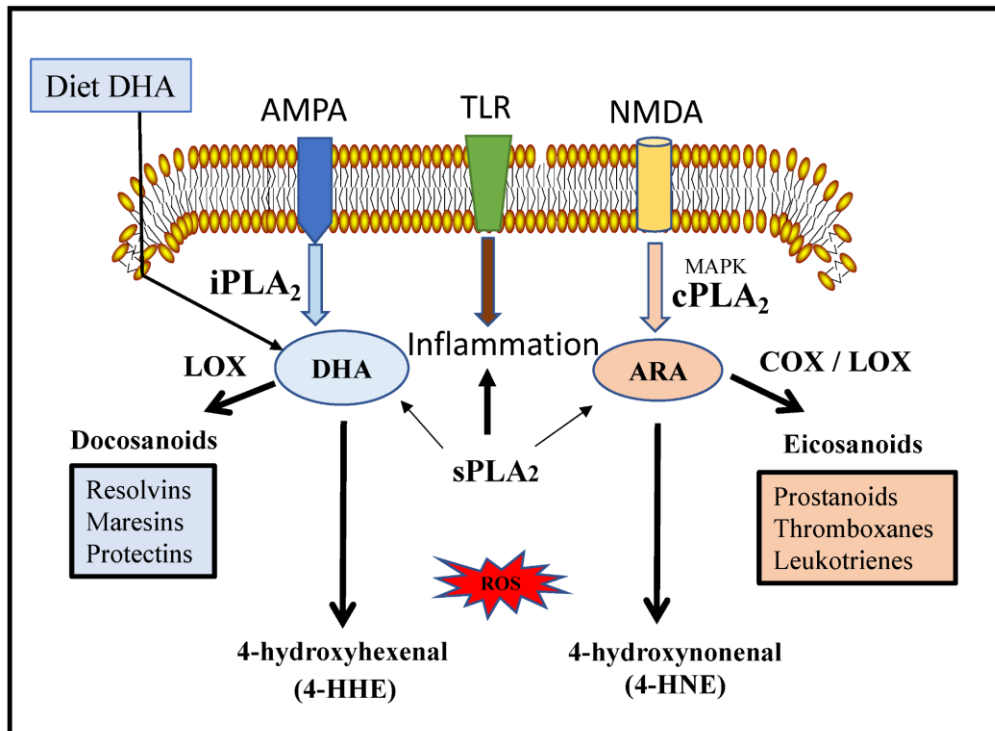
### 1.2.1.1 Fosfolipase A<sub>2</sub>

Fosfolipases A<sub>2</sub> são compostas por um grupo de superfamílias - mais de 50 subtipos - com base em sua dependência de cálcio e localização celular. Essas enzimas não apenas desempenham um papel importante na remodelação da estrutura da membrana celular e na homeostase, mas também participam de diferentes aspectos do metabolismo celular por meio de vias de sinalização específicas<sup>66,67</sup>. Ao longo dos anos, um interesse substancial se concentrou nas PLA<sub>2</sub> porque os grupos acil na posição sn-2 dos glicerofosfolípidos são amplamente poliinsaturados e servem como substratos para oxigenases que formam eicosanoides e docosanoides, mediadores lipídicos que desempenham papéis importantes na regulação das funções imunes celulares e na resposta inflamatória.

Os fosfolípides no sistema nervoso central (SNC) são ricos em ácido araquidônico (ARA, 20:4n-6) e ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3). Esses ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) são liberados dos fosfolípides por meio da atividade de três tipos principais de PLA<sub>2</sub>: a cPLA<sub>2</sub> citosólica dependente de cálcio, a iPLA<sub>2</sub> independente de cálcio e a sPLA<sub>2</sub> secretora dependente de cálcio. Cada tipo de PLA<sub>2</sub> possui estruturas moleculares específicas, modos de ação e dependendo do tipo celular, possuem diferentes requerimentos de cálcio e associação com diferentes vias de sinalização mediadas por receptores<sup>68</sup>.

Junto com as descobertas de diferentes subtipos de PLA<sub>2</sub>, os estudos sobre suas funções biológicas avançaram graças ao desenvolvimento de inibidores específicos<sup>69</sup>. No entanto, apesar de abundantes estudos ligando PLA<sub>2</sub>s a células imunes e doenças inflamatórias no sistema periférico, estudos sobre PLA<sub>2</sub> específicas no SNC são relativamente limitados devido à composição complexa de diferentes tipos de células em diferentes regiões do cérebro. O que sabemos é que cada grupo desempenha funções diferentes: iPLA<sub>2</sub> afeta a maturação cerebral, desenvolvimento cortical, remodelação sináptica, funções do receptor de glutamato, potenciação e depressão de longo prazo, plasticidade neuronal e processos neurodegenerativos; a cPLA<sub>2</sub> participa da transdução de sinal, neurodegeneração, liberação de neurotransmissores, aprendizado e memória, enquanto a sPLA<sub>2</sub> está envolvida em processos inflamatórios<sup>67,70-74</sup>

Figura 5. Sítio de ação dos 3 principais subtipos de PLA<sub>2</sub> e seus produtos



Legenda: **iPLA<sub>2</sub>** fosfolipase A<sub>2</sub> independente de cálcio; **cPLA<sub>2</sub>** fosfolipase A<sub>2</sub> citosólica dependente de cálcio; **sPLA<sub>2</sub>** fosfolipase A<sub>2</sub> secretora dependente de cálcio; **DHA** ácido docosahexaenóico; **ARA** ácido araquidônico; **COX** ciclooxigenase; **LOX** lipoxigenase; **AMPA** receptor amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropionato; **TLR** receptores Toll-like; **NMDA** receptor N-metil D-Aspartato; ROS espécies reativas de oxigênio. Fonte: Sun *et al.*<sup>75</sup>

As fosfolipases citosólicas A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) são enzimas intracelulares com 749 aminoácidos e peso molecular em torno de 85 kDa. A família cPLA<sub>2</sub> é composta por seis isoformas, cPLA<sub>2</sub>α, -β, -γ, -δ, -ε e -ζ<sup>66</sup>, nas quais são caracterizadas pela presença de um domínio C2 altamente conservado para ligação de Ca<sup>2+</sup><sup>74</sup>. O domínio catalítico também contém vários resíduos de serina (Ser505, 515 e 727) que são suscetíveis à fosforilação por várias proteínas quinases, incluindo as proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs), proteína quinase II dependente de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina (CAMKII) e mitógeno quinases de interação com proteínas ativadas (MNK1)<sup>76</sup>.

Evidências substanciais indicaram que a cPLA<sub>2</sub> tem como alvo preferencial a fosfatidilcolina (PC) e libera ácido araquidônico (ARA) e lisofosfatidilcolina (LPC)<sup>77</sup>. O ARA é um substrato chave das ciclooxigenases (COX), lipoxigenases (LOX) e citocromo P450 e, dependendo do tipo celular, essas reações resultam na síntese de produtos oxigenados como prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos (Figura 5). Com

exceção da lipoxina, esses mediadores lipídicos são conhecidos por mediar respostas inflamatórias através da atuação em receptores de uma maneira específica da célula.

As iPLA<sub>2</sub> pertencem ao grupo das fosfolipases A<sub>2</sub> independentes de cálcio. Atualmente, seis subgrupos de iPLA<sub>2</sub> foram identificados: GVIA (iPLA<sub>2</sub>β; PNPLA9), GVIB (iPLA<sub>2</sub>γ; PNPLA8), GVIC (iPLA<sub>2</sub>δ; PNPLA6), GVID (iPLA<sub>2</sub>ε; PNPLA3), GVIE (iPLA<sub>2</sub>ζ; PNPLA2) e GVIF (iPLA<sub>2</sub>η; PNPLA4)<sup>78</sup>. Os pesos moleculares desses subgrupos de iPLA<sub>2</sub> variam de 84 a 91 kDa, dependendo da localização celular<sup>67,79</sup>. Esta enzima está amplamente presente nos órgãos periféricos, bem como no SNC e, portanto, é considerada a fosfolipase mais proeminente, desempenhando um papel de manutenção da homeostase da membrana. Além disso, iPLA<sub>2</sub> também desempenha um papel na proliferação celular, morte celular e transdução de sinal e, portanto, tem impacto em doenças como câncer, anormalidades cardiovasculares, glaucoma, periodontite e doenças neurodegenerativas<sup>78,80</sup>. Nos últimos anos, a deficiência de iPLA<sub>2</sub>β foi relatada por elevar a peroxidação lipídica mitocondrial, resultando em disfunção mitocondrial<sup>81</sup>. A mutação desta PLA<sub>2</sub> também resulta na redução do potencial mitocondrial, levando à atenuação da captação de cálcio e da capacidade de retenção de cálcio nas mitocôndrias<sup>82</sup>.

Estudos sobre iPLA<sub>2</sub> indicam que esta é a principal fosfolipase responsável pela liberação de DHA dos glicerofosfolipídios<sup>83-86</sup>. Os camundongos iPLA<sub>2</sub>β *knock-out* mostram neuropatologia mínima durante o nascimento, mas com o aumento da idade, há evidências de distúrbios motores, perda de neurônios cerebelares e acúmulo de α-sinucleína estriatal. Além disso, os camundongos iPLA<sub>2</sub>β *knock-out* envelhecidos também exibem ativações de micróglia e astrócitos e aumento na produção de fator de necrose tumoral α (TNFα) e iNOS, sugerindo o papel desta PLA<sub>2</sub> na mediação de eventos oxidativos e inflamatórios com o avanço da idade<sup>83</sup>.

sPLA<sub>2</sub>s são enzimas de pequeno peso molecular (20-40 kDa) presentes em diferentes órgãos de mamíferos, incluindo o SNC. Este grupo de enzimas é induzido transcricionalmente em células sob desafio por toxinas e citocinas pró-inflamatórias e sob condições infecciosas. Após a transcrição, a sPLA<sub>2</sub> ativa é subsequentemente secretada e, portanto, pode interagir com outras células no meio extracelular. Nestas condições, sPLA<sub>2</sub> são frequentemente induzidas em conjunto com a proteína C reativa e servem como marcadores de inflamação<sup>87</sup>. Estudos identificaram mais de 10

isoformas de sPLA<sub>2</sub>, por exemplo, IB, IIA, IIC, IID, IIE, IIF, III, V, X e XIIA, que são distribuídas entre diferentes tipos de células e órgãos do corpo<sup>65</sup>. No meio extracelular, sPLA<sub>2</sub>s requerem altos níveis de cálcio para ativação<sup>88</sup>. Embora sPLA<sub>2</sub>s não pareçam ter muita especificidade de substrato, sua capacidade de liberar ARA pode contribuir para o pool de mediadores lipídicos inflamatórios semelhantes aos produzidos por cPLA<sub>2</sub><sup>89</sup>.

Os primeiros estudos identificaram proteínas e fosfolipases (A<sub>2</sub>, C e D) em vesículas bioativas (exossomos) secretadas pelas células. A liberação dessas vesículas oferece a possibilidade de mediar mecanismos de sinalização intercelular<sup>90</sup>. A sPLA<sub>2</sub> e seus produtos são identificados nas vesículas extracelulares secretadas pelos astrócitos<sup>91</sup>. Espera-se que essas vesículas no meio extracelular possam interagir e alterar funções de outras células, incluindo neurônios. Em astrócitos ativados por beta amiloide (A $\beta$ ) citotóxico, a liberação de sPLA<sub>2</sub> foi observada juntamente com a ativação de sinais de cálcio e o tratamento com ácido aristolóquico (inibidor de sPLA<sub>2</sub>) poderia neutralizar a neurotoxicidade induzida por A $\beta$ <sup>92</sup>.

O aumento da atividade da PLA<sub>2</sub> foi relatado no cérebro e nas células sanguíneas de pacientes com esquizofrenia, sugerindo uma degradação acelerada dos fosfolípides da membrana nesta patologia<sup>93,94</sup>. Esta suposição é apoiada pelos achados de diminuição de fosfomonoésteres (precursores de fosfolípides de membrana)<sup>95</sup> e aumento de fosfodiésteres (produtos de degradação de fosfolípides de membrana) no cérebro e sangue de pacientes com esquizofrenia<sup>57,95-99</sup>. Além disso, a maioria desses lipídios é composta por classes de diacil enriquecidas com PUFAs, nos quais predominam as espécies moleculares ômega-3 e ômega-6<sup>100,101</sup>. Os PUFAs demonstraram ter propriedades neuroprotetoras, especialmente na modificação da membrana sináptica. De fato, eles modulam a sinalização das células cerebrais, incluindo a regulação das monoaminas, e estão envolvidos na modificação das propriedades dos receptores ou na ativação da transdução de sinal pelos receptores, o que pode explicar seu papel no aparecimento de algumas doenças psiquiátricas<sup>102</sup>. O desequilíbrio dos principais PUFAs – ARA e DHA – pode ser consequência do aumento da atividade da PLA<sub>2</sub>.



### 1.2.1.2 Fosfolipase D

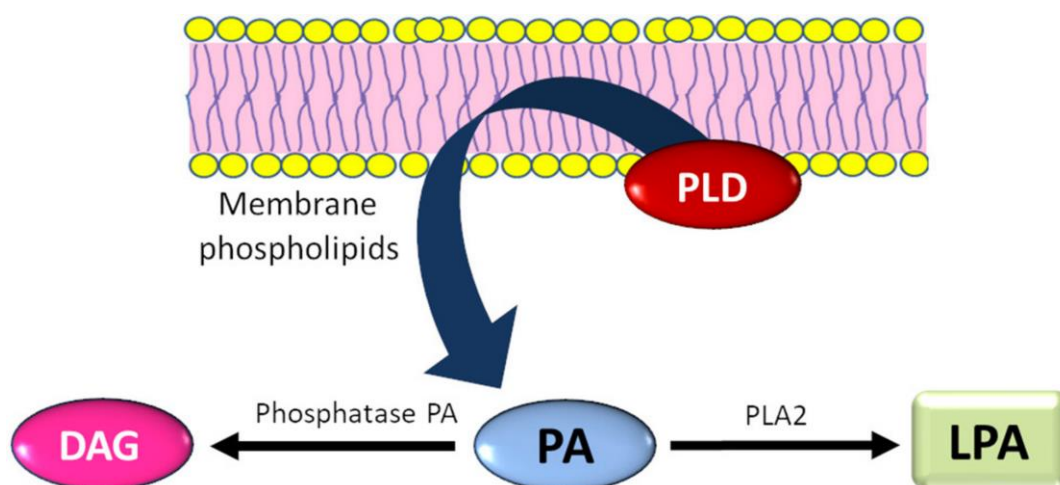
A fosfolipase D (PLD) cliva a fosfatidilcolina em ácido fosfatídico/colina via fosfodiesterase, que regula uma notável gama de processos fisiológicos<sup>103</sup>. O ácido fosfatídico (PA) é uma molécula chave nas vias metabólicas para síntese e degradação de fosfolípidos. A regulação da PLD nas células se enquadra em duas categorias de sinalização<sup>104</sup>:

- i) via fatores de crescimento/mitógenos, como fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), insulina e soro que implicam em tirosina quinases;
- ii) via pequenas proteínas GTPases, Fatores de ribosilação de ADP (Arf) e Rho, uma família de pequenas proteínas G sinalizadoras.

Os estímulos que regulam a atividade de PLD indicam a importância do PA na transdução do sinal. Os ativadores conhecidos de PLD deram origem a hipóteses que incluem papéis na sinalização hormonal básica (PKC), tráfego de vesículas (Arf), rearranjos citoesqueléticos (Rho) e exocitose (Arf e Rho)<sup>105,106</sup>.

Hormônios, fatores de crescimento, neurotransmissores e outros estímulos celulares regulam a geração de PA por PLD. Acredita-se que o ácido fosfatídico atue como segundo mensageiro através da interação direta com diferentes alvos moleculares<sup>105,106</sup>. Além disso, o PA é um precursor para a formação de diacilglicerol (DAG) e ácido lisofosfatídico (LPA). O DAG pode atuar como um segundo mensageiro para regular a atividade das isoenzimas da proteína quinase C (PKC) (Figura 6).

Figura 6. Sítios de ação da fosfolipase D e seus produtos



Legenda: **PLD** Fosfolipase D; **PC** fosfatidilcolina; **PA** ácido fosfatídico. Fonte: Exton, 2000<sup>107</sup>.

A evidência de produção prolongada de DAG via atividade de PLD é clara e a regulação a jusante é provável. Esta via oferece um mecanismo de regulação por DAG que é independente de  $\text{Ca}^{2+}$  e seletivo para um espectro de isoenzimas de PKC diferentes daquelas ativadas pela ação da fosfolipase C. Assim, a produção de PA e produtos subsequentes, DAG ou LPA, podem afetar profundamente a curvatura e estabilidade das membranas envolvidas<sup>108</sup>. No entanto, a evidência para esses eventos ainda é controversa.

O desequilíbrio da atividade da PLD no cérebro pode afetar a fluidez da membrana, excitose, endocitose e crescimento de neuritos, funções importantes na transmissão sináptica<sup>109,110</sup>. Além disso, já foi demonstrado que a PLD pode atuar como segundo mensageiro para neurotransmissão dopaminérgica, serotoninérgica e glutamatérgica<sup>111-113</sup>. Alterações na expressão e na atividade de PLD já foram descritas em diabetes<sup>114</sup>, câncer<sup>104,115</sup>, doença de Alzheimer<sup>116-119</sup> e esclerose múltipla<sup>120</sup>. Até onde sabemos, não há nenhum estudo que descreva a atividade dessa enzima em indivíduos de alto risco para psicose (UHR), primeiro episódio de psicose (FEP) e esquizofrenia crônica (SCZ). No presente estudo, abordamos de forma exploratória o papel da PLD nos indivíduos UHR para verificar se há alterações que antecedem os sintomas clínicos que possam ser utilizadas como biomarcadores de estado da psicose.

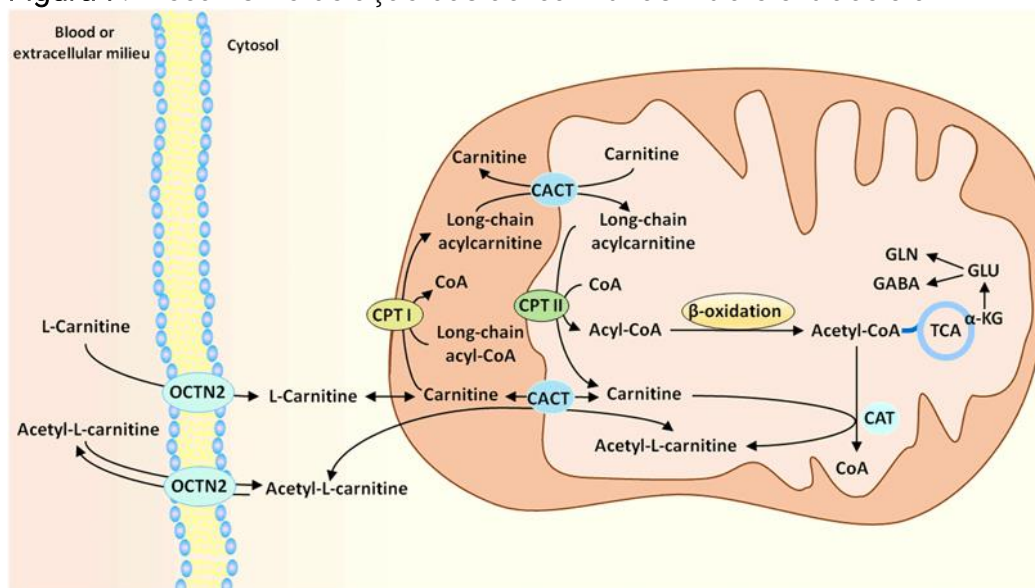
### 1.2.2 Acilcarnitinas

A carnitina está presente nas células de mamíferos na forma de carnitina livre e acilcarnitinas (ACs). As ACs são compostos endógenos presentes na maioria dos tecidos humanos e suas principais funções fisiológicas são: o transporte de AG de cadeia longa até a mitocôndria para  $\beta$ -oxidação com posterior formação de acetilcoA; e esterificação de metabólitos potencialmente tóxicos<sup>46,47</sup>. Dados recentes indicam novas funções multifatoriais para ACs em neuroproteção, melhoria da função energética mitocondrial, atividade antioxidante, estabilização das membranas, modulação de proteínas e aumento da neurotransmissão colinérgica<sup>121-125</sup>.

A carnitina e ACs são encontradas em menores concentrações em cérebro quando comparadas a tecidos periféricos<sup>123,126</sup>. Os neurônios de um adulto contém cerca de 80% de carnitina livre, 10-15% de AC de cadeia curta e menos de 10% de AC de cadeia longa<sup>127</sup>. A carnitina acumula-se nos neurônios do córtex cerebral dando origem às acilcarnitinas já que as enzimas necessárias para a síntese destes metabólitos estão presentes no tecido cerebral<sup>128-130</sup>.

A carnitina também pode ser transportada para o cérebro através da Barreira Hematoencefálica (BHE) por meio de dois transportadores: OCTN2 - *Organic Cation Transporter 2* - um transportador dependente de  $\text{Na}^+$ , presente em células endoteliais cerebrais<sup>131</sup>; e ATB, um transportador de aminoácido expresso no hipocampo<sup>132,133</sup> (Figura 7). O déficit de ACs no cérebro pode ter efeitos deletérios no SNC. Estruturalmente, astrócitos e mitocôndrias são expandidas em células nervosas sob privação de ACs<sup>134</sup>. Além disso, elas são absorvidas pelas células neuronais em condições de perturbações metabólicas, como visto em muitas desordens neuropsiquiátricas, podendo exacerbar a deficiência de carnitina<sup>46</sup>.

Figura 7. Mecanismo de ação das acilcarnitinas intra e extracelular



Fonte: Ferreira *et al.*<sup>135</sup>

A capacidade de esterificar e transportar metabólitos em todo o organismo distingue as ACs como um metabólito único, sugerindo que o perfil de ACs pode ser um indicador bastante útil de alterações metabólicas, em particular em estados de doença. Além disso, os analitos desta classe apresentam uma ampla gama de estruturas que são diferentes química e metabolicamente. Por exemplo, ACs com cadeias de carbono pequenas são solúveis em água e facilmente transportáveis, podendo ser utilizadas para carregar moléculas a uma variedade de localizações. No entanto, uma AC de cadeia longa necessita de um transportador para atravessar a membrana plasmática e, por conseguinte, tem sua ação mais restrita<sup>46</sup>.

A glicose é reconhecida como fonte primária de energia para o cérebro adulto sob condições normais. No entanto, demonstrou-se que os AGs também podem ser utilizados pelo cérebro para produção de energia<sup>136</sup>. Os AGs tornam-se substratos para o cérebro em condições metabolicamente comprometidas, tais como jejum ou inanição. Ou seja, as funções das ACs no metabolismo de AGs são importantes no metabolismo cerebral, principalmente em situações de perturbações metabólicas características das doenças neuropsiquiátricas. A avaliação do perfil de acilcarnitinas em indivíduos UHR se deu de forma exploratória para verificar se existe alguma alteração nesta população que pudesse ser utilizada como parte de um painel de biomarcadores de traço da psicose.

### 1.3. Metabolômica na busca de biomarcadores

Dado o avanço tecnológico, atualmente é possível identificar e quantificar moléculas relevantes para os mecanismos fisiopatológicos de diversas doenças com mais precisão e especificidade. Biomarcadores podem ser determinados em diversos níveis celulares, como genes, RNAs, proteínas e metabólitos.

Metabolômica, que inclui o subcampo lipidômica, é o campo da ciência que busca compreender o metaboloma humano. São definidos como metabólitos os produtos intermediários ou finais dos processos celulares de um organismo. Dentro do contexto da metabolômica, um metabólito é geralmente definido como qualquer molécula menor que 1 kDa<sup>137-140</sup>.

Enquanto dados de expressão gênica e análises proteômicas fornecem parte das informações dos eventos que ocorrem na célula ou organismo, os metabólitos podem fornecer um panorama geral sobre o estado fisiológico ou patológico, visto que consiste num conjunto diversificado de biomoléculas que são produtos da transcrição, tradução e ação de proteínas<sup>141,142</sup>, integrando as influências genéticas e ambientais em todas essas etapas.

A metabolômica está ganhando notoriedade no estudo de doenças neuropsiquiátricas<sup>141,142</sup> pelo seu potencial de diferenciar indivíduos saudáveis de pacientes. Nos últimos anos diversos estudos têm se voltado para a identificação e quantificação de biomarcadores lipídicos. Esses estudos trouxeram à luz uma linha de pesquisa já difundida pelo nosso grupo e outros grupos importantes no cenário científico, que trata-se de alterações no metabolismo dos fosfolípidos de membrana nos transtornos psiquiátricos<sup>57,93,143-148</sup>.

Métodos como a microdiálise cerebral, utilizada para perfundir áreas cerebrais e obter um perfil metabólico localizado, assim como a coleta de líquido, já foram descritos<sup>149,150</sup>. No entanto, ambos são procedimentos invasivos. Estudos com neuroimagem funcional, um método não invasivo no qual é possível verificar *in vivo* o cérebro de pacientes acometidos com qualquer doença, tem possibilitado algum avanço na compreensão do comportamento dos metabólitos em pacientes com SCZ<sup>151</sup>, doença de Alzheimer<sup>152</sup>, transtorno bipolar<sup>153,154</sup>, depressão<sup>155,156</sup>, esclerose lateral amiotrófica e doença de Parkinson<sup>157</sup>. Agora é importante saber se estes

metabólitos se comportam do mesmo modo em matrizes periféricas para que sua determinação seja mais acessível.

Alguns estudos propõem o plasma como uma boa matriz biológica para o estudo da metabolômica com resultados satisfatórios<sup>158,159</sup>. O plasma é um fluido alternativo a estas matrizes por ser facilmente obtido e interagir com todos os tecidos, proporcionam uma integração entre o SNC e periférico. É importante ressaltar a facilidade e conveniência na obtenção do plasma, características importantes de uma matriz biológica na busca por candidatos a biomarcadores.

Um bom exemplo é um estudo publicado recentemente para o qual foi injetado o peptídeo  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) intracerebroventricular em ratos e feita a dosagem deste peptídeo em plasma, sendo encontradas quantidades equivalentes às injetadas<sup>160</sup>. Nesta área, potenciais biomarcadores metabólicos podem ser mensurados em diferentes matrizes biológicas, como líquor, sangue, urina ou saliva<sup>161-163</sup> e podem ser indicadores de traços (ou marcadores de risco), estado ou progressão da doença.

### 1.3.1. Metabolômica nas psicoses

A esquizofrenia (SCZ) é um transtorno psiquiátrico complexo que afeta cerca de 1% da população mundial. Psicoses, incluindo a SCZ, são caracterizadas por distorções do pensamento, percepção, emoções, linguagem e comportamento. Experiências psicóticas comuns incluem alucinações e delírios (OMS, 2016).

A hipótese dopaminérgica é baseada no fato de que fármacos antagonistas dopaminérgicos têm um efeito antipsicótico. Desta forma, supõe-se que um aumento de dopamina na fenda sináptica esteja envolvido na fisiopatologia da SCZ, sendo responsável pelos sintomas positivos característicos da doença<sup>164,165</sup>. Porém, uma série de evidências sugere que as anormalidades do sistema dopaminérgico não são uma consequência de um problema primário nos neurônios dopaminérgicos, mas uma alteração nas vias neuronais que controlam o fluxo de dopamina<sup>166</sup>. Além disso, muitos pesquisadores têm se interessado pelos sistemas que regulam ou modulam o tônus dopaminérgico, como o sistema glutamatérgico. A hipótese do envolvimento do sistema glutamatérgico na fisiopatologia da SCZ surgiu da observação que pacientes com a doença apresentavam diminuição de glutamato no líquor<sup>167</sup>. Embora esse

achado não tenha sido consistentemente reproduzido<sup>168</sup>, ele originou uma teoria sugerindo déficit de glutamato na esquizofrenia e impulsionou inúmeros estudos na área.

Sabendo-se que o metabolismo lipídico tem um papel crucial no crescimento neuronal e sináptico e remodelação neuronal, é plausível que alterações nesse sistema causem falha no neurodesenvolvimento normal na SCZ. Há também evidências de que a SCZ está associada a alterações nos fosfolípides que compõem a membrana: aumento de fosfatidilserina e diminuição de fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina em cérebros *post-mortem*<sup>97,169</sup>. Essas alterações também foram encontradas *in vivo* por exames de neuroimagem<sup>170</sup>.

Teorias recentes sobre alterações na SCZ têm focado em anormalidades no metabolismo de fosfolípides, particularmente um aumento da atividade das enzimas PLA<sub>2</sub><sup>94,145,171</sup> e reduzida atividade do sistema que incorpora PUFAs em fosfolípides (um simultâneo aumento da hidrólise de fosfolípides e diminuição de síntese)<sup>97,172</sup>. Essas alterações levam a mudanças na estrutura da membrana e, conseqüentemente, à sua função, disponibilidade de moléculas de sinalização celular e comportamento dos sistemas de neurotransmissores. Esta hipótese é suportada por estudos em animais que demonstram que a injeção de PLA<sub>2</sub> no cérebro acarreta alterações no sistema dopaminérgico<sup>172,173</sup>.

Estudos tanto em tecido cerebral *post-mortem*<sup>174,175</sup> quanto em plaquetas<sup>169</sup> de pacientes com diagnóstico de SCZ revelaram uma redução de PUFAs quando comparados a controles saudáveis. Esses achados foram confirmados em duas coortes independentes de pacientes: cronicamente medicados e em primeiro surto psicótico sem tratamento prévio; sugerindo que a redução desses ácidos graxos essenciais está associada à doença e não à medicação<sup>176-178</sup>. Horrobin e colaboradores<sup>172</sup> mostraram que pacientes com SCZ têm reduzidos níveis de PUFAs em fosfolípides de eritrócitos. Os PUFAs são importantes para a neurotransmissão monoaminérgica, desenvolvimento do cérebro e funcionamento sináptico<sup>97</sup>.

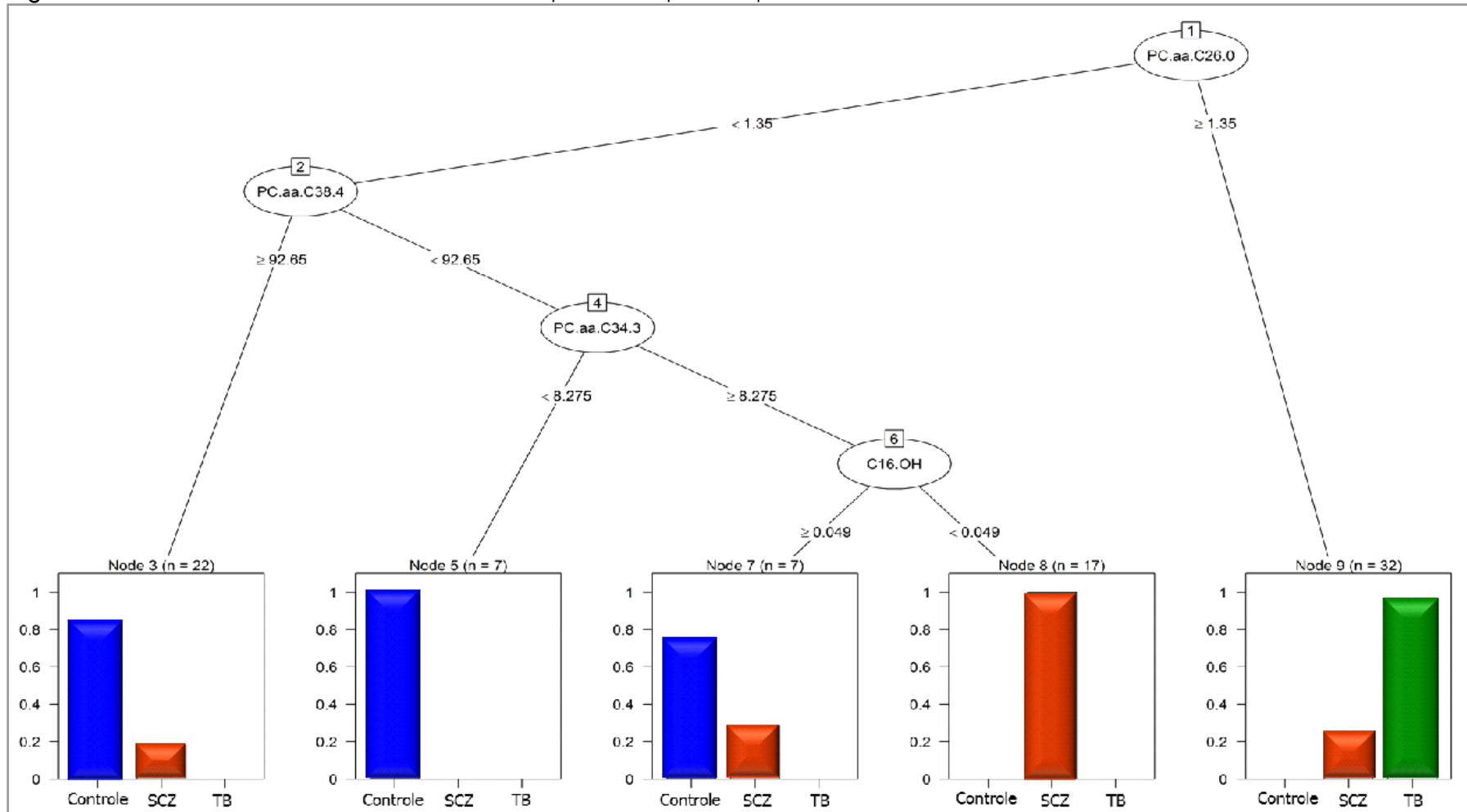
Tomando em conjunto os achados descritos, seja no SNC bem como na periferia; tanto a nível molecular, quanto metabólico e genético, há evidências consistentes da desregulação de metabólitos relacionados à membrana na esquizofrenia. No entanto, os papéis precisos de cada um destes metabólitos ainda

precisam ser determinados. Em 2019 criamos um painel de metabólitos plasmáticos<sup>179</sup> capaz de prever no primeiro episódio psicótico qual seria o desfecho clínico destes indivíduos - SCZ ou TB - com acurácia de 87,1% e pontos de corte para cada diagnóstico (Figura 8). Segundo este modelo, o perfil metabolômico de indivíduos com transtorno bipolar é dado por níveis plasmáticos de PC aa C26:0 maiores ou iguais a 877 pg/mL. Por sua vez, níveis plasmáticos de PC aa C26:0 abaixo de 877 pg/mL combinado com níveis menores que 75 ng/mL de PC aa C38:4, PC aa C34:3 maior ou igual a 6256 pg/mL e C16-OH abaixo de 10,5 pg/mL caracteriza pacientes com SCZ. As outras combinações possíveis caracterizam o perfil metabolômico de indivíduos saudáveis.

É importante verificar se esse modelo é aplicável na identificação de indivíduos UHR, partindo da premissa que alterações biológicas precedem os sintomas clínicos e são determinantes para a conversão e, portanto, podem auxiliar a tornar os critérios de UHR mais acurados.



Figura 8. Perfil metabólico de indivíduos em primeiro episódio psicótico



Legenda: **SCZ** Esquizofrenia, **TB** Transtorno Bipolar, **PC** fosfatidilcolina, **aa** ligação diacil, **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina. Fonte: Costa *et al.*<sup>179</sup>

## 1.4. Espectrometria de massas

Abordagens com espectrometria de massas (Mass Spectrometry - MS) são algumas das plataformas mais robustas atualmente para fornecer dados quantitativos e estruturais sensíveis para amostras biológicas complexas<sup>180-183</sup> - que é o caso do plasma. A técnica analítica de MS promove a caracterização de moléculas por meio da determinação da relação massa/carga ( $m/z$ ) de íons<sup>184</sup>. Em virtude do alto grau informativo das análises, MS pode ser utilizada tanto para identificação de composição elementar de compostos e elucidação estrutural (qualitativo) quanto para análises quantitativas, em geral nas quais se busca níveis de traços para determinar analitos em matrizes complexas<sup>185</sup>.

O conceito desta técnica envolve a conversão da amostra em íons gasosos, com ou sem fragmentação, que são então caracterizados por suas relações massa-carga e abundâncias relativas. O primeiro passo é produzir íons em fase gasosa do composto por ionização eletrônica. Assim, cada íon molecular primário produz íons produto, que são subsequentemente separados no espectrômetro de massa de acordo com sua relação massa-carga e detectados em proporção à sua abundância. Assim, é produzido um espectro de massa da molécula, que é um gráfico da  $m/z$  de íons carregados positivamente vs. sua abundância relativa. O pico mais intenso no espectro de massa é chamado de pico base e recebe uma intensidade relativa de 100%. Um íon molecular é formado pela remoção de um elétron de menor potencial de ionização da molécula do analito. O pico do íon molecular fornece o peso molecular do composto. Os íons fragmentados a partir do íon molecular pela clivagem de ligações são chamados de íons produto - eles têm massas mais baixas e são usados para reconstruir a estrutura molecular.

A maior parte da fragmentação ocorre devido à clivagem heterolítica e homolítica de ligações moleculares. Em muitas análises, os compostos de interesse são encontrados como parte de uma mistura complexa e o papel da técnica cromatográfica é proporcionar a separação dos componentes dessa mistura para permitir a sua identificação ou determinação quantitativa. Do ponto de vista qualitativo, a principal limitação da cromatografia líquida (*Liquid chromatography* - LC) é sua incapacidade de fornecer uma identificação inequívoca dos componentes de uma

mistura, mesmo que possam ser completamente separados uns dos outros. A identificação é baseada na comparação das características de retenção. A combinação da capacidade de separação da cromatografia para permitir a introdução de compostos “isolados” no espectrômetro de massa acoplado a capacidade de identificação do espectrômetro de massa é particularmente vantajosa porque muitos compostos com características de retenção semelhantes ou idênticas têm espectros de massa diferentes e podem, portanto, ser diferenciados. O poder da MS reside no fato de que os espectros de massa de compostos individuais são únicos para permitir sua identificação com alto grau de confiança. A combinação de LC com MS permite, portanto, uma identificação mais definitiva e a determinação quantitativa de compostos que não são totalmente resolvidos cromatograficamente<sup>186</sup>.

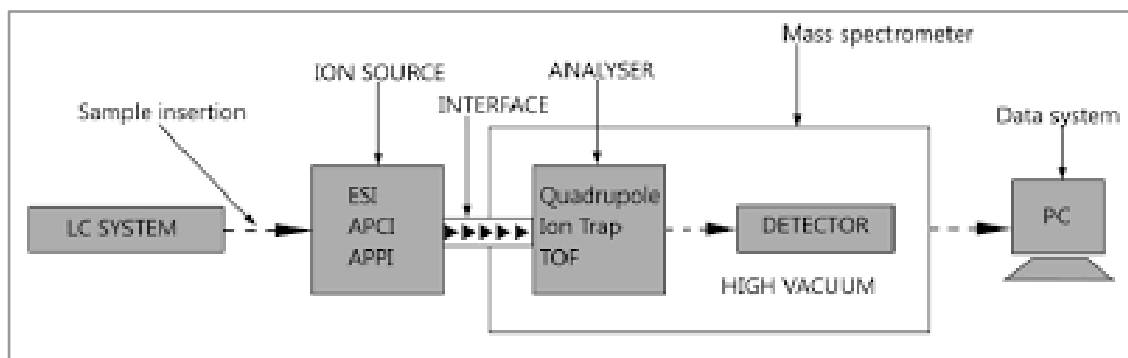
O sistema LC/MS consiste em um sistema de bombeamento, injetor e coluna acoplado a um espectrômetro de massa através de algum tipo de interface ionizante. Um sistema coordena os componentes em conjunto, fornecendo controle do LC para fluxo, gradiente de solvente e injeção remota, além do controle do alcance e da lente de varredura do espectrômetro de massa e dados do detector de íons. Isso é feito através de uma interface de controle remoto ou através de placas de microprocessador A/D (analógico-digital; entrada de dados) e D/A (digital-analógico; controle) no módulo do sistema do computador. Os dados são então processados pelo software para fornecer um cromatograma iônico total (TIC) e os pesos moleculares dos compostos nos picos detectados usando os dados espectrais do espectrômetro de massa<sup>187,188</sup>. No entanto, embora o perfil de LC-MS seja relevante, nem sempre é sensível o suficiente para detectar e caracterizar metabólitos em níveis de traços. Assim, a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) foi desenvolvida para analisar moléculas pequenas e fornecer maior sensibilidade e seletividade na análise de traços de matrizes complexas.

Um sistema LC-MS consiste em (Figura 9):

- i) Uma entrada de amostra para introduzir o composto que é analisado;
- ii) Uma fonte de ionização para produzir íons da amostra;
- iii) Um ou mais analisadores de massa para separar os íons;
- iv) Detectores que analisam os íons com base na razão  $m/z$  e;

v) Um sistema de processamento de dados que auxilia na conversão analógico-digital para processamento de dados espectrais de massa.

**Figura 9.** Representação dos componentes de um sistema de espectrometria de massas acoplado a um cromatógrafo líquido



Em um sistema MS, os íons da fase gasosa são gerados pela ionização da molécula do analito no vácuo. A ionização de moléculas biológicas é um desafio devido aos altos pesos moleculares e altas polaridades, o que limita sua volatilidade. Embora várias técnicas de ionização tenham sido desenvolvidas ao longo dos anos para a análise de compostos não voláteis e termicamente lábeis, existem quatro técnicas principais envolvidas<sup>189</sup>:

- (i) Ionização por eletropulverização (ESI)
- (ii) Dessorção/ionização a laser assistida por matriz (MALDI)
- (iii) bombardeio atômico rápido (FAB) e
- (iv) Ionização química à pressão atmosférica (APCI).

Entre vários processos de ionização, a transferência de prótons é considerada o fenômeno mais importante na análise LC-MS. Por exemplo, as moléculas do analito (M) são convertidas em íons moleculares protonados (MH<sup>+</sup>) aceitando um próton transferido da molécula M, com base no princípio da reação ácido-base. Nesse caso, a molécula do analito que serve como ácido de Brønsted-Lowry (doador de prótons) libera um próton para a base de Brønsted-Lowry (aceptor de prótons) e, assim, a ioniza. A capacidade de ionização do íon reagente depende de seus valores de afinidade protônica<sup>190</sup>.

No caso da ionização por eletropulverização (*Electrospray Ionization* - ESI) - método utilizado neste trabalho - as amostras são volatilizadas e depois ionizadas de forma discreta. A solução do analito de interesse é convertida em gotículas carregadas (na forma de aerossol) por pulverização eletrostática da amostra, no qual o gás de nitrogênio (N<sub>2</sub>) é usado para nebulizar a amostra. Na nebulização, as moléculas do solvente e do analito produzem pequenas gotículas com uma carga líquida positiva ou negativa, voltagem-dependente da polaridade aplicada. Depois disso, os solventes são vaporizados e, eventualmente, os íons ficam livres para entrar no analisador de massa. O principal princípio por trás do processo de ionização é a protonação/desprotonação.

O analisador de massa é o componente responsável pela separação dos íons pela razão  $m/z$ . Estes podem ser íons moleculares com cargas positivas, adutos feitos a partir de uma combinação de íons moleculares e solventes ou componentes de fase móvel, íons de fragmentação de uma câmara de colisão ou íons carregados negativamente produzidos quando a polaridade é trocada na câmara de ionização. A finalidade do analisador é reter íons, selecionar íons de massa específica à medida que a frequência é alternada e mover os íons selecionados para o detector de íons para contagem<sup>188</sup>. Os analisadores podem ser divididos em dois tipos: i) analisadores de varredura, que consistem em um tubo de vôo ocupado com o campo magnético, que transmite os íons de diferentes massas sucessivamente ao longo de uma escala de tempo com base em sua relação  $m/z$  e; ii) analisadores magnéticos dispersivos, que permitem a transmissão simultânea de todos os íons.

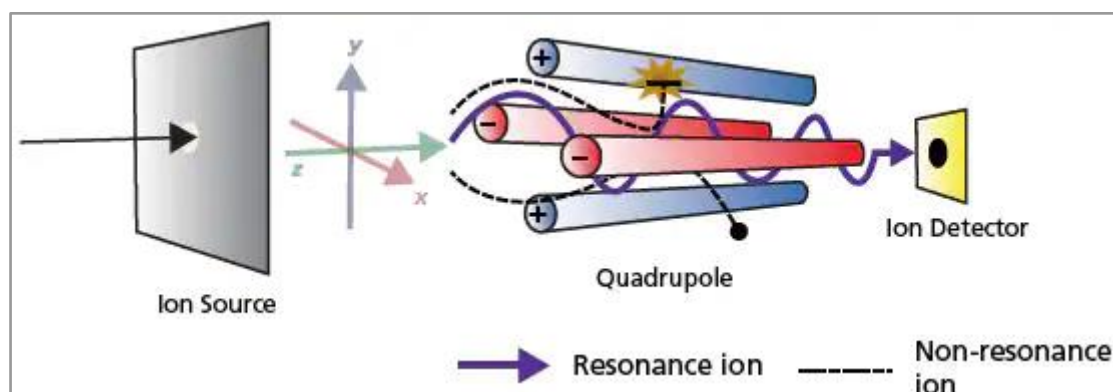
Após a produção de íons usando um método de ionização apropriado, é necessário, portanto, separar os íons de diferentes razões  $m/z$ , determinar esses valores e, em seguida, medir as intensidades relativas de cada grupo de íons. A MS pode ser realizada em dois modos gerais de aquisição de dados:

(i) Análise de espectro completo ou modo SCAN, no qual uma série de espectros de massa são adquiridos. No modo de varredura, o instrumento detecta sequencialmente os sinais em uma ampla faixa de massa (50 a 2000  $m/z$ ) durante um curto período de tempo até que toda a faixa de massa seja coberta. Esse modo de operação é normalmente selecionado para análise qualitativa de analitos desconhecidos.

(ii) Monitoramento de múltiplas reações (MRM), no qual as abundâncias de íons pré-selecionados são adquiridos, proporcionando um ganho substancial na relação sinal-ruído (S/N)<sup>191</sup>. Além de escanear em uma ampla faixa de massa, neste modo o analisador de massa pode ser configurado para monitorar apenas algumas relações  $m/z$ , focando significativamente mais tempo em cada um dos valores de  $m/z$ , o que leva a um aumento significativo na sensibilidade. Além disso, como o tempo de ciclo é mais curto do que no modo de varredura, a precisão quantitativa e a exatidão são aprimoradas por meio de um perfil de pico mais resolvido. Como os valores de  $m/z$  a serem amostrados devem ser definidos com antecedência, este modo é mais adequado para análises de composto alvo. Em caso de análise simultânea de vários compostos, a configuração deve ser programada no tempo para corresponder às janelas de tempo de eluição do composto.

O analisador de massa chamado quadrupolo é composto por dois pares de hastes metálicas. Cada par de hastes opostas é conectado eletricamente e as superfícies carregadas de corrente contínua do analisador são então varridas com um sinal de radiofrequência variável que seleciona íons de massa diferente para cada frequência, permitindo que eles sigam um padrão estável a caminho do detector. Uma tensão de corrente contínua é então sobreposta à tensão de radiofrequência e os íons viajam pelo quadrupolo entre as hastes. Apenas íons de uma certa relação  $m/z$  - pré-determinados previamente - atingem o detector, os outros íons têm trajetórias instáveis e colidem com os bastonetes. Isso permite a seleção de um íon com determinada  $m/z$  e também a varredura em uma faixa de valores de  $m/z$  variando continuamente a tensão aplicada (Figura 10).

**Figura 10.** Representação de um analisador de massas do tipo triploquadrupolo



No sistema de dados, os dados recebidos são convertidos em um cromatograma de intensidade de sinal versus tempo decorrido. As vantagens dos sistemas de quadrupolo em *tandem* ou triploquadrupolos (MS/MS) em comparação com os sistemas de quadrupolo simples (MS) incluem maior seletividade, resultando em menos interferência de compostos coeluentes e matriz, melhor S/N permitindo limites mais baixos de quantificação, identificação mais confiável de analitos detectados usando MRM em comparação com SIM, uma faixa linear mais ampla de quantificação e melhor precisão e reprodutibilidade, especialmente em baixas concentrações<sup>192</sup>.

O detector gera um sinal de íons incidentes gerando elétrons secundários, que são ainda amplificados e induzem uma corrente gerada por uma carga em movimento. Por princípio, íons com a mesma razão  $m/z$  impactam na mesma posição da placa fotográfica presente na extremidade do analisador de massa, formando um ponto. As abundâncias relativas são medidas com base na escuridão do local observado daquele  $m/z$  particular. A detecção simultânea em uma grande faixa  $m/z$  é permitida<sup>193</sup>.

Visando uma futura aplicação terapêutica é de grande importância o desenvolvimento e validação de um método analítico robusto de metabólitos em plasma por LC-MS/MS. Com evoluções nas tecnologias de espectrometria de massas é possível analisar metabólitos que compõem a membrana, espécies moleculares de ácidos graxos e enzimas responsáveis pela remodelação deste sistema. Esta análise mais abrangente com integração de todos os dados disponíveis sobre o desequilíbrio dos elementos da membrana possibilita uma visão integrada das alterações, trazendo novos *insights* sobre mecanismos fisiopatológicos e identificando potenciais biomarcadores preditivos de conversão para psicose.

## 2. OBJETIVOS

---

### *Geral*

- Investigar o perfil metabólico em indivíduos UHR e controles saudáveis em busca de biomarcadores para o risco de psicose

### *Específicos*

- Investigar em indivíduos UHR o perfil de metabólitos plasmáticos, a atividade de PLA<sub>2</sub> plaquetária e PLD leucocitária em comparação com controles saudáveis.
- Verificar se alterações nas variáveis acima investigadas em UHR são semelhantes às alterações encontradas em indivíduos com psicose.
- Verificar se alterações nas variáveis acima investigadas em UHR podem ser úteis na predição do risco de conversão para psicose franca



# 3.

## DESENHO

---

Estudo transversal de comparação entre casos e controles em indivíduos com risco aumentado para desenvolver psicose e controles saudáveis.

# 4.

## MATERIAL E MÉTODOS

---

### 4.1. Casuística

Este estudo é parte do projeto Sintomas Subclínicos e Psicose Prodrômica (SSAPP - *Subclinical Symptoms and Prodromal Psychosis*), um estudo de coorte em São Paulo - Brasil, de duas fases voltado para o acompanhamento de indivíduos UHR, conduzido pelo Dr. Alexandre Loch e Dr. Martinus Van de Bilt, aprovado no comitê de ética em pesquisa sob CAAE 66092117.0.1001.0068 (CAPPesq – HCFMUSP) (Anexo A). Mais de 2500 indivíduos com idade entre 18 e 30 anos participaram de uma pesquisa domiciliar realizada por uma empresa de pesquisa internacional (IPSOS) a fim de recrutar indivíduos com risco aumentado para psicose (UHR).

Os dados sociodemográficos (idade, sexo, anos de escolaridade e nível socioeconômico) foram obtidos e o *Prodromal Questionnaire* (PQ) (Apêndice B) foi utilizado como instrumento de triagem<sup>194</sup>. Neste estudo utilizou-se uma versão validada em português do questionário<sup>195</sup>. O PQ é um questionário de autorrelato com 92 itens verdadeiro/falso sobre sintomas prodrômicos de psicose. A maioria dos itens é idêntica à Entrevista Estruturada para Síndromes Prodrômicas (SIPS)<sup>196</sup> e ao Questionário de Personalidade Esquizotípica (SPQ)<sup>197</sup>. Os itens são agrupados em quatro dimensões: sintomas positivos (n=45), sintomas negativos (n=19), sintomas desorganizados (n=13) e sintomas gerais (n=15). Embora o limiar sugerido para um diagnóstico varie de 8 a 14 na subescala positiva<sup>196</sup>, outros estudos sugerem uma pontuação maior que 18 nessa subescala para detecção de UHR<sup>197</sup>.

Após a fase de triagem domiciliar, os participantes com pontuação superior a 18 na subescala positiva do PQ foram convidados a participar da segunda fase do estudo, realizado no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP). Os indivíduos com as menores pontuações nas escalas citadas foram convidados a compor o grupo comparativo de controles saudáveis do estudo.

Além da entrevista clínica realizada na segunda etapa do estudo, a equipe multidisciplinar do Grupo de Psicoses do LIM-27 avaliou a funcionalidade global (GAF) dos indivíduos UHR, perfil neuropsicológico e coletas de sangue foram realizadas<sup>198</sup>. Todos os participantes dessa pesquisa eram virgens de tratamento psiquiátrico, não relataram uso de medicações crônicas e não possuíam doenças graves. Todos receberam explicações sobre os procedimentos e objetivos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). O tamanho da amostra foi estimado para que um teste de comparação de médias entre grupos seja significativo com poder de 95% e nível de significância de 5%.

Para este projeto, contamos com 2 casuísticas. A primeira composta por 150 indivíduos que tiveram suas amostras analisadas para a atividade das fosfolipases A<sub>2</sub> e D: o grupo de controles saudáveis contou com 65 indivíduos, atendendo ao balanceamento das variáveis sociodemográficas e 85 indivíduos UHR (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados demográficos e clínicos dos indivíduos UHR e controles saudáveis para análise das atividades das fosfolipases A<sub>2</sub> e D.

Diagnóstico	UHR (n=85)	Controles (n=65)	p*
Gênero (M/F)	31/54	29/36	0.320
Idade (anos)	24.9 ± 4.1	25.7 ± 4.9	0.237
Escolaridade (anos)	8.8 ± 4.7	7.8 ± 5.4	0.223
SIPS positiva	8,4 ± 3,8	2.7 ± 2.7	<0.001
SIPS negativa	5.4 ± 4.5	0.9 ± 2.2	<0.001
SIPS desorganização	2.4 ± 0.5	0.5 ± 1.3	<0.001
SIPS geral	5.2 ± 4.4	1.4 ± 2.3	<0.001

Os dados estão descritos como média ± desvio padrão. Legenda: **UHR** Ultra-high risk for psychosis; **M** masculino; **F** feminino; **dp** desvio padrão; **SIPS** Structured Interview for Prodromal Syndromes; \*significância do teste U de Mann-Whitney.

Para a análise dos metabólitos plasmáticos, incluímos 213 sujeitos: 72 controles saudáveis, também atendendo ao balanceamento das variáveis sociodemográficas e 141 UHR (Tabela 2).

**Tabela 2.** Dados demográficos e clínicos dos indivíduos UHR e controles saudáveis para análise de metabólitos plasmáticos.

Diagnóstico	UHR (n=141)	Controles (n=72)	p*
Gênero (M/F)	48/93	29/43	0.368
Idade (anos)	25.3 ± 4.2	25.9 ± 4.0	0.286
Escolaridade (anos)	10.8 ± 2.0	11.0 ± 2.3	0.750
SIPS positiva	8,3 ± 3,9	2.5 ± 2.8	<0.001
SIPS negativa	5.3 ± 4.5	1.2 ± 2.4	<0.001
SIPS desorganização	2.3 ± 2.6	0.6 ± 1.3	<0.001
SIPS geral	5.1 ± 4.4	1.9 ± 2.6	<0.001

Os dados estão descritos como média ± desvio padrão. Legenda: **UHR** *Ultra-high risk for psychosis*; **M** masculino; **F** feminino; **dp** desvio padrão; **SIPS** *Strucured Interview for Prodromal Syndromes*; \*significância do teste U de Mann-Whitney.

## 4.2. Preparo das amostras

A coleta de sangue foi realizada em todos os indivíduos recrutados após jejum de 8 horas por equipe treinada, utilizando-se protocolos já estabelecidos no Laboratório de Neurociências - LIM 27.

### 4.2.1 Separação do plasma

Foram coletados 10 mL de sangue em tubo contendo anticoagulante EDTA. A separação do plasma foi obtida através de centrifugação por 15 minutos a 3000 rpm. As amostras de plasma foram devidamente identificadas e armazenadas em freezer - 80°C até o momento das análises.

#### 4.2.2. Separação das plaquetas

Foram coletados 40 mL de sangue em quatro tubos com capacidade de 10 mL, contendo anticoagulante citrato de sódio 0,106 mol/L. Adicionou-se em cada tubo 1 mL de ACD-NH (solução com glicose, ácido cítrico, citrato de sódio em água). Os tubos foram homogeneizados delicadamente por inversão e centrifugados durante 15 minutos a 1600 rpm a 20°C. A seguir, o sobrenadante (plasma rico em plaquetas - PRP) foi transferido para outro tubo com capacidade de 50 mL (tipo falcon) e o pH ajustado para 6,5 com ACD-NH. O PRP foi transferido para 4 tubos de poliestireno (4 a 5 mL/tubo) e centrifugado durante 10 minutos a 2400 rpm a 20°C. O sobrenadante foi removido cuidadosamente por inversão, e adicionado ao pellet 2,5 mL de solução de lavagem.

Após descanso de 10 minutos, as plaquetas foram homogeneizadas até total diluição e então adicionou-se mais 2,5 mL de solução de lavagem. A mistura foi centrifugada por 8 minutos a 2400 rpm, o sobrenadante removido cuidadosamente, e o pellet ressuspendido com 0,5 mL de tris-sacarose. As plaquetas em tris-sacarose foram armazenadas em criotubos e mantidas em freezer -80°C até o momento das análises.

#### 4.2.3. Separação dos leucócitos

Os glóbulos vermelhos remanescentes da separação do plasma foram submetidos a quatro lavagens com tampão de lise de hemácias de pH 7,6 contendo cloreto de sódio 0,01M, tris 0,01M – HCl pH 7,4, cloreto de magnésio 5 mM e EDTA 0,001M para separação dos leucócitos.

Na primeira lavagem 40 mL de tampão de lise de hemácias foram adicionados a 5 mL de sangue seguido de agitação em vórtex por 10 segundos e centrifugação a 3000 rpm por 15 minutos a 4°C. Este procedimento foi repetido por mais 3 vezes. Na quarta lavagem, o sobrenadante foi desprezado e 1 mL de tampão de lise de hemácias foi adicionado ao Falcon, juntamente com 10 µL de fluoreto de fenilmetilsulfonil (PMSF), seguido de agitação em vórtex para homogeneizar. Os leucócitos foram armazenados em criotubos e mantidos em freezer -80°C até o momento das análises.

### 4.3. Análises das amostras

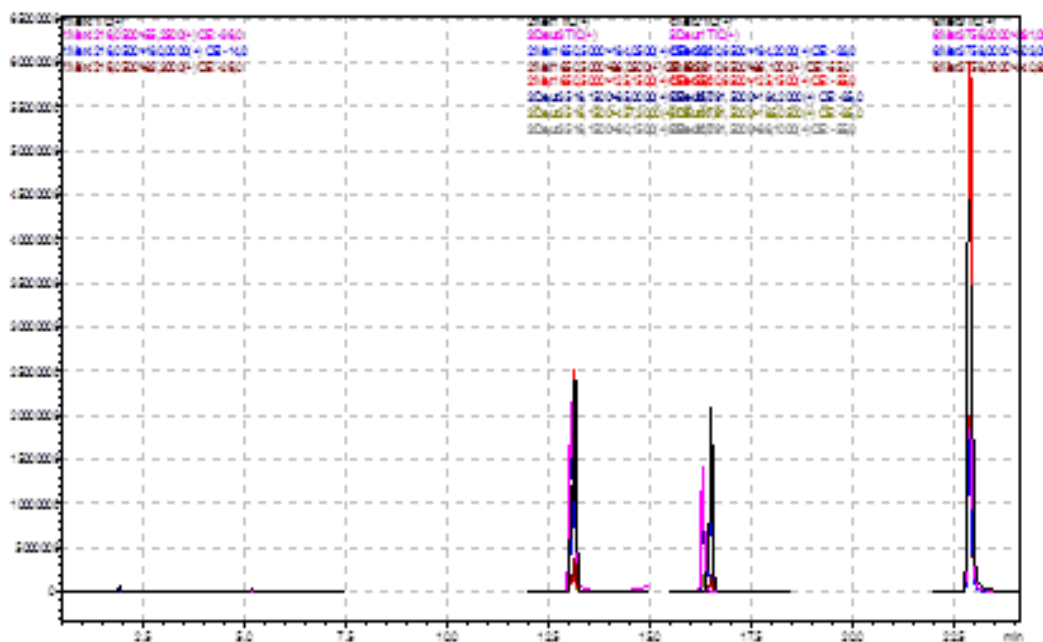
#### 4.3.1. Metabólitos de membrana

##### 4.3.1.1. Desenvolvimento e validação do método analítico

Com o objetivo de obter os tempos de retenção e os espectros de massas para a definição dos íons de identificação e quantificação dos analitos de interesse, uma mistura padrão contendo todos os metabólitos foi analisada no modo *full scan* de detecção. Observamos que com um tempo de 25 minutos de análise uma ótima separação dos seis analitos, com picos bem resolvidos, simétricos e afilados. Os tempos de retenção obtidos foram: PC aa C26:0 13.2 min, PC aa C38:4 16.6 min, PC aa C34:3 21.6 min, C16-OH 5.3 min, PC 16:0-d31-18:1 16.4 min e Carnitina 24:0-d4 13.2 min.

Uma alíquota do pool de plasma branco foi analisada para confirmar a ausência de quaisquer componentes endógenos ou exógenos que poderiam interferir nas análises. Foi realizada uma curva padrão diluída apenas em solvente orgânico para verificar o desempenho desta no acoplamento da cromatografia líquida e espectrometria de massas (LC-MS/MS) (Figura 11).

Figura 11. Cromatograma dos padrões analíticos dos metabólitos analisados



Para o teste de supressão iônica de matriz complexa, injetou-se o extrato de plasma “branco” e um padrão em concentração conhecida dos metabólitos, obtendo-se assim um cromatograma de supressão, no qual se podem identificar as zonas de supressão iônica causadas pela matriz. O *software* utilizado oferece uma ferramenta para extrair esse sinal gerado pela matriz de todas as corridas analíticas e isto foi feito para todas as injeções.

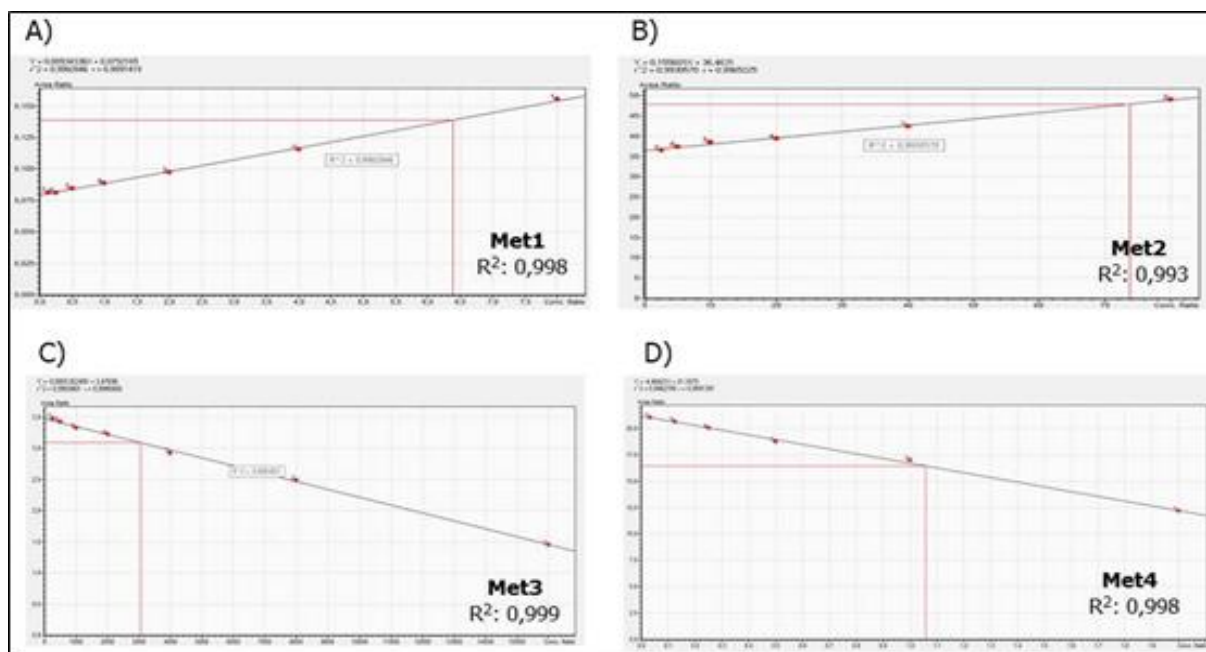
Para avaliar o melhor método de extração dos metabólitos do plasma humano foram realizadas extrações líquido-líquido visando, sobretudo, aumentar a eficiência da extração dos analitos de interesse. Nesta condição foram avaliados diferentes solventes (acetonitrila, metanol, acetona, clorofórmio e tolueno), relação solvente/amostra e supressão iônica. Todas as amostras de plasma foram testadas em triplicata. Todos os extratos foram obtidos após a remoção dos precipitados proteicos por centrifugação refrigerada e secos sob vácuo. O melhor método para extração foi baseado no princípio de precipitação proteica: Em 100 uL de amostra adicionamos 1 mL de metanol gelado (solução de precipitação de proteínas), agitamos as amostras em vórtex e centrifugamos a 4°C por 10 min a 13.000 rpm. Coletamos o sobrenadante, transferimos para um novo tubo e evaporamos o solvente completamente sob vácuo. O *pellet* foi ressuscitado em fase móvel e injetamos 1 uL no LC-MS/MS.

O método analítico utilizado por Costa *et al.*<sup>179</sup> trazia os resultados de quantificação em concentração molar. Foi realizada a conversão de unidades para ng/mL ou pg/mL para quantificarmos pelo método explicado anteriormente, sendo o primeiro ponto de corte 1.35 nM (877,377 pg/mL), o segundo 92.65 nM (75,059 ng/mL), o terceiro 8.275 nM (6256,23 pg/mL) e o quarto 0.049 nM (10,547 pg/mL). Desta forma, seguindo as diretrizes da RDC nº 166/2017, realizamos uma curva analítica com 7 pontos para cada metabólito de forma que contemplasse a concentração alvo:

- i) PC aa C26:0 (pg/mL): 1600, 800, 400, 200, 100, 50 e 25
- ii) PC aa C38:4 (ng/mL): 160, 80, 40, 20, 10, 5 e 2.5
- iii) PC aa C34:3 (pg/mL): 16000, 8000, 4000, 2000, 1000, 500 e 250
- iv) C16-OH (pg/mL): 64, 32, 16, 8, 4, 2 e 1

Para que um método seja considerado linear ele deve apresentar um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) superior a 0,990. A figura 12 apresenta as curvas analíticas de todos os metabólitos usando a extração descrita, o que valida a metodologia desenvolvida.

Figura 12. Curvas analíticas dos metabólitos analisados



Os gráficos A, B, C e D representam os metabólitos PC aa C26:0 (Met1), PC aa C38:4 (Met2), PC aa C34:3 (Met3) e C16-OH (Met4), respectivamente. Legenda: **PC** Fosfatidilcolina; **aa** Ligação diacil; **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina;

Findado o estágio de desenvolvimento do método analítico, realizaram-se os procedimentos de validação seguindo as recomendações da ANVISA<sup>199</sup>. Conforme os resultados obtidos, o desenvolvimento analítico foi concluído e as amostras dos indivíduos incluídos no estudo foram analisadas imediatamente.

#### 4.3.1.2. Determinação da concentração dos metabólitos

Foram quantificados os metabólitos PC aa C26:0, PC aa C38:4, PC aa C34:3 e C16-OH já descritos pelo nosso grupo como alterados em plasma de pacientes em primeiro surto psicótico<sup>81</sup>. Os metabólitos foram determinados por método *target* com padrões comerciais e foram normalizados por padrões internos (PC 16:0-d31-18:1 - e Carnitina 24:0-d4) (Tabela 3).



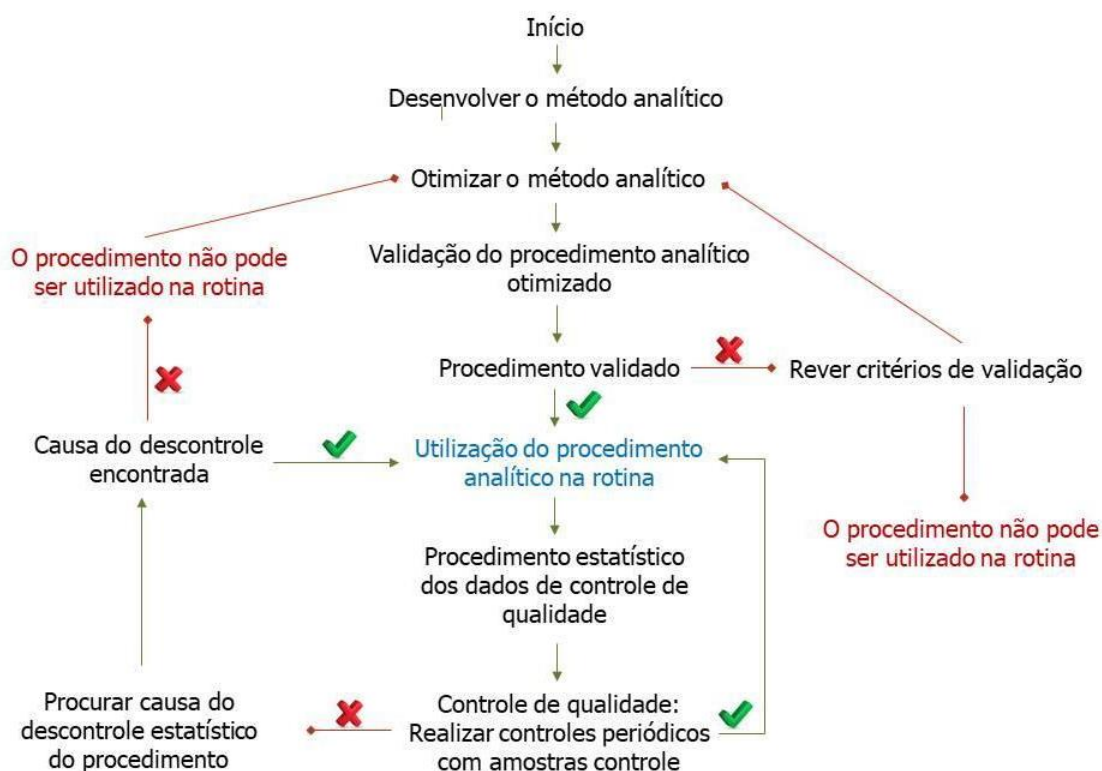
A primeira e crucial etapa para obtenção desses resultados é o desenvolvimento e validação da metodologia analítica (Figura 13). Para este estudo utilizamos as diretrizes da resolução vigente RDC 166/2017 – da Agência Nacional da Vigilância Sanitária – ANVISA<sup>88</sup>.

**Tabela 3.** Descrição das Substâncias Químicas de Referência Farmacopeica (SQF) analisadas

Nome experimental	Metabólito	Lote	CAS	Estado físico	Peso molecular (g/mol)	Fórmula molecular	Sensível à luz	Fórmula estrutural
Met1	PC aa C26:0 PC 13:0	5642 CJA 029	71242-28-9	Solução de clorofórmio	649.879	C <sub>34</sub> H <sub>68</sub> NO <sub>8</sub> P	Não	
Met2	PC aa C38:4 PC 18:0-20:4	5687 CJH 117	35418-59-8	Solução de clorofórmio	810.135	C <sub>46</sub> H <sub>84</sub> NO <sub>8</sub> P	Não	
Met3	PC aa C34:3 PC 16:0/18:3	6688PWB 010	Não disponível (HMDB 0008466)	Pó	756.04	C <sub>42</sub> H <sub>78</sub> NO <sub>8</sub> P	Não	
Met4	C16-OH Hidroxihexadecanoil carnitina	6691 PWA 010	Não disponível (PubChem 53481693)	Pó	215.25	C <sub>23</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>5</sub>	Não	
Deut1	PC 16:0-d31-18:1	5912CIA 044	179093-76-6	Solução de clorofórmio	791.267	C <sub>42</sub> H <sub>51</sub> D <sub>31</sub> N O <sub>8</sub> P	Não	
Deut3	Carnitina 24:0 - d4	6550 PGA 010	2260670-68-4	Pó	515.84	C <sub>31</sub> H <sub>57</sub> D <sub>4</sub> N O <sub>4</sub>	Não	

Legenda: **g** grama, **PC** fosfatidilcolina.

Figura 13. Fluxograma das etapas para desenvolvimento e validação de métodos analíticos



O método foi padronizado em um cromatógrafo líquido acoplado ao detector triploquadrupolo de massas – modelo LC-MS/MS 8050 (Shimadzu, Tóquio) e ionização por *electrospray* (ESI), equipado com coluna C8 de fase reversa (Kinetex Core-Shell C8-100A 2.1 x 150mm x 2.6µm – Phenomenex). As condições espectrométricas utilizadas para identificar os íons precursores e produtos foram definidas por infusão direta de uma solução de 10 ng/mL de cada metabólito em metanol. Usando o *software RealTime Analysis – Lab Solutions* (Shimadzu) foram definidas as seguintes condições analíticas: modo de ionização positivo, voltagem do capilar 4 kV, potencial do cone 10 kV, temperatura de dessolvatação 300 °C, fluxo de gás de dessolvatação 10 L/min, fluxo de gás no cone 10 L/min. A energia de colisão para cada analito foi otimizada individualmente a fim de se obter o íon qualificador e quantificador com a presença de uma relação baixa de sinal/ruído e maior intensidade. Para a identificação dos compostos foram monitorados os íons apresentados na tabela 4.

**Tabela 4.** Íons utilizados na identificação e quantificação dos metabólitos

Analito	Íon Precursor (m/z)	Íon Produto (m/z)	Energia de colisão (V)
PC aa C26:0	650,50	184,05	-30
		86,05	-55
		125,15	-55
PC aa C38:4	810,65	184,2	-33
		86,1	-55
		125,15	-55
PC aa C34:3	758,0	281,0	-30
		503,0	-24
		340,95	-37
C16-OH	216,05	55,25	-36
		180,0	-14
		83,3	-26
PC 16:0-d31-18:1	791,50	184,2	-35
		185,05	-35
		86,1	-55
Carnitina 24:0-d4	516,15	85,0	-35
		457,3	-24
		60,15	-30

Legenda: **m/z** razão massa/carga; **v** Volts; **PC** Fosfatidilcolina; **aa** Ligação diacil; **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina.

As condições cromatográficas utilizadas para separar, identificar e quantificar os metabólitos foram: fluxo de fase móvel 0,3 mL/min, temperatura da coluna 40°C e fases móveis A) água com 20 mM de formiato de amônio e B) acetonitrila:isopropanol (1:1 v/v), com corrida em modo gradiente sendo do tempo 0-1 min 10% B, 2-7.5 min 40% B, 7.5-26 min 92,5% B, 27-28 min 100% B e 28.01-30 min recondicionando a coluna, totalizando 30 minutos de corrida cromatográfica. Para a injeção das amostras foi utilizado um amostrador automático (Nexera XR, SIL-20A, Shimadzu) e volume de injeção de 1 uL.

### 4.3.2. Fosfolipase A<sub>2</sub>

A atividade da PLA<sub>2</sub> foi determinada nas plaquetas por um ensaio radioenzimático em triplicata estabelecido pelo nosso laboratório<sup>88</sup>. O ácido graxo marcado com carbono 14 é preferencialmente clivado pela PLA<sub>2</sub> na posição sn-2 da molécula da fosfatidilcolina. Para mensurar a atividade de cPLA<sub>2</sub> e sPLA<sub>2</sub> foi utilizado o substrato L-α-1-palmitoil-2-araquidonil com fosfatidilcolina marcada com [1-<sup>14</sup>C] na posição sn-2 (New England Nuclear, Boston Massachusetts). Para a determinação da atividade iPLA<sub>2</sub>, o substrato foi L-3-fosfatidilcolina 1-palmitoil-2-[1-<sup>14</sup>C]-palmitoil.

As amostras congeladas a -80°C foram descongeladas em gelo e imediatamente submetidas à quantificação de proteínas pelo método de Lowry, ensaio colorimétrico para determinação de proteínas totais<sup>200</sup>, por meio do kit Bio-Rad DC Protein assay (Bio-Rad Hercules). A determinação da concentração de proteínas totais foi obtida por meio de uma curva padrão de proteínas, empregando-se albumina de soro bovino (BSA; Sigma-Adrich) nas seguintes concentrações: 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL, 0,5 mg/mL, 1,0 mg/mL e 1,5 mg/mL. A concentração para todas as amostras foi normalizada para 0,2 mg de proteína.

Para o preparo das amostras é imprescindível romper as membranas celulares para permitir a incorporação do substrato marcado aos fragmentos de membrana, além de utilizar um tampão que forme lipossomos para simular um ambiente celular, unindo os fragmentos de membrana contendo o substrato marcado. Desta forma, após a quantificação de proteínas, completamos o volume para 400 µL com Tris-sacarose pH 7,4 (tampão de lise) e 600 µL de Tris 50 mM pH 8,5 (tampão para formar lipossomos). A amostra referente ao branco foi composta apenas pelos dois tampões, sem amostra biológica. Cada amostra foi analisada em triplicata. Após homogeneização foi pipetado em cada tubo 100 µL de tampão/CaCl<sub>2</sub>/EDTA, 50 µL de Tris-HCl 1M, 200 µL da amostra/branco e 150 µL do substrato radioativo.

A mistura foi homogeneizada novamente e após uma incubação de 30 min a 37°C em banho maria sob agitação, a reação foi interrompida pela adição de 700 µL de uma solução de HCl-isopropanol (1:11,7, v/v). As amostras foram mantidas a temperatura ambiente por 10 minutos e o ácido graxo marcado com carbono 14 liberado pela reação enzimática foi extraído com a adição de 700 µL de n-heptano e rigorosa agitação em vórtex por 30 segundos. A mistura foi centrifugada a 4000 rpm

por 10 minutos e transferiu-se 500 µL da fase orgânica para tubos contendo sílica gel e adicionou-se 300 µL de n-heptano para retenção dos fosfolípidos e centrifugou-se novamente as amostras por 5 minutos. 500 µL do sobrenadante foram transferidos para tubos contendo 6 mL de líquido de cintilação e, após homogeneização, a radioatividade do ácido graxo [1-<sup>14</sup>C] foi mensurada num contador de cintilação líquida (Tri-Carb 2100TR, Packard, Meriden, CT). A atividade de PLA<sub>2</sub> é calculada em picomoles por miligrama de proteína por minuto (pmol/mg<sub>protein</sub>/min).

### 4.3.3. Fosfolipase D

Para realizar a extração de proteínas de leucócitos, as amostras congeladas a -80°C foram descongeladas em gelo e imediatamente submetidas à centrifugação a 1500 rpm por 15 minutos a 4°C. O sobrenadante foi desprezado e o *pellet* foi ressuspenso com Radio-Immunoprecipitation Assay (RIPA) buffer, sendo este um tampão de lise [tris 25 mM, ácido clorídrico (pH 7,6), cloreto de sódio 150 mM, Nonidet P-40 1%, desoxicolato de sódio 1%, dodecil sulfato de sódio 0,1%]. Após a ressuspensão, a amostra foi centrifugada novamente a 1500 rpm por 15 minutos a 4°C e o sobrenadante (aproximadamente 0,5 mL) foi reservado para realização do experimento.

Em seguida, uma alíquota de 10µL de amostra/paciente foi destinada à quantificação de proteínas pelo método de Lowry, ensaio colorimétrico para determinação de proteínas totais<sup>200</sup>, por meio do kit Bio-Rad DC Protein assay (Bio-Rad Hercules). A determinação da concentração de proteínas totais foi obtida por meio de uma curva padrão de proteínas, empregando-se albumina de soro bovino (BSA; Sigma-Aldrich) nas seguintes concentrações: 0,1 mg/mL, 0,2 mg/mL, 0,5 mg/mL, 1,0 mg/mL e 1,5 mg/mL.

A concentração para todas as amostras foi normalizada para 0,5 mg de proteína. A atividade de PLD foi medida nos leucócitos por um método de fluorescência em duplicata. O kit Amplex<sup>®</sup> Red Phospholipase D Assay (Thermo Fisher Scientific) fornece um método sensível e simples para detectar PLD que é monitorado indiretamente usando 10-acetil-3,7-dihidroxi-fenoxazina (reagente Amplex<sup>®</sup> Red), uma sonda fluorogênica sensível para peróxido de hidrogênio. A PLD converte a fosfatidilcolina (lecitina) em colina, que é então oxidada pela colina oxidase em betaína e peróxido de hidrogênio. Na presença de peroxidase, o peróxido de hidrogênio reage

com o Amplex® Red em uma proporção estequiométrica de 1:1 para gerar o produto altamente fluorescente resorufina. A fluorescência foi medida em um leitor de microplacas (Hidex Sense) usando a excitação em 545 nm e detecção de emissão em ~590 nm.

#### 4.4. Análise estatística

Após a obtenção dos dados, foi realizada a análise estatística com o programa estatístico SPSS v.14 (*Statistical Package for Social Science*, Chicago, IL). O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para testar a suposição da normalidade dos resíduos das variáveis. Para variáveis categóricas, o teste qui-quadrado de *Pearson* foi utilizado e para as numéricas, o modelo de análise de variância Teste U de *Mann-Whitney*, visto que a distribuição dos resíduos não seguia uma distribuição normal. A significância estatística para todas as análises foi estabelecida para valores de  $p \leq 0,05$  ( $\alpha=95\%$ ).

A análise multivariada de árvore de decisão (CART - *Classification And Regression Tree*)<sup>201</sup> é um modelo preditivo que utiliza um conjunto de dados quantitativos para calcular um valor alvo (ponto de corte), ou seja, classifica os grupos segundo as variáveis estudadas e os separam de acordo com o diagnóstico, encontrando valores de referência para cada um deles. Utilizamos o método delineado por Costa *et al.*<sup>179</sup> e inserimos os valores encontrados na população UHR para verificar se havia similaridade entre os perfis metabólicos.

## 5.

# RESULTADOS

### 5.1 Metabólitos de membrana

Analisando as variâncias dos metabólitos, observamos aumento no glicerofosfolípide PC aa C34:3 e diminuição da acilcarnitina C16-OH em indivíduos UHR quando comparados com controles saudáveis (Tabela 5, Figura 14).

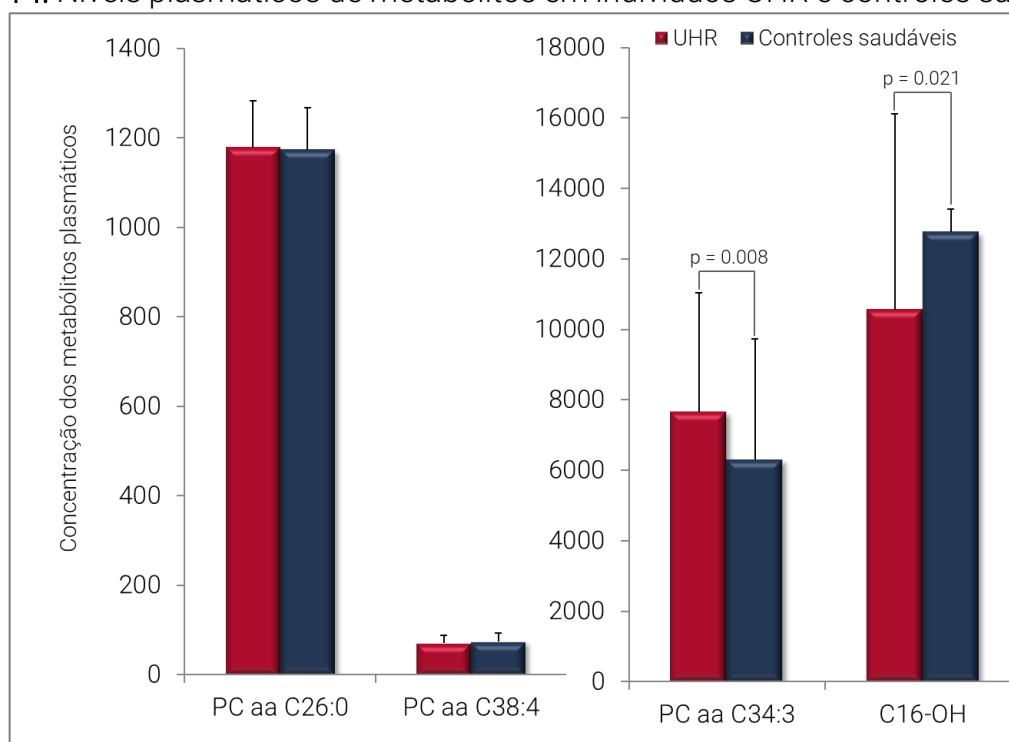
**Tabela 5.** Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR e controles saudáveis

Metabólitos (unidade)	UHR (n=141)	Controle (n=72)	p*
PC aa C26:0 (pg/mL)	1.178 ± 105,8	1.174 ± 93,8	0,521
PC aa C38:4 (ng/mL)	71,5 ± 16,8	74,6 ± 17,6	0,175
PC aa C34:3 (pg/mL)	7.652 ± 3.390	6.305 ± 3.414	<b>0,008</b>
C16-OH (pg/mL)	10.549 ± 5.573	12.767 ± 6.45	<b>0,021</b>

Os dados estão descritos como média ± desvio padrão. Legenda: **UHR** *Ultra-high risk for psychosis*; **PC** Fosfatidilcolina; **aa** Ligação diacil; **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina. \*significância do teste U de Mann-Whitney.



Figura 14. Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR e controles saudáveis



Legenda: **UHR** Ultra-high risk for psychosis; **PC** Fosfatidilcolina; **aa** Ligação diacil; **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina.

## 5.2 PLA<sub>2</sub>

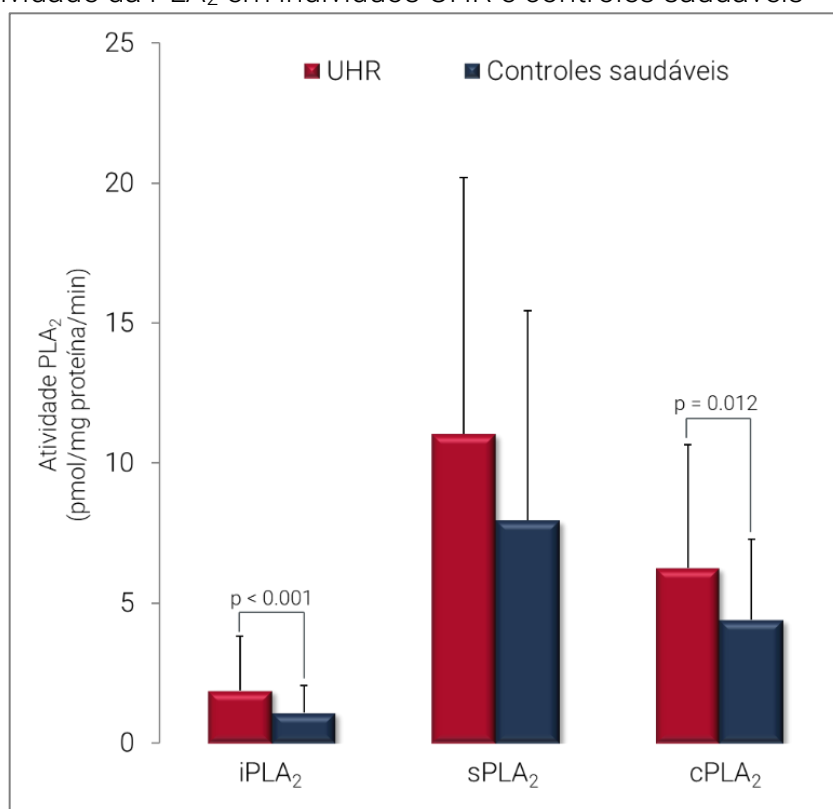
Observamos que indivíduos UHR apresentaram aumento de iPLA<sub>2</sub> e cPLA<sub>2</sub> quando comparados com controles saudáveis (tabela 6, figura 15).

Tabela 6. Atividade da PLA<sub>2</sub> em indivíduos UHR e controles saudáveis

Atividade PLA <sub>2</sub> (pmol/mg proteína/min)	UHR (n=85)	Controle (n=65)	p*
iPLA <sub>2</sub>	1,87 ± 1,95	1,10 ± 0,96	<0,001
sPLA <sub>2</sub>	11,03 ± 9,18	7,97 ± 7,48	0,079
cPLA <sub>2</sub>	6,26 ± 4,41	4,41 ± 2,88	0,012

Os dados estão descritos como média ± desvio padrão. Legenda: **UHR** Ultra-high risk for psychosis; **cPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> citosólica dependente de Ca<sup>2+</sup>; **sPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> secretória ou fosfolipase A<sub>2</sub> extracelular dependente de Ca<sup>2+</sup>; **iPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> intracelular independente de Ca<sup>2+</sup>. \*significância do teste U de Mann-Whitney.

Figura 15. Atividade da PLA<sub>2</sub> em indivíduos UHR e controles saudáveis



Legenda: **UHR** *Ultra-high risk for psychosis*; **cPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> citosólica dependente de Ca<sup>2+</sup>; **sPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> secretória ou fosfolipase A<sub>2</sub> extracelular dependente de Ca<sup>2+</sup>; **iPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> intracelular independente de Ca<sup>2+</sup>. \*significância do teste U de Mann-Whitney.

### 5.3 PLD

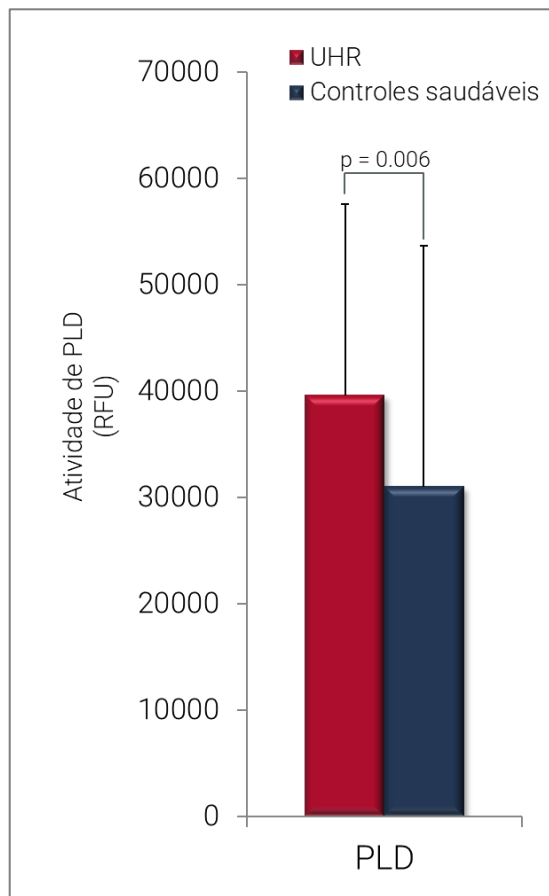
Observamos que indivíduos UHR apresentaram aumento da atividade de PLD quando comparados com controles saudáveis (tabela 7, figura 16).

Tabela 7. Atividade da PLD em indivíduos UHR e controles saudáveis

Atividade PLD (RFU)	UHR (n=85)	Controle (n=65)	p*
PLD	39.567 ± 18.021	30.999 ± 22.684	0,006

Os dados estão descritos como média ± desvio padrão. Legenda: **UHR** *Ultra-high risk for psychosis*; **PLD** Fosfolipase D; **RFU** unidades de fluorescência relativa. \*significância do teste U de Mann-Whitney.

Figura 16. Atividade da PLD em indivíduos UHR e controles saudáveis



Legenda: **UHR** *Ultra-high risk for psychosis*; **PLD** Fosfolipase D; **RFU** unidades de fluorescência relativa. \*significância do teste U de Mann-Whitney.

Foram encontradas algumas correlações significantes, porém fracas entre os marcadores biológicos, principalmente com a PLD e os sintomas psicopatológicos. Todavia são correlações fracas que não resistem a testes de comparações múltiplas (Tabela 8).

**Tabela 8.** Correlações entre metabólitos, fosfolipases e parâmetros clínicos

	PC aa C26:0		PC aa C38:4		PC aa C34:3		C16-OH		PLD	
	$\rho^+$	$\rho^*$	$\rho^+$	$\rho^*$	$\rho^+$	$\rho^*$	$\rho^+$	$\rho^*$	$\rho^+$	$\rho^*$
iPLA <sub>2</sub>	0.143	0.084	-0.105	0.209	0.55	0.517	-0.138	0.099	<b>0.397</b>	<b>&lt;0.001</b>
sPLA <sub>2</sub>	0.031	0.710	-0.013	0.872	-0.014	0.865	0.027	0.743	-0.083	0.367
cPLA <sub>2</sub>	0.106	0.204	-0.065	0.439	0.013	0.882	-0.013	0.873	0.073	0.433
PLD	0.111	0.233	-0.047	0.615	0.152	0.111	-0.136	0.147	-	-
SIPS positiva	-0.020	0.812	-0.059	0.483	<b>0.212</b>	<b>0.012</b>	-0.107	0.200	<b>0.186</b>	<b>0.043</b>
SIPS negativa	-0.039	0.664	-0.096	0.250	<b>0.195</b>	<b>0.021</b>	-0.035	0.679	<b>0.296</b>	<b>0.001</b>
SIPS desorganização	-0.020	0.808	-0.021	0.799	0.112	0.188	-0.095	0.256	<b>0.239</b>	<b>0.009</b>
SIPS geral	-0.088	0.288	0.069	0.410	0.148	0.082	-0.053	0.530	<b>0.380</b>	<b>&lt;0.001</b>

Legenda: \*Valor  $p$  de significância do teste de Spearman;  $\rho$  Coeficiente  $\rho$  de correlação do teste de Spearman; **iPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> intracelular independente de Ca<sup>2+</sup>; **sPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> secretória ou extracelular dependente de Ca<sup>2+</sup>; **cPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> citosólica dependente de Ca<sup>2+</sup>; **PLD** fosfolipase D; **PC** fosfatidilcolina; **aa** ligação diacil; **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina; **SIPS** *Structured Interview for Prodromal Syndromes*.

Tivemos acesso a 36 amostras longitudinais dos indivíduos UHR que foram avaliadas biologicamente independente do desfecho clínico: 9 conversores para neurose ou psicose (UHR-C) e 27 que apresentaram remissão total ou parcial. Quando desmembramos os indivíduos UHR em conversores para algum quadro psiquiátrico e não conversores (UHR-NC), não observamos diferenças entre as variáveis analisadas (Tabela 9).

**Tabela 9.** Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR conversores e não conversores para algum quadro psiquiátrico

Metabólitos (unidade)	UHR-NC (n=132)	UHR-C (n=9)	p*
PC aa C26:0 (pg/mL)	1.181,2 ± 103,2	1.135,7 ± 139,1	0,362
PC aa C38:4 (ng/mL)	71,3 ± 17,1	74,9 ± 12,0	0,221
PC aa C34:3 (pg/mL)	7.605,3 ± 3.352,5	8.509,9 ± 4.235,5	0,376
C16-OH (pg/mL)	10.578,1 ± 5.617,3	10.138,7 ± 5.189,9	0,952
iPLA <sub>2</sub>	1,8 ± 2,2	1,4 ± 1,1	0,761
cPLA <sub>2</sub>	5,6 ± 4,1	5,9 ± 4,0	0,364
sPLA <sub>2</sub>	9,8 ± 8,5	11,7 ± 9,7	0,552
PLD	33.112,9 ± 18593,4	42.496,7 ± 17124,5	0,838

Legenda: **UHR-NC** *Ultra-high risk for psychosis* não conversor; **UHR-C** *Ultra-high risk for psychosis* conversor; **PC** fosfatidilcolina; **aa** ligação diacil; **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina; **iPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> intracelular independente de Ca<sup>2+</sup>; **sPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> secretória ou extracelular dependente de Ca<sup>2+</sup>; **cPLA<sub>2</sub>** Fosfolipase A<sub>2</sub> citosólica dependente de Ca<sup>2+</sup>; **PLD** fosfolipase D. \*significância do teste U de Mann-Whitney.

Os indivíduos que evoluíram para algum quadro psiquiátrico não apresentam diferenças metabolômicas nos níveis basais e pós 01 ano de acompanhamento clínico (tabela 10), nem tampouco os indivíduos que tiveram uma remissão do quadro UHR (tabela 11).

**Tabela 10.** Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR conversores para quadros psiquiátricos – psicose e neurose

Metabólitos (unidade)	PRÉ (n=9)	PÓS (n=9)	<i>p</i> *
PC aa C26:0 (pg/mL)	1.176,3 ± 83,2	1.207,1 ± 51,1	0,278
PC aa C38:4 (ng/mL)	74,4 ± 16,8	71,1 ± 16,9	1,000
PC aa C34:3 (pg/mL)	7.659,8 ± 2.083,9	9.349,5 ± 9.630,5	0,215
C16-OH (pg/mL)	42.923,3 ± 38.754,5	26.796,3 ± 26.878,6	0,148

Legenda: **PC** fosfatidilcolina; **aa** ligação diacil; **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina; \*significância do teste de Friedman.

**Tabela 11.** Níveis plasmáticos de metabólitos em indivíduos UHR que apresentaram remissão.

Metabólitos (unidade)	PRÉ (n=27)	PÓS (n=27)	<i>p</i> *
PC aa C26:0 (pg/mL)	1.196,3 + 116,9	1.197,7 + 52,7	0,487
PC aa C38:4 (ng/mL)	69,5 + 16,5	72,8 + 26,1	0,724
PC aa C34:3 (pg/mL)	7.828,3 + 3.028	7.785,1 + 3.855,9	0,927
C16-OH (pg/mL)	18.956,5 + 18.666,1	25.040,6 + 35.471,9	0,501

Legenda: **PC** fosfatidilcolina; **aa** ligação diacil; **C16-OH** Hidroxihexadecanoilcarnitina; \*significância do teste de Friedman.

## 6.

# DISCUSSÃO

---

O principal objetivo deste trabalho foi investigar o perfil metabolômico em indivíduos UHR e controles saudáveis, a fim de identificar potenciais biomarcadores de traço para psicose e verificar se o painel de metabólitos nesta população é semelhante ao obtido em indivíduos em primeiro episódio psicótico. Nossos resultados mostraram em UHR um aumento de PC aa C34:3 e uma diminuição de C16-OH assim como uma maior atividade da PLA<sub>2</sub> e de PLD quando comparados com controles saudáveis. Estas diferenças também foram descritas na literatura em pacientes com quadro psicótico<sup>202-204</sup>.

Em 2019 nosso grupo publicou<sup>179</sup> um modelo de árvore de decisão com a concentração plasmática de 4 metabólitos que permitiam a classificação de indivíduos com esquizofrenia ou transtorno bipolar. Os resultados do presente trabalho não estão em linha com a hipótese primária de que a quantificação destes metabólitos na população UHR apresentaria níveis plasmáticos análogos aos indivíduos com esquizofrenia. No entanto, foram encontradas diferenças significativas entre controles saudáveis e UHR, sendo estes dados mais semelhantes com doentes do que com saudáveis, validando o diagnóstico e fazendo supor que UHR é uma fase precoce da psicose. A psicose é uma condição multidimensional com fatores biológicos e não biológicos envolvidos em sua fisiopatologia e não definida apenas por alterações metabolômicas, sendo esta uma ferramenta para fornecer informações úteis sobre mecanismos subjacentes da psicose. Nossos achados indicam que outros fatores têm que estar presentes para o desencadeamento do episódio psicótico em indivíduos em alto risco.

Os resultados aqui apresentados são capazes de discernir entre sujeitos saudáveis e UHR e dirige-se no mesmo sentido que os dados anteriores, mostrando consistência nas alterações metabolômicas, apesar da apresentação ser biologicamente heterogênea, inclusive naqueles que não foram observadas diferenças estatísticas, a direção da alteração é correlata. Ainda durante este estudo, 13 indivíduos

UHR converteram para um quadro de psicose franca, todavia a comparação dos parâmetros biológicos não os diferenciou.

A literatura científica tem demonstrado dificuldade na reprodução de achados anteriores devido à grande heterogeneidade das metodologias analíticas aplicadas, do enorme volume dos dados obtidos<sup>205</sup> e das diferentes ferramentas de tratamento de dados disponíveis<sup>206</sup> consequente da variabilidade metodológica. O uso de LC-MS/MS tem sido descrito como o método mais assertivo na quantificação de moléculas em baixas concentrações em matrizes biológicas complexas, no entanto, tamanha sensibilidade não consegue ser reproduzida caso haja quaisquer alterações nos parâmetros analíticos.

Apesar da quantificação não ser assertiva quanto ao modelo proposto anteriormente<sup>179</sup>, observamos que as diferenças encontradas demonstram uma similaridade na direção do perfil metabolômico proposto para indivíduos com esquizofrenia: aumento de PC aa C34:3 e diminuição de C16-OH em indivíduos UHR quando comparados com controles saudáveis. Esse resultado sugere que existe uma alteração de metabólitos plasmáticos que estão em linha com os resultados descritos anteriormente. Considerando que a remodelação da membrana plasmática nestes indivíduos encontra-se exacerbada - dados confirmados pelo aumento das fosfolipases A<sub>2</sub> e D em indivíduos UHR - os fosfolípides constituintes de membrana deveriam estar diminuídos pela alta taxa de clivagem. Para estes achados, não há explicação científica plausível, todavia, as diferentes matrizes biológicas utilizadas é um viés importante, que poderia justificar esses achados.

A diminuição da acilcarnitina C16-OH é um achado inédito em indivíduos UHR, estando em linha com a diminuição encontrada em indivíduos em primeiro surto psicótico<sup>207</sup>. A diminuição desta classe de metabólitos e a consequente disfunção do metabolismo lipídico pode levar ao desenvolvimento de uma síndrome metabólica, condição já descrita nas psicoses<sup>208,209</sup>. Novos estudos deverão determinar quais tipos de carnitinas são responsáveis por esta alteração. É interessante notar que a suplementação dietética de carnitinas como tratamento adjuvante a antipsicóticos tem sido discutida em modelos pré-clínicos<sup>210</sup>. De qualquer forma, nossos achados indicam uma disfunção do metabolismo lipídico em UHR, semelhante às encontradas em



indivíduos com quadro psicótico. Novos estudos deverão esclarecer se estas alterações estão relacionadas à manifestação clínica da psicose.

Apesar dos grandes avanços na busca de biomarcadores em todas as áreas da medicina, nos transtornos psiquiátricos não podemos dizer o mesmo. Todavia os maiores avanços a serem relatados envolvem o metabolismo lipídico<sup>211</sup>. Uma revisão de 2018<sup>212</sup> mostrou uma gama de estudos referente a alterações no metabolismo lipídico na esquizofrenia, todavia os achados são controversos, salientando a importância desta busca. De fato, uma simples busca de 2019 até agora com as palavras esquizofrenia e biomarcadores retornam 1600 publicações, se restringirmos a esquizofrenia e metabólica são 108 publicações neste mesmo período, mostrando o quanto a busca de um perfil de biomarcadores é essencial para a esquizofrenia. E quando falamos de pródromo de psicoses a necessidade é ainda mais pungente.

Utilizando modelos estatísticos multivariados não encontramos nenhuma tendência à classificação dos indivíduos UHR por meio destes marcadores de metabolismo de membrana. A classificação clínica de indivíduos em fase prodrômica da psicose considera alguns critérios questionáveis<sup>213-215</sup> por se tratar de um estado com alterações clínicas sutis e que pode não significar evolução para um quadro de psicose franca, visto que até 8% da população convive com sintomas psicóticos sem que isto prejudique suas funcionalidades<sup>216-218</sup>. Ademais, consideramos apenas dois desfechos clínicos: esquizofrenia e transtorno bipolar e é sabido que existem outras condições psiquiátricas que podem apresentar sintomas psicóticos, como por exemplo depressão, paranóia e neurose<sup>219,220</sup> ou que o desfecho pode ser atenuação ou remissão do quadro<sup>221,222</sup>. Isto posto, avaliar o perfil metabólico em coortes maiores e com diferentes desfechos clínicos poderia nos trazer informações importantes sobre o desenvolvimento destes transtornos neuropsiquiátricos. Além disso, o fato de utilizarmos esta classificação clínica para distinguirmos os grupos diagnósticos para executarmos as análises biológicas é um viés importante e pode justificar a não reprodutibilidade dos achados anteriores.

Em se tratando das fosfolipases, nossos resultados consolidam a hipótese da hiperfunção enzimática nas psicoses, sendo o aumento da PLA<sub>2</sub> um achado consistente na SCZ. Essa hipótese baseia-se no pressuposto de que a atividade da PLA<sub>2</sub> no cérebro altera a composição das membranas neuronais de forma a produzir ou

exacerbar os sintomas psicóticos<sup>52,171,223,224</sup>. Em apoio a esta hipótese, vários estudos em plasma, plaquetas, glóbulos vermelhos<sup>57,93,94,97,98,143,225-229</sup> e cérebro *post-mortem*<sup>226</sup> de pacientes com SCZ indicaram aumento da atividade da PLA<sub>2</sub>, bem como redução dos fosfolípides de membrana<sup>169,230,231</sup>, aumento de seus metabólitos<sup>232</sup> e alteração na fluidez da membrana<sup>63</sup>. Estudos de neuroimagem *in vivo* mostram que o metabolismo de membrana está acelerado em pacientes com SCZ<sup>95,233-239</sup>. Além disso, a atividade da PLA<sub>2</sub> já foi descrita elevada na fase inicial aguda da SCZ<sup>227</sup>, já foi associada com a psicopatologia<sup>229</sup>, é modulada pelo tratamento com antipsicóticos<sup>93,94,240-242</sup> e altos níveis de atividade da PLA<sub>2</sub> antes do tratamento correlacionam-se com uma melhor resposta ao tratamento com antipsicóticos<sup>229</sup>. A atividade da PLA<sub>2</sub> já foi relacionada à gravidade, duração dos sintomas psiquiátricos, funcionamento psicossocial<sup>7,229</sup> e demonstrou correlações com alterações estruturais no córtex, tálamo e hipocampo no primeiro surto psicótico<sup>242</sup>. E tem sido proposta como contribuinte para anormalidades estruturais do cérebro durante o pródromo imediato, isto é, indivíduos em UHR<sup>224,242</sup>. Os nossos resultados estão em linha com a literatura indicando que o aumento na atividade da PLA<sub>2</sub> pode desempenhar um papel fundamental nas psicoses e demonstram que as alterações do metabolismo de membrana precedem o primeiro episódio psicótico.

Até onde temos conhecimento, a atividade da PLD não foi mensurada em transtornos psicóticos. No entanto, os nossos resultados reforçam a hipótese do aumento do metabolismo de membrana plasmática. Além disso, alterações nos níveis de ácido lisofosfatídico, produto da PLD, já foram descritas na esquizofrenia<sup>243-245</sup>. Segundo Gotoh e colaboradores<sup>243</sup> os níveis plasmáticos de LPA podem ser utilizados para avaliação sintomática da esquizofrenia e estudos epigenéticos<sup>244</sup>, que incluem genes responsáveis pela sinalização mediada por LPA, fornecem novos achados sobre os mecanismos moleculares subjacentes a fisiopatologia da esquizofrenia, transtorno do espectro autista e transtorno bipolar reforçando a hipótese de sobreposição etiológica dos transtornos neuropsiquiátricos.

A premissa básica da hipótese da membrana plasmática é que o metabolismo neuronal equilibrado dos fosfolípides é necessário para a estruturação da arquitetura do cérebro durante o desenvolvimento, para sua modulação na puberdade e para o funcionamento normal na fase adulta<sup>224,246</sup>. Devido ao papel central dos fosfolípides,

particularmente nos neurônios, uma alteração fosfolipídica inevitavelmente levará ao comprometimento secundário na maioria dos neurotransmissores, canais iônicos e sistemas de sinalização celular<sup>52,224</sup>. Níveis plasmáticos e eritrocitários aumentados de LPC foram encontrados em pacientes com esquizofrenia<sup>247,248</sup>, no entanto, níveis séricos reduzidos de LPC também foram observados<sup>249</sup>. Níveis plasmáticos e de hemácias reduzidos de PC e PE também já foram descritos<sup>247,248,250,251</sup>. Lautin *et al.*<sup>252</sup> não encontrou diferenças nas concentrações de PC, PE, PS ou esfingomiélin (SM) em eritrócitos de pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos e controles saudáveis. McEvoy *et al.*<sup>253</sup> também não relataram diferenças significativas entre pacientes com esquizofrenia e controles nos níveis plasmáticos das classes de LPC, PC ou PE, no entanto, houve reduções significativas nos lipídios PC e PE em pacientes em primeiro episódio psicótico e episódios recorrentes em comparação aos controles.

Estas descobertas sugerem que potenciais biomarcadores para psicoses podem incluir alguns fosfolípidos de membrana. Nossos resultados confirmam esta hipótese tanto pelo aumento do fosfolípido PC aa C34:3 quanto pelo aumento da atividade de PLD e PLA<sub>2</sub>. Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente no desenvolvimento de painéis de biomarcadores para obter a melhor discriminação possível entre casos e controles. Um estudo<sup>254</sup> identificou dois painéis de potenciais biomarcadores com discriminação razoável entre indivíduos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e controles. Liu *et al.*<sup>255</sup> identificou um painel que consiste em ácido piroglutâmico, sorbitol e tocoferol- $\alpha$  que poderia discriminar sujeitos com esquizofrenia e controles saudáveis com uma boa capacidade preditiva. Yang *et al.*<sup>256</sup> identificou um painel de biomarcadores séricos para esquizofrenia consistindo em glicerato, ácido eicosenóico,  $\beta$ -hidroxibutirato, piruvato e cistina. He *et al.*<sup>250</sup> descobriram um painel de 5 biomarcadores plasmáticos de esquizofrenia consistindo em arginina, glutamina, histidina, ornitina e PC ae C38:6. Xuan *et al.*<sup>257</sup> realizaram a análise do perfil sérico metabólico de pacientes com esquizofrenia não medicados e identificou um painel de quatro biomarcadores (citrato, ácido palmítico, mio-inositol e alantoína). Messamore e Yao<sup>258</sup> propõem um modelo relacionando baixos níveis de fosfolípidos, altos níveis de LPC e baixos níveis de ácido araquidônico em pacientes com esquizofrenia com níveis de moléculas neuroativas, incluindo dopamina e glutamato.

As diversas funções dos metabólitos de membrana instigam pesquisadores a verificar mais profundamente seu impacto nas doenças neuropsiquiátricas, especialmente na esquizofrenia e, mais recentemente, nos estágios iniciais da psicose, visto que os estudos descrevem uma distribuição bidirecional desses metabólitos nos transtornos psicóticos. Devido à natureza heterogênea das psicoses, a identificação de um único biomarcador com alta sensibilidade e especificidade é improvável. O conceito de painéis pode fornecer uma medida mais confiável e aplicável. Um dos principais desafios, nessa busca, é a necessidade de tamanhos amostrais grandes para garantir que os subtipos relevantes tenham representação adequada de uma apresentação clínica com amplo espectro de alterações moleculares<sup>259,260</sup>. A análise do perfil metabolômico em indivíduos UHR é fundamental para identificarmos precocemente algum traço capaz de tornar este diagnóstico mais acurado e auxiliar na previsão da conversão para psicose franca.

# 7.

## CONCLUSÃO

---

O diagnóstico precoce de indivíduos com psicose aprimora significativamente o desfecho clínico<sup>5,205</sup>. As características clínicas têm valor preditivo limitado e, portanto, biomarcadores para psicose e sua fase prodrômica são de grande valor<sup>261-264</sup>. O interesse em identificar biomarcadores nos transtornos psicóticos cresceu rapidamente nos últimos anos, pois podem contribuir para um diagnóstico mais objetivo e confiável. Além disso, existe o potencial de que tais biomarcadores possam ajudar na identificação de indivíduos que podem desenvolver transtornos psicóticos entre aqueles em estado mental de risco (ARMS - *At Risk Mental State*)<sup>265,266</sup> ou em risco ultra alto de psicose (UHR)<sup>267-269</sup>, fornecendo um método de diagnóstico em estágio inicial, ajudando a prever a resposta ao tratamento ou o desfecho da doença.

Atualmente as ciências -ômicas têm ganhado destaque na busca por biomarcadores. A metabolômica fornece um registro instantâneo do estado fisiológico do organismo em um determinado momento e existem metabólitos envolvidos em todas as vias sugeridas na fisiopatologia das psicoses, como o estresse oxidativo, neuroinflamação, desequilíbrio no metabolismo de ácidos graxos, no metabolismo energético e no metabolismo da membrana plasmática. Nossos achados demonstram que o metabolismo de membrana se encontra alterado em indivíduos em fase prodrômica das psicoses (UHR) pelo aumento das fosfolipases e alterações nos metabólitos de membrana, mas o modelo proposto em 2019 não foi reprodutível. Isto posto, é sabido que painéis de biomarcadores podem ser uma ferramenta útil no auxílio ao diagnóstico e devem ser usados como parte de uma avaliação mais ampla considerando uma série de fatores de risco importantes, todavia mais estudos são necessários para a determinação definitiva de um painel de biomarcadores<sup>270</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Perälä, J. *et al.* Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Archives of General Psychiatry* vol. 64 19 Preprint at <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19> (2007).
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **392**, 1789–1858 (2018).
3. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association Staff & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. (American Psychiatric Association, 1994).
4. Rössler, W., Salize, H. J., van Os, J. & Riecher-Rössler, A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **15**, 399–409 (2005).
5. Larsen, T. K. *et al.* Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. *Psychol. Med.* **41**, 1461–1469 (2011).
6. Fusar-Poli, P. *et al.* The Psychosis High-Risk State. *JAMA Psychiatry* vol. 70 107 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269> (2013).
7. Yung, A. R. & McGorry, P. D. The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin* vol. 22 353–370 Preprint at <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.353> (1996).
8. Yung, A. R. *et al.* Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **39**, 964–971 (2005).
9. Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A. & Ruhrmann, S. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry* **10**, 165–174 (2011).
10. McHugh, M. J. *et al.* The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo. *Schizophr. Res.* **195**, 543–548 (2018).
11. Correll, C. U., Hauser, M., Auther, A. M. & Cornblatt, B. A. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J. Child Psychol. Psychiatry* **51**, 390–431 (2010).
12. Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Berning, J., Maier, W. & Klosterkötter, J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr. Bull.* **36**, 182–191 (2010).
13. Montemagni, C., Bellino, S., Bracale, N., Bozzatello, P. & Rocca, P. Models Predicting Psychosis in Patients With High Clinical Risk: A Systematic Review. *Front. Psychiatry* **11**, 223 (2020).
14. Fusar-Poli, P. *et al.* At Risk for Schizophrenic or Affective Psychoses? A Meta-Analysis of DSM/ICD Diagnostic Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Schizophrenia Bulletin* vol. 39 923–932 Preprint at <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs060> (2013).

15. Schultze-Lutter, F. *et al.* EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur. Psychiatry* **30**, 405–416 (2015).
16. Kempton, M. J. & McGuire, P. How can neuroimaging facilitate the diagnosis and stratification of patients with psychosis? *European Neuropsychopharmacology* vol. 25 725–732 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.006> (2015).
17. Fusar-Poli, P. *et al.* Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* **69**, 220–229 (2012).
18. Fusar-Poli, P. *et al.* At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* **14**, 322–332 (2015).
19. Fusar-Poli, P. & Schultze-Lutter, F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. *Evid. Based. Ment. Health* **19**, 10–15 (2016).
20. van Os, J. & Guloksuz, S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* vol. 16 200–206 Preprint at <https://doi.org/10.1002/wps.20423> (2017).
21. Moritz, S., Gawęda, Ł., Heinz, A. & Gallinat, J. Early detection. A defense of our statement that we should not catastrophize a future we cannot reliably predict nor change. A plea for a faster transition of traditional ‘early intervention’ programs for psychosis into new treatment models. *Psychological Medicine* vol. 51 219–222 Preprint at <https://doi.org/10.1017/s0033291719003477> (2021).
22. Yung, A. R. *et al.* Whither the attenuated psychosis syndrome? *Schizophr. Bull.* **38**, 1130–1134 (2012).
23. Polari, A. *et al.* Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. *Schizophr. Res.* **197**, 550–556 (2018).
24. Mechelli, A. *et al.* Using clinical information to make individualized prognostic predictions in people at ultra high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* vol. 184 32–38 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.047> (2017).
25. Ruhrmann, S. *et al.* Prediction of Psychosis in Adolescents and Young Adults at High Risk. *Archives of General Psychiatry* vol. 67 241 Preprint at <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.206> (2010).
26. Fusar-Poli, P. *et al.* Development and Validation of a Clinically Based Risk Calculator for the Transdiagnostic Prediction of Psychosis. *JAMA Psychiatry* **74**, 493–500 (2017).
27. Andreou, C. & Borgwardt, S. Structural and functional imaging markers for susceptibility to psychosis. *Mol. Psychiatry* **25**, 2773–2785 (2020).
28. Delaney, S. *et al.* Inflammatory biomarkers in psychosis and clinical high risk populations. *Schizophr. Res.* **206**, 440–443 (2019).
29. Clark, S. R. *et al.* Prediction of transition from ultra-high risk to first-episode psychosis using a probabilistic model combining history, clinical assessment and fatty-acid biomarkers. *Transl. Psychiatry* **6**, e897 (2016).
30. Taylor, J. H., Calkins, M. E. & Gur, R. E. Markers of Psychosis Risk in the General Population. *Biol. Psychiatry* **88**, 337–348 (2020).

31. Lin, C.-H. & Lane, H.-Y. Early Identification and Intervention of Schizophrenia: Insight From Hypotheses of Glutamate Dysfunction and Oxidative Stress. *Front. Psychiatry* **10**, 93 (2019).
32. McHugh, M., McGorry, P., Hickie, I. & Thompson, A. Defining trait and state risk for psychosis: evidence to maintain the status quo. (2016).
33. Harrison, P. J. & Owen, M. J. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *The Lancet* vol. 361 417–419 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12379-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12379-3) (2003).
34. Seabra, G., Falvella, A. C. B., Guest, P. C., Martins-de-Souza, D. & de Almeida, V. Proteomics and Lipidomics in the Elucidation of Endocannabinoid Signaling in Healthy and Schizophrenia Brains. *PROTEOMICS* vol. 18 1700270 Preprint at <https://doi.org/10.1002/pmic.201700270> (2018).
35. Keks, N. *et al.* Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs* vol. 34 473–507 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00718-4> (2020).
36. Wheeler, E. N. W. *et al.* DNA methylation and brain structure and function across the life course: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **113**, 133–156 (2020).
37. Zuccoli, G. S., Saia-Cereda, V. M., Nascimento, J. M. & Martins-de-Souza, D. The Energy Metabolism Dysfunction in Psychiatric Disorders Postmortem Brains: Focus on Proteomic Evidence. *Front. Neurosci.* **11**, 493 (2017).
38. Steiner, J., Guest, P. C., Rahmoune, H. & Martins-de-Souza, D. The Application of Multiplex Biomarker Techniques for Improved Stratification and Treatment of Schizophrenia Patients. *Methods Mol. Biol.* **1546**, 19–35 (2017).
39. Luo, X. *et al.* Protein-protein interaction and pathway analyses of top schizophrenia genes reveal schizophrenia susceptibility genes converge on common molecular networks and enrichment of nucleosome (chromatin) assembly genes in schizophrenia susceptibility loci. *Schizophr. Bull.* **40**, 39–49 (2014).
40. Nascimento, J. M. & Martins-de-Souza, D. The proteome of schizophrenia. *npj Schizophrenia* vol. 1 Preprint at <https://doi.org/10.1038/npjrsch.2014.3> (2015).
41. Pereira, C. A. C. *et al.* COX-2 pathway is upregulated in ultra-high risk individuals for psychosis. *World J. Biol. Psychiatry* 1–6 (2021).
42. Joaquim, H. P. G. *et al.* Plasmatic endocannabinoids are decreased in subjects with ultra-high risk of psychosis. *Eur. J. Neurosci.* **55**, 1079–1087 (2022).
43. van Meer, G., Voelker, D. R. & Feigenson, G. W. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* vol. 9 112–124 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrm2330> (2008).
44. Perttu, E. K., Kohli, A. G. & Szoka, F. C., Jr. Inverse-phosphocholine lipids: a remix of a common phospholipid. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 4485–4488 (2012).
45. Schaeffer, E. L. & Gattaz, W. F. Cholinergic and glutamatergic alterations beginning at the early stages of Alzheimer disease: participation of the phospholipase A2 enzyme. *Psychopharmacology* **198**, 1–27 (2008).
46. Jones, L. L., McDonald, D. A. & Borum, P. R. Acylcarnitines: role in brain. *Prog. Lipid Res.* **49**,



61–75 (2010).

47. Reuter, S. E. & Evans, A. M. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin. Pharmacokinet.* **51**, 553–572 (2012).
48. Calabrese, J. R. *et al.* Predictors of bipolar disorder risk among patients currently treated for major depression. *MedGenMed* **8**, 38 (2006).
49. Danielli, J. F. & Davson, H. A contribution to the theory of permeability of thin films. *J. Cell. Comp. Physiol.* **5**, 495–508 (1935).
50. Singer, S. J. & Nicolson, G. L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* **175**, 720–731 (1972).
51. Gallala, H. D., Breiden, B. & Sandhoff, K. Regulation of the NPC2 protein-mediated cholesterol trafficking by membrane lipids. *J. Neurochem.* **116**, 702–707 (2011).
52. Horrobin, D. F., Glen, A. I. M. & Vaddadi, K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Research* vol. 13 195–207 Preprint at [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)90043-4](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90043-4) (1994).
53. Brown, H. A. & Murphy, R. C. Working towards an exegesis for lipids in biology. *Nat. Chem. Biol.* **5**, 602–606 (2009).
54. Fahy, E. *et al.* Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* **50 Suppl**, S9-14 (2009).
55. Fahy, E. *et al.* A comprehensive classification system for lipids1. *J. Lipid Res.* **46**, 839–861 (2005).
56. Regehr, W. G., Carey, M. R. & Best, A. R. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron* **63**, 154–170 (2009).
57. Fenton, W. S., Hibbeln, J. & Knable, M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **47**, 8–21 (2000).
58. Peterson, B. L. & Cummings, B. S. A review of chromatographic methods for the assessment of phospholipids in biological samples. *Biomedical Chromatography* vol. 20 227–243 Preprint at <https://doi.org/10.1002/bmc.563> (2006).
59. Frisardi, V., Panza, F., Seripa, D., Farooqui, T. & Farooqui, A. A. Glycerophospholipids and glycerophospholipid-derived lipid mediators: a complex meshwork in Alzheimer’s disease pathology. *Prog. Lipid Res.* **50**, 313–330 (2011).
60. Bazan, N. G. Lipid signaling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. *Mol. Neurobiol.* **32**, 89–103 (2005).
61. Horrobin, D. F. Disorders of Phospholipid Metabolism in Schizophrenia, Affective Disorders, and Neurodegenerative Disorders. *Fatty Acids* 331–344 Preprint at <https://doi.org/10.1385/1-59259-119-1:331>.
62. Schaeffer, E. L., Bassi, F., Jr & Gattaz, W. F. Inhibition of phospholipase A2 activity reduces membrane fluidity in rat hippocampus. *J. Neural Transm.* **112**, 641–647 (2005).
63. Eckert, G. P., Schaeffer, E. L., Schmitt, A., Maras, A. & Gattaz, W. F. Increased brain membrane fluidity in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* **44**, 161–162 (2011).

64. Lunt, G. G. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects, 5th ed., edited by G. J. Siegel, B. W. Agranoff, R. W. Albers, and P. B. Molinoff. Raven Press, New York, 1994; book: ISBN 0-7817-0104-X, 1,104 pp., \$67.00; slides: ISBN 0-7817-0134-1, 419 sl. *Journal of Neurochemistry* vol. 64 1424–1424 Preprint at <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.64031424.x> (2002).
65. Khan, M. I. & Hariprasad, G. Human Secretary Phospholipase A2 Mutations and Their Clinical Implications. *J. Inflamm. Res.* **13**, 551–561 (2020).
66. Kita, Y., Shindou, H. & Shimizu, T. Cytosolic phospholipase A2 and lysophospholipid acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **1864**, 838–845 (2019).
67. Schaloske, R. H. & Dennis, E. A. The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system. *Biochim. Biophys. Acta* **1761**, 1246–1259 (2006).
68. Burke, J. E. & Dennis, E. A. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling. *J. Lipid Res.* **50 Suppl**, S237-42 (2009).
69. Ong, W.-Y., Farooqui, T., Kokotos, G. & Farooqui, A. A. Synthetic and natural inhibitors of phospholipases A2: their importance for understanding and treatment of neurological disorders. *ACS Chem. Neurosci.* **6**, 814–831 (2015).
70. Kudo, I. & Murakami, M. Phospholipase A2 enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **68–69**, 3–58 (2002).
71. Murakami, M., Nakatani, Y., Atsumi, G.-I., Inoue, K. & Kudo, I. Regulatory Functions of Phospholipase A2. *Crit. Rev. Immunol.* **37**, 127–195 (2017).
72. Allyson, J., Bi, X., Baudry, M. & Massicotte, G. Maintenance of synaptic stability requires calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> activity. *Neural Plast.* **2012**, 569149 (2012).
73. Fitzpatrick, J. S. & Baudry, M. Blockade of long-term depression in neonatal hippocampal slices by a phospholipase A2 inhibitor. *Brain Res. Dev. Brain Res.* **78**, 81–86 (1994).
74. Dennis, E. A., Cao, J., Hsu, Y.-H., Magrioti, V. & Kokotos, G. Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem. Rev.* **111**, 6130–6185 (2011).
75. Sun, G. Y. *et al.* Dynamic Role of Phospholipases A2 in Health and Diseases in the Central Nervous System. *Cells* **10**, (2021).
76. Niknami, M., Patel, M., Witting, P. K. & Dong, Q. Molecules in focus: cytosolic phospholipase A2-alpha. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **41**, 994–997 (2009).
77. Riendeau, D. *et al.* Arachidonyl trifluoromethyl ketone, a potent inhibitor of 85-kDa phospholipase A2, blocks production of arachidonate and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid by calcium ionophore-challenged platelets. *J. Biol. Chem.* **269**, 15619–15624 (1994).
78. Turk, J. *et al.* Metabolic Effects of Selective Deletion of Group VIA Phospholipase A2 from Macrophages or Pancreatic Islet Beta-Cells. *Biomolecules* **10**, (2020).
79. Turk, J., White, T. D., Nelson, A. J., Lei, X. & Ramanadham, S. iPLA2 $\beta$  and its role in male fertility, neurological disorders, metabolic disorders, and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **1864**, 846–860 (2019).
80. Balboa, M. A., Varela-Nieto, I., Killermann Lucas, K. & Dennis, E. A. Expression and function

of phospholipase A(2) in brain. *FEBS Lett.* **531**, 12–17 (2002).

81. Kinghorn, K. J. *et al.* Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Brain* **138**, 1801–1816 (2015).
82. Strokin, M. & Reiser, G. Mitochondria from a mouse model of the human infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) with genetic defects in VIA iPLA2 have disturbed Ca(2+) regulation with reduction in Ca(2+) capacity. *Neurochem. Int.* **99**, 187–193 (2016).
83. Blanchard, H. *et al.* iPLA2 $\beta$  knockout mouse, a genetic model for progressive human motor disorders, develops age-related neuropathology. *Neurochem. Res.* **39**, 1522–1532 (2014).
84. Basselin, M. *et al.* Imaging decreased brain docosahexaenoic acid metabolism and signaling in iPLA(2) $\beta$  (VIA)-deficient mice. *J. Lipid Res.* **51**, 3166–3173 (2010).
85. Strokin, M., Sergeeva, M. & Reiser, G. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid release in rat brain astrocytes is mediated by two separate isoforms of phospholipase A2 and is differently regulated by cyclic AMP and Ca<sup>2+</sup>. *Br. J. Pharmacol.* **139**, 1014–1022 (2003).
86. Cheon, Y. *et al.* Disturbed brain phospholipid and docosahexaenoic acid metabolism in calcium-independent phospholipase A(2)-VIA (iPLA(2) $\beta$ )-knockout mice. *Biochim. Biophys. Acta* **1821**, 1278–1286 (2012).
87. Friend, S. F., Nachnani, R., Powell, S. B. & Risbrough, V. B. C-Reactive Protein: Marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery. *Eur. J. Neurosci.* **55**, 2297–2310 (2022).
88. Talib, L. L., Diniz, B. S., Zainaghi, I. A., Forlenza, O. V. & Gattaz, W. F. A radioenzymatic assay to identify three groups of phospholipase A(2) in platelets. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **86**, 149–153 (2012).
89. Duchez, A.-C. *et al.* Respective contribution of cytosolic phospholipase A2 $\alpha$  and secreted phospholipase A2 IIA to inflammation and eicosanoid production in arthritis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **143**, 106340 (2019).
90. Subra, C. *et al.* Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins. *J. Lipid Res.* **51**, 2105–2120 (2010).
91. Dore, E. & Boilard, E. Roles of secreted phospholipase A2 group IIA in inflammation and host defense. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **1864**, 789–802 (2019).
92. Zhang, L. *et al.* Oleonic acid protects against cognitive decline and neuroinflammation-mediated neurotoxicity by blocking secretory phospholipase A2 IIA-activated calcium signals. *Mol. Immunol.* **99**, 95–103 (2018).
93. Gattaz, W. F., Köllisch, M., Thuren, T., Virtanen, J. A. & Kinnunen, P. K. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol. Psychiatry* **22**, 421–426 (1987).
94. Gattaz, W. F., Hübner, C. V., Nevalainen, T. J., Thuren, T. & Kinnunen, P. K. Increased serum phospholipase A<sub>2</sub> activity in schizophrenia: A replication study. *Biol. Psychiatry* **28**, 495–501 (1990).
95. Pettegrew, J. W. *et al.* Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics: A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance

- spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* **48**, 563–568 (1991).
96. Emsley, R., Oosthuizen, P. & van Rensburg, S. J. Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* **17**, 1081–1091 (2003).
  97. Berger, G. E., Smesny, S. & Amminger, G. P. Bioactive lipids in schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry* **18**, 85–98 (2006).
  98. Law, M. H., Cotton, R. G. H. & Berger, G. E. The role of phospholipases A2 in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **11**, 547–556 (2006).
  99. Smesny, S. *et al.* Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A2 activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Mol. Psychiatry* **19**, 317–324 (2014).
  100. Reimers, A. & Ljung, H. The emerging role of omega-3 fatty acids as a therapeutic option in neuropsychiatric disorders. *Ther Adv Psychopharmacol* **9**, 2045125319858901 (2019).
  101. Simopoulos, A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* **56**, 365–379 (2002).
  102. Agostoni, C. *et al.* The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, (2017).
  103. Brown, H. A., Thomas, P. G. & Lindsley, C. W. Targeting phospholipase D in cancer, infection and neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 351–367 (2017).
  104. Bruntz, R. C., Taylor, H. E., Lindsley, C. W. & Brown, H. A. Phospholipase D2 mediates survival signaling through direct regulation of Akt in glioblastoma cells. *J. Biol. Chem.* **289**, 600–616 (2014).
  105. Exton, J. H. Phospholipase D-structure, regulation and function. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **144**, 1–94 (2002).
  106. Cockcroft, S. Signalling roles of mammalian phospholipase D1 and D2. *Cell. Mol. Life Sci.* **58**, 1674–1687 (2001).
  107. Exton, J. H. Phospholipase D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **905**, 61–68 (2000).
  108. Sternweis, P. C. Phospholipase D. in *Handbook of Cell Signaling* 237–241 (Elsevier Inc., 2003).
  109. Nelson, R. K. & Frohman, M. A. Physiological and pathophysiological roles for phospholipase D. *J. Lipid Res.* **56**, 2229–2237 (2015).
  110. Rogasevskaia, T. P. & Coorssen, J. R. The Role of Phospholipase D in Regulated Exocytosis. *J. Biol. Chem.* **290**, 28683–28696 (2015).
  111. Krishnan, B. *et al.* Dopamine-induced plasticity, phospholipase D (PLD) activity and cocaine-cue behavior depend on PLD-linked metabotropic glutamate receptors in amygdala. *PLoS One* **6**, e25639 (2011).
  112. Krishnan, B. *et al.* Fear potentiated startle increases phospholipase D (PLD) expression/activity and PLD-linked metabotropic glutamate receptor mediated post-tetanic potentiation in rat amygdala. *Neurobiol. Learn. Mem.* **128**, 65–79 (2016).
  113. Krishnan, B. Amygdala-Hippocampal Phospholipase D (PLD) Signaling As Novel

- Mechanism of Cocaine-Environment Maladaptive Conditioned Responses. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **19**, (2016).
114. Hammond, S. M. *et al.* Human ADP-ribosylation factor-activated phosphatidylcholine-specific phospholipase D defines a new and highly conserved gene family. *J. Biol. Chem.* **270**, 29640–29643 (1995).
  115. Utter, M. *et al.* Elevated phospholipase D activity in androgen-insensitive prostate cancer cells promotes both survival and metastatic phenotypes. *Cancer Lett.* **423**, 28–35 (2018).
  116. Brandenburg, L.-O. *et al.* Involvement of formyl-peptide-receptor-like-1 and phospholipase D in the internalization and signal transduction of amyloid beta 1-42 in glial cells. *Neuroscience* **156**, 266–276 (2008).
  117. Oliveira, T. G. & Di Paolo, G. Phospholipase D in brain function and Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* **1801**, 799–805 (2010).
  118. Liu, Y. *et al.* Intracellular trafficking of presenilin 1 is regulated by beta-amyloid precursor protein and phospholipase D1. *J. Biol. Chem.* **284**, 12145–12152 (2009).
  119. Blanco-Luquin, I. *et al.* PLD3 epigenetic changes in the hippocampus of Alzheimer's disease. *Clin. Epigenetics* **10**, 116 (2018).
  120. Göbel, K. *et al.* Phospholipase D1 mediates lymphocyte adhesion and migration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur. J. Immunol.* **44**, 2295–2305 (2014).
  121. Pettegrew, J. W., Levine, J. & McClure, R. J. Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Mol. Psychiatry* **5**, 616–632 (2000).
  122. Virmani, A. & Binienda, Z. Role of carnitine esters in brain neuropathology. *Mol. Aspects Med.* **25**, 533–549 (2004).
  123. Nałecz, K. A., Miecz, D., Berezowski, V. & Cecchelli, R. Carnitine: transport and physiological functions in the brain. *Mol. Aspects Med.* **25**, 551–567 (2004).
  124. Zanelli, S. A., Solenski, N. J., Rosenthal, R. E. & Fiskum, G. Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl-L-carnitine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1053**, 153–161 (2005).
  125. Calabrese, V., Giuffrida Stella, A. M., Calvani, M. & Butterfield, D. A. Acetylcarnitine and cellular stress response: roles in nutritional redox homeostasis and regulation of longevity genes. *J. Nutr. Biochem.* **17**, 73–88 (2006).
  126. Bresolin, N., Freddo, L., Vergani, L. & Angelini, C. Carnitine, carnitine acyltransferases, and rat brain function. *Exp. Neurol.* **78**, 285–292 (1982).
  127. Wawrzeńczyk, A., Nałecz, K. A. & Nałecz, M. J. Effect of externally added carnitine on the synthesis of acetylcholine in rat cerebral cortex cells. *Neurochem. Int.* **26**, 635–641 (1995).
  128. Rebouche, C. J. & Engel, A. G. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim. Biophys. Acta* **630**, 22–29 (1980).
  129. Bird, M. I., Munday, L. A., Saggerson, E. D. & Clark, J. B. Carnitine acyltransferase activities in rat brain mitochondria. Bimodal distribution, kinetic constants, regulation by malonyl-CoA and developmental pattern. *Biochem. J* **226**, 323–330 (1985).
  130. Miecz, D. *et al.* Localization of organic cation/carnitine transporter (OCTN2) in cells forming

- the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* **104**, 113–123 (2008).
131. Kido, Y. *et al.* Functional relevance of carnitine transporter OCTN2 to brain distribution of L-carnitine and acetyl-L-carnitine across the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* **79**, 959–969 (2001).
  132. Sloan, J. L. & Mager, S. Cloning and functional expression of a human Na<sup>(+)</sup> and Cl<sup>(-)</sup>-dependent neutral and cationic amino acid transporter B<sup>(0+)</sup>. *J. Biol. Chem.* **274**, 23740–23745 (1999).
  133. Nakanishi, T. *et al.* Na<sup>(+)</sup>- and Cl<sup>(-)</sup>-coupled active transport of carnitine by the amino acid transporter ATB<sup>(0,+)</sup> from mouse colon expressed in HRPE cells and *Xenopus* oocytes. *J. Physiol.* **532**, 297–304 (2001).
  134. Kimura, S. & Amemiya, F. Brain and liver pathology in a patient with carnitine deficiency. *Brain Dev.* **12**, 436–439 (1990).
  135. Ferreira, G. C. & McKenna, M. C. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem. Res.* **42**, 1661–1675 (2017).
  136. Ebert, D., Haller, R. G. & Walton, M. E. Energy contribution of octanoate to intact rat brain metabolism measured by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurosci.* **23**, 5928–5935 (2003).
  137. Sussulini, A. *Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications.* (Springer, 2017).
  138. Sussulini, A. Erratum to: Chapters 1 and 11 of *Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications.* *Adv. Exp. Med. Biol.* **965**, E1–E2 (2017).
  139. Fiehn, O. *et al.* Metabolite profiling for plant functional genomics. *Nature Biotechnology* vol. 18 1157–1161 Preprint at <https://doi.org/10.1038/81137> (2000).
  140. Bu, Q., Huang, Y., Yan, G., Cen, X. & Zhao, Y.-L. Metabolomics: a revolution for novel cancer marker identification. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **15**, 266–275 (2012).
  141. Kurita, M., Nishino, S., Numata, Y., Okubo, Y. & Sato, T. The noradrenaline metabolite MHPG is a candidate biomarker between the depressive, remission, and manic states in bipolar disorder I: two long-term naturalistic case reports. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **11**, 353–358 (2015).
  142. Sethi, S. & Brietzke, E. Omics-Based Biomarkers: Application of Metabolomics in Neuropsychiatric Disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **19**, yv096 (2015).
  143. Bennett, C. N. & Horrobin, D. F. Gene targets related to phospholipid and fatty acid metabolism in schizophrenia and other psychiatric disorders: an update. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* vol. 63 47–59 Preprint at <https://doi.org/10.1054/plef.2000.0191> (2000).
  144. Mahadik, S. P. & Evans, D. R. Is schizophrenia a metabolic brain disorder? Membrane phospholipid dysregulation and its therapeutic implications. *Psychiatr. Clin. North Am.* **26**, 85–102 (2003).
  145. Schaeffer, E. L. & Gattaz, W. F. Alterations of brain membranes in schizophrenia: impact of phospholipase A2. *Curr. Top. Med. Chem.* (2012).
  146. Forlenza, O. V., Schaeffer, E. L. & Gattaz, W. F. The role of phospholipase A2 in neuronal

homeostasis and memory formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* vol. 114 231–238 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0597-0> (2007).

147. Müller, C. P. *et al.* Brain membrane lipids in major depression and anxiety disorders. *Biochim. Biophys. Acta* **1851**, 1052–1065 (2015).
148. Barbosa, N. R., Junqueira, R. M., Vallada, H. P. & Gattaz, W. F. Association between Bsn1 genotype and increased phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **257**, 340–343 (2007).
149. Bianchi, L. *et al.* Extracellular levels of amino acids and choline in human high grade gliomas: an intraoperative microdialysis study. *Neurochem. Res.* **29**, 325–334 (2004).
150. Wibom, C. *et al.* Metabolomic patterns in glioblastoma and changes during radiotherapy: a clinical microdialysis study. *J. Proteome Res.* **9**, 2909–2919 (2010).
151. Batalla, A. *et al.* Apoptotic markers in cultured fibroblasts correlate with brain metabolites and regional brain volume in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia and healthy controls. *Transl. Psychiatry* **5**, e626 (2015).
152. Chatterjee, P. *et al.* Plasma phospholipid and sphingolipid alterations in Presenilin1 mutation carriers: A pilot study. *J. Alzheimers. Dis.* **50**, 887–894 (2016).
153. Malhi, G. S. *et al.* Measuring mania metabolites: a longitudinal proton spectroscopy study of hypomania. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 57–66 (2007).
154. Soeiro-de-Souza, M. G. *et al.* Anterior cingulate Glutamate–Glutamine cycle metabolites are altered in euthymic bipolar I disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **25**, 2221–2229 (2015).
155. Zheng, P. *et al.* Plasma metabolomics as a novel diagnostic approach for major depressive disorder. *J. Proteome Res.* **11**, 1741–1748 (2012).
156. Xu, J. *et al.* Neurochemical abnormalities in unmedicated bipolar depression and mania: a 2D 1H MRS investigation. *Psychiatry Res.* **213**, 235–241 (2013).
157. Jové, M., Portero-Otín, M., Naudí, A., Ferrer, I. & Pamplona, R. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **73**, 640–657 (2014).
158. Martins-de-Souza, D. *Proteomics and Metabolomics in Psychiatry*. (Karger Medical and Scientific Publishers, 2014).
159. Bahn, S. & Schwarz, E. Serumbiomarker für psychiatrische Erkrankungen. *Nervenarzt* **82**, 1395–6, 1398, 1400 passim (2011).
160. Cho, S. M. *et al.* Correlations of amyloid- $\beta$  concentrations between CSF and plasma in acute Alzheimer mouse model. *Sci. Rep.* **4**, 6777 (2014).
161. Bogdanov, M. *et al.* Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* **131**, 389–396 (2008).
162. Zhang C., Mao J.-Y. & Hou Y.-Z. [Advance of data collection and analysis in metabolomics research]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* **29**, 949–952 (2009).
163. Kaddurah-Daouk, R. & Krishnan, K. R. R. Metabolomics: a global biochemical approach to the study of central nervous system diseases. *Neuropsychopharmacology* **34**, 173–186

(2009).

164. Laruelle, M. *et al.* Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 9235–9240 (1996).
165. Kapur, S. & Seeman, P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* **158**, 360–369 (2001).
166. Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L. & Innis, R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol. Psychiatry* **46**, 56–72 (1999).
167. Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W. & Holzmüller, B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci. Lett.* **20**, 379–382 (1980).
168. Gattaz, W. F., Gattaz, D. & Beckmann, H. Glutamate in schizophrenics and healthy controls. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **231**, 221–225 (1982).
169. Yao, J. K., Leonard, S. & Reddy, R. D. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* **42**, 7–17 (2000).
170. Fukuzako, H. *et al.* Subtype-associated metabolite differences in the temporal lobe in schizophrenia detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res.* **92**, 45–56 (1999).
171. Gattaz, W. F. & Brunner, J. Phospholipase A2 and hypofrontality in schizophrenia. *Schizophrenia Research* vol. 18 156 Preprint at [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(96\)85503-4](https://doi.org/10.1016/0920-9964(96)85503-4) (1996).
172. Horrobin, D. Chapter 3 The lipid hypothesis of schizophrenia. *Brain Lipids and Disorders in Biological Psychiatry* 39–52 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s0167-7306\(02\)35032-4](https://doi.org/10.1016/s0167-7306(02)35032-4) (2002).
173. Brunner, J. & Gattaz, W. F. Intracerebral injection of phospholipase A2 inhibits dopamine-mediated behavior in rats: possible implications for schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **246**, 13–16 (1995).
174. Horrobin, D. F., Manku, M. S., Hillman, H., Jain, A. & Glen, M. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biol. Psychiatry* **30**, 795–805 (1991).
175. Peet, M., Laugharne, J. D., Horrobin, D. F. & Reynolds, G. P. Arachidonic acid: a common link in the biology of schizophrenia? *Arch. Gen. Psychiatry* **51**, 665–666 (1994).
176. Yao, J. K. & van Kammen, D. P. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. I. Membrane fluidity. *Schizophr. Res.* **11**, 209–216 (1994).
177. Khan, M. M. *et al.* Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr. Res.* **58**, 1–10 (2002).
178. Arvindakshan, M. *et al.* Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* **53**, 56–64 (2003).



179. Costa, A. C. *et al.* Plasma metabolites in first episode psychoses. *Schizophr. Res.* **206**, 468–470 (2019).
180. Wong, M. W. *et al.* Dysregulation of lipids in Alzheimer’s disease and their role as potential biomarkers. *Alzheimers. Dement.* **13**, 810–827 (2017).
181. Koal, T. & Deigner, H.-P. Challenges in mass spectrometry based targeted metabolomics. *Curr. Mol. Med.* **10**, 216–226 (2010).
182. Dudley, E., Yousef, M., Wang, Y. & Griffiths, W. J. Targeted metabolomics and mass spectrometry. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* **80**, 45–83 (2010).
183. Mishur, R. J. & Rea, S. L. Applications of mass spectrometry to metabolomics and metabonomics: detection of biomarkers of aging and of age-related diseases. *Mass Spectrom. Rev.* **31**, 70–95 (2012).
184. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book.* (International Union of Pure and Applied Chemistry, 2006).
185. Lacina, O., Urbanova, J., Poustka, J. & Hajslova, J. Identification/quantification of multiple pesticide residues in food plants by ultra-high-performance liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **1217**, 648–659 (2010).
186. Mukherjee, P. K. Chapter 11 - LC–MS: A Rapid Technique for Understanding the Plant Metabolite Analysis. in *Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs* (ed. Mukherjee, P. K.) 459–479 (Elsevier, 2019).
187. Cai, T., Guo, Z.-Q., Xu, X.-Y. & Wu, Z.-J. Recent (2000-2015) developments in the analysis of minor unknown natural products based on characteristic fragment information using LC-MS. *Mass Spectrom. Rev.* **37**, 202–216 (2018).
188. McMaster, M. C. *LC/MS: A Practical User’s Guide.* (John Wiley & Sons, 2005).
189. Yamashita, M. & Fenn, J. B. Negative ion production with the electrospray ion source. *J. Phys. Chem.* **88**, 4671–4675 (1984).
190. Kang. Principles and applications of LC-MS/MS for the quantitative bioanalysis of analytes in various biological samples. *Tandem Mass Spectrometry–Applications and* (2012).
191. Niessen, W. M. A. Progress in liquid chromatography–mass spectrometry instrumentation and its impact on high-throughput screening. *J. Chromatogr. A* **1000**, 413–436 (2003).
192. Johnson, J. V., Yost, R. A., Kelley, P. E. & Bradford, D. C. Tandem-in-space and tandem-in-time mass spectrometry: triple quadrupoles and quadrupole ion traps. *Anal. Chem.* **62**, 2162–2172 (1990).
193. de Hoffmann, E. & Stroobant, V. *Mass Spectrometry: Principles and Applications.* (John Wiley & Sons, 2007).
194. Yung, A. R. *et al.* Validation of “prodromal” criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophrenia Research* vol. 105 10–17 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.012> (2008).
195. Gonçalves, P. D., Martins, P. A., Gordon, P. & Louzã, M. Prodromal Questionnaire: translation, adaptation to Portuguese and preliminary results in ultra-high risk individuals and first episode psychosis. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* vol. 61 96–101 Preprint at

<https://doi.org/10.1590/s0047-20852012000200007> (2012).

196. Loewy, R. L., Bearden, C. E., Johnson, J. K., Raine, A. & Cannon, T. D. The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr. Res.* **79**, 117–125 (2005).
197. Miller, T. J. *et al.* Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am. J. Psychiatry* **159**, 863–865 (2002).
198. Loch, A. A. *et al.* Poverty, low education, and the expression of psychotic-like experiences in the general population of Sao Paulo, Brazil. *Psychiatry Res.* **253**, 182–188 (2017).
199. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Preprint at (2017).
200. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265–275 (1951).
201. Breiman, L. *Classification and Regression Trees*. (Wadsworth International Group, 1984).
202. Shang, P. *et al.* Identification of cerebrospinal fluid and serum metabolomic biomarkers in first episode psychosis patients. *Transl. Psychiatry* **12**, 229 (2022).
203. Song, M. *et al.* Potential plasma biomarker panels identification for the diagnosis of first-episode schizophrenia and monitoring antipsychotic monotherapy with the use of metabolomics analyses. *Psychiatry Res.* **321**, 115070 (2023).
204. Kageyama, Y. *et al.* Search for plasma biomarkers in drug-free patients with bipolar disorder and schizophrenia using metabolome analysis. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **71**, 115–123 (2017).
205. Couttas, T. A., Jieu, B., Rohleder, C. & Leweke, F. M. Current State of Fluid Lipid Biomarkers for Personalized Diagnostics and Therapeutics in Schizophrenia Spectrum Disorders and Related Psychoses: A Narrative Review. *Front. Psychiatry* **13**, 885904 (2022).
206. Guo, J., Yu, H., Xing, S. & Huan, T. Addressing big data challenges in mass spectrometry-based metabolomics. *Chem. Commun.* **58**, 9979–9990 (2022).
207. Garrido-Torres, N. *et al.* Metabolic syndrome in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **51**, 2307–2320 (2021).
208. Cuturic, M., Abramson, R. K., Moran, R. R. & Hardin, J. W. Carnitine and metabolic correlates in hospitalized psychiatric patients: a follow-through report. *J. Psychiatr. Pract.* **17**, 35–40 (2011).
209. Vancampfort, D. *et al.* Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* **14**, 339–347 (2015).
210. Wang, W. *et al.* Clozapine-induced reduction of l-carnitine reabsorption via inhibition/down-regulation of renal carnitine/organic cation transporter 2 contributes to liver lipid metabolic disorder in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **363**, 47–56 (2019).

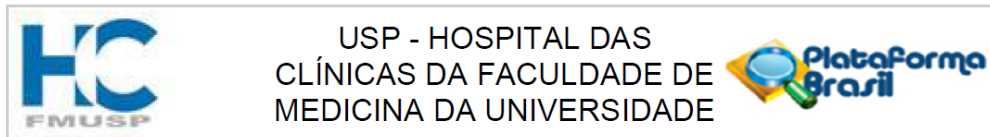
211. Molina, J. D., Avila, S., Rubio, G. & López-Muñoz, F. Metabolomic Connections between Schizophrenia, Antipsychotic Drugs and Metabolic Syndrome: A Variety of Players. *Curr. Pharm. Des.* **27**, 4049–4061 (2021).
212. Davison, J., O’Gorman, A., Brennan, L. & Cotter, D. R. A systematic review of metabolite biomarkers of schizophrenia. *Schizophr. Res.* **195**, 32–50 (2018).
213. Fusar-Poli, P. *et al.* Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry* **73**, 113–120 (2016).
214. Nelson, B., Yuen, K. & Yung, A. R. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr. Res.* **125**, 62–68 (2011).
215. Zhang, T. *et al.* Clinical subtypes that predict conversion to psychosis: A canonical correlation analysis study from the ShangHai At Risk for Psychosis program. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **54**, 482–495 (2020).
216. Loch, A. A. *et al.* The psychosis continuum in the general population: findings from the São Paulo Epidemiologic Catchment Area Study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **261**, 519–527 (2011).
217. Guloksuz, S. *et al.* Association of preceding psychosis risk states and non-psychotic mental disorders with incidence of clinical psychosis in the general population: a prospective study in the NEMESIS-2 cohort. *World Psychiatry* **19**, 199–205 (2020).
218. Moriyama, T. S. *et al.* Differences Between Self-Reported Psychotic Experiences, Clinically Relevant Psychotic Experiences, and Attenuated Psychotic Symptoms in the General Population. *Front. Psychiatry* **10**, 782 (2019).
219. Meneghelli, A. *et al.* Time-course of clinical symptoms in young people at ultra-high risk for transition to psychosis. *Early Interv. Psychiatry* **16**, 600–608 (2022).
220. Moore, D. *et al.* The association between social deprivation and the rate of identification of individuals at Ultra-High Risk for psychosis and transition to psychosis. *Int. J. Soc. Psychiatry* 207640221087608 (2022).
221. Simon, A. E. *et al.* Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Res.* **209**, 266–272 (2013).
222. Lin, A. *et al.* Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am. J. Psychiatry* **172**, 249–258 (2015).
223. Gattaz, W. F., Valente, K. D., Raposo, N. R. B., Vincentiis, S. & Talib, L. L. Increased PLA2 activity in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy and psychosis. *Journal of Psychiatric Research* vol. 45 1617–1620 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.07.005> (2011).
224. Horrobin, D. F. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr. Res.* **30**, 193–208 (1998).
225. Gattaz, W. F., Schmitt, A. & Maras, A. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **16**, 1–6 (1995).
226. Ross, B. M., Turenne, S., Moszczynska, A., Warsh, J. J. & Kish, S. J. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia. *Brain Research* vol. 821 407–413 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01123-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01123-3) (1999).

227. Smesny, S. *et al.* Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multipisode chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* vol. 57 399–405 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.018> (2005).
228. Smesny, S. *et al.* Metabolic mapping using 2D 31P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia. *Neuroimage* **35**, 729–737 (2007).
229. Smesny, S. *et al.* Phospholipase A<sub>2</sub> activity in first episode schizophrenia: associations with symptom severity and outcome at week 12. *World J. Biol. Psychiatry* **12**, 598–607 (2011).
230. Schmitt, A. *et al.* Altered thalamic membrane phospholipids in schizophrenia: a postmortem study. *Biol. Psychiatry* **56**, 41–45 (2004).
231. Pearce, J. M., Komoroski, R. A. & Mrak, R. E. Phospholipid composition of postmortem schizophrenic brain by 31P NMR spectroscopy. *Magn. Reson. Med.* **61**, 28–34 (2009).
232. Komoroski, R. A., Pearce, J. M. & Mrak, R. E. 31P NMR spectroscopy of phospholipid metabolites in postmortem schizophrenic brain. *Magn. Reson. Med.* **59**, 469–474 (2008).
233. Deicken, R. F. *et al.* 31phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **36**, 503–510 (1994).
234. Stanley, J. A. *et al.* An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* **52**, 399–406 (1995).
235. Blüml, S. *et al.* Quantitative proton-decoupled 31P MRS of the schizophrenic brain in vivo. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **23**, 272–275 (1999).
236. Auer, D. P. *et al.* Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by 1H-MRS and tissue segmentation. *Schizophr. Res.* **52**, 87–99 (2001).
237. Jensen, J. E. *et al.* Focal changes in brain energy and phospholipid metabolism in first-episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging study at 4 Tesla. *Br. J. Psychiatry* **184**, 409–415 (2004).
238. Lutkenhoff, E. S. *et al.* Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **15**, 308–318 (2010).
239. Miller, J. *et al.* Progressive membrane phospholipid changes in first episode schizophrenia with high field magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res.* **201**, 25–33 (2012).
240. Ross, B. M. Increased Phospholipid Breakdown in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* vol. 54 487 Preprint at <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830170113015> (1997).
241. Tavares, H., Yacubian, J., Talib, L. L., Barbosa, N. R. & Gattaz, W. F. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophrenia Research* vol. 61 1–6 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00281-5](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00281-5) (2003).
242. Smesny, S. *et al.* Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia. *Neuroimage* **52**, 1314–1327 (2010).
243. Gotoh, L. *et al.* Levels of lysophosphatidic acid in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* **273**, 331–335 (2019).

244. Guan, J., Cai, J. J., Ji, G. & Sham, P. C. Commonality in dysregulated expression of gene sets in cortical brains of individuals with autism, schizophrenia, and bipolar disorder. *Transl. Psychiatry* **9**, 152 (2019).
245. Omori, W. *et al.* Reduced Cerebrospinal Fluid Levels of Lysophosphatidic Acid Docosahexaenoic Acid in Patients With Major Depressive Disorder and Schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **24**, 948–955 (2021).
246. Horrobin, D. F. The membrane hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophrenia Research* vol. 29 102 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(97\)88559-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(97)88559-3) (1998).
247. Cai, H.-L. *et al.* Metabolomic Analysis of Biochemical Changes in the Plasma and Urine of First-Episode Neuroleptic-Naïve Schizophrenia Patients after Treatment with Risperidone. *Journal of Proteome Research* vol. 11 4338–4350 Preprint at <https://doi.org/10.1021/pr300459d> (2012).
248. Ryazantseva, N. V. & Novitskii, V. V. Changes in the lipid phase of erythrocyte membranes in patients with paranoid schizophrenia. *Bull. Exp. Biol. Med.* (2002).
249. Orešič, M. *et al.* Phospholipids and insulin resistance in psychosis: a lipidomics study of twin pairs discordant for schizophrenia. *Genome Med.* **4**, 1 (2012).
250. He, Y. *et al.* Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Transl. Psychiatry* **2**, e149 (2012).
251. Kaddurah-Daouk, R. *et al.* Metabolomic mapping of atypical antipsychotic effects in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **12**, 934–945 (2007).
252. Lautin, A. *et al.* Red cell phospholipids in schizophrenia. *Life Sci.* **31**, 3051–3056 (1982).
253. McEvoy, J. *et al.* Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics. *PLoS One* **8**, e68717 (2013).
254. Fryar-Williams, S. & Strobel, J. E. Biomarkers of a five-domain translational substrate for schizophrenia and schizoaffective psychosis. *Biomark Res* **3**, 3 (2015).
255. Liu, M.-L. *et al.* GC-MS based metabolomics identification of possible novel biomarkers for schizophrenia in peripheral blood mononuclear cells. *Mol. Biosyst.* **10**, 2398–2406 (2014).
256. Yang, J. *et al.* Potential metabolite markers of schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **18**, 67–78 (2013).
257. Xuan, J. *et al.* Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *J. Proteome Res.* **10**, 5433–5443 (2011).
258. Messamore, E. & Yao, J. K. Phospholipid, arachidonate and eicosanoid signaling in schizophrenia. *OCL* **23**, D112 (2016).
259. Wallstrom, G., Anderson, K. S. & LaBaer, J. Biomarker discovery for heterogeneous diseases. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **22**, 747–755 (2013).
260. Guest, F. L., Guest, P. C. & Martins-de-Souza, D. The emergence of point-of-care blood-based biomarker testing for psychiatric disorders: enabling personalized medicine. *Biomark. Med.* **10**, 431–443 (2016).
261. Cannon, T. D. *et al.* An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis.

- Am. J. Psychiatry* **173**, 980–988 (2016).
262. Weickert, C. S., Weickert, T. W., Pillai, A. & Buckley, P. F. Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. *Dis. Markers* **35**, 3–9 (2013).
263. Wilson, J. L. & Altman, R. B. Biomarkers: Delivering on the expectation of molecularly driven, quantitative health. *Exp. Biol. Med.* **243**, 313–322 (2018).
264. Jeppesen, R., Orlovska-Waast, S., Sørensen, N. V., Christensen, R. H. B. & Benros, M. E. Cerebrospinal Fluid and Blood Biomarkers of Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier in Psychotic Disorders and Individually Matched Healthy Controls. *Schizophr. Bull.* (2022) doi:10.1093/schbul/sbac098.
265. Hurlemann, R. *et al.* 5-HT<sub>2A</sub> receptor density is decreased in the at-risk mental state. *Psychopharmacology* **195**, 579–590 (2008).
266. Stojanovic, A. *et al.* Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology* **41**, 23–32 (2014).
267. McNamara, R. K. *et al.* Adolescents with or at ultra-high risk for bipolar disorder exhibit erythrocyte docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid deficits: a candidate prodromal risk biomarker. *Early Interv. Psychiatry* **10**, 203–211 (2016).
268. Santoro, M. L., Gadelha, A. & Ota, V. K. Gene expression analysis in blood of ultra-high risk subjects compared to first-episode of psychosis patients and controls. *The World Journal of* (2015).
269. Smesny, S. *et al.* Alterations of neurometabolism in the dorsolateral prefrontal cortex and thalamus in transition to psychosis patients change under treatment as usual - A two years follow-up 1H/31P-MR-spectroscopy study. *Schizophr. Res.* **228**, 7–18 (2021).
270. García-Gutiérrez, M. S. *et al.* Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front. Psychiatry* **11**, 432 (2020).

## Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Instituto Nacional de Biomarcadores em Neuropsiquiatria (INBION)

**Pesquisador:** Wagner Farid Gattaz

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

**Versão:** 12

**CAAE:** 66092117.0.1001.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO  
FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.135.269

#### Apresentação do Projeto:

O projeto é apresentado como um protocolo que reúne vários projetos de natureza multidisciplinar e multiinstitucional com a co-participação da UNICAMP, que prevê a coleta de material biológico dos participantes para o desenvolvimento de projetos específicos, que interagem por meio da comparação dos diferentes resultados, na busca de substratos biológicos das doenças neuropsiquiátricas como pré-requisito para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e, sobretudo, de estratégias preventivas através do diagnóstico precoce. Grupos de pacientes das diferentes categorias diagnósticas (Esquizofrenia, o Transtorno Bipolar, Doença de Alzheimer, indivíduos com Comprometimento Cognitivo Leve, idosos com queixas de memória) serão estudados simultaneamente em 6 dimensões: neuroquímica, neuroimagem, neuromodulação, neurocognição psicopatologia, genômica e proteômica. Os achados nestes grupos serão comparados com um grupo controle de indivíduos saudáveis. Adicionalmente, serão também investigados nestas 6 dimensões indivíduos com transtornos subclínicos, que apresentam sintomas psiquiátricos esporádicos (por exemplo alucinações ou ideias paranóides) sem todavia desenvolver a doença psiquiátrica completa. Este grupo intermediário permitirá investigar estádios de transição para esclarecer o continuum entre saúde e doença nas dimensões clínicas e neurodiagnósticas.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.135.269

**Objetivo da Pesquisa:**

O projeto conforme apresentado reúne diferentes projetos voltados para o estudo de aspectos etiológicos comuns e marcadores diferenciais entre a Esquizofrenia, o Transtorno Bipolar e a Doença de Alzheimer. Esses pacientes serão estudados simultaneamente em 6 dimensões, a saber: 1. Neuroquímica; 2. Neuroimagem; 3. Neuromodulação; 4. neurocognição e psicopatologia; 5. genômica; 6. Proteômica, sendo que cada uma delas apresenta objetivos específicos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os desconfortos e riscos esperados são específicos para cada módulo de atuação. De maneira geral:- para os processos da coleta de sangue o risco é o de apresentar dor, desconforto ou hematoma.- Com relação à coleta de líquido, o risco envolve apresentação de dor de cabeça ao levantar, sensações cutâneas subjetivas (ex., frio, calor, formigamento, pressão etc.), dor local, infecção, meningite, sangramento e excepcionalmente óbito.- Para o procedimento da Estimulação magnética transcraniana, a colocação de touca de tecido na cabeça para mapeamento magnético, que não traz dor, mas pode trazer algum desconforto. Dor de cabeça é possível acontecer, mas é de leve intensidade e incomum. Pode ocorrer sensação de contração muscular nos membros durante o exame.- Durante o exame de ressonância magnética, o desconforto é o do tempo em que é preciso ficar no aparelho e o barulho forte que o aparelho faz. Nos exames de PET ou SPECT, há o desconforto de uma picada de injeção, para que seja injetado o material do exame e a necessidade de ficar imóvel. Em relação aos benefícios, não há benefício direto para o participante; trata-se de estudo experimental. É possível, mas não garantido, que os pacientes com estas doenças possam ser beneficiados pelos resultados deste estudo no futuro, bem como seus familiares. O estudo visa maior esclarecimento dos mecanismos biológicos responsáveis pelo aparecimento de transtorno psiquiátricos. De posse destes conhecimentos, espera-se conseguir, no futuro, melhores estratégias para o tratamento do referido transtorno.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto conforme apresentado reúne iniciativas de projetos múltiplos e fará a coleta de material biológico e outros dados dos pacientes com diferentes doenças psiquiátricas. É um projeto de 6 anos que fará acompanhamento desses pacientes para estudo da evolução dos respectivos quadros clínicos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Essa emenda tem a finalidade de solicitar a inclusão de um subprojeto, intitulado "Marcadores periféricos de metabolismo de membrana: caracterização de indivíduos com alto risco para

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.135.269

psicose", que é tema da tese de Doutorado da aluna Alana Caroline Costa, sob orientação do Dr. Wagner F. Gattas. Os pesquisadores declaram que não haverá nenhuma coleta de material biológico além daquela prevista no projeto originalmente aprovado e que os objetivos estão elencados no mesmo.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A inclusão do sub-projeto "Marcadores periféricos de metabolismo de membrana: caracterização de indivíduos com alto risco para psicose", que é tema da tese de Doutorado da aluna Alana Caroline Costa, sob orientação do Dr. Wagner F. Gattas não apresenta pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_128624_1_E3.pdf	17/01/2019 14:59:45		Aceito
Outros	Carta_emenda_PB_WFG.pdf	17/01/2019 14:57:22	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Projeto_DoutoradoACC_PB.docx	17/01/2019 14:55:57	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Carta_pendencia.doc	09/10/2018 16:01:01	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	justificativa_emenda_2.pdf	09/10/2018 15:56:39	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Projeto_CA_emenda2.docx	19/09/2018 11:36:33	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Carta_riscos.doc	24/07/2018 14:34:27	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Carta_tcle.doc	03/07/2018 11:01:49	Wagner Farid Gattaz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEInBion_aprovado_INBION.docx	03/07/2018 10:49:36	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Carta2_emenda1.doc	25/06/2018 16:39:21	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	INBioN.doc	08/06/2018 14:56:39	Wagner Farid Gattaz	Aceito

**Endereço:** Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.135.269

Outros	projetochecklist.pdf	08/06/2018 14:51:46	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	2249_0001anexol.pdf	08/06/2018 14:51:32	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	ProjetoHPGJ_Emenda_1.docx	08/06/2018 14:28:03	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Declaracao_PlataformaBrasil.pdf	27/04/2018 11:11:36	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	RegulamentoFuncional_Biorrepositorio.pdf	15/12/2017 16:18:45	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Folha de Rosto	2248_0001folhaderosto.pdf	22/03/2017 14:02:54	Wagner Farid Gattaz	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 07 de Fevereiro de 2019

---

Assinado por:  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## Apêndice A. Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

Título da Pesquisa – **Seguimento de uma coorte de indivíduos com alto risco para psicose e avaliação de marcadores de transição – Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal Psychosis Program (SSAPP)**

Pesquisador principal – Alexandre Andrade Loch

Departamento/Instituto: Instituto de Psiquiatria

1. Convidamos o(a) Sr(a). para participar desta pesquisa, que tem como finalidade investigar e monitorar estados de risco para o desenvolvimento de psicose. Nosso objetivo é o de acompanhar pessoas que possivelmente possam desenvolver tal quadro, com o intuito de prevenir e intervir rapidamente caso isto ocorra. A intervenção rápida nestes casos é um dos melhores manejos para tais casos, propiciando um bom prognóstico e reduzindo efeitos negativos do possível distúrbio. Sabe-se que hoje as taxas de conversão para pessoas nesta faixa de risco variam amplamente. Assim, nosso objetivo também é o de identificar possíveis fatores que sejam protetores ou de risco para o desenvolvimento do quadro mencionado, para que se possa intervir nestes fatores com mais eficácia e diminuir significativamente o risco de desenvolvimento de tal quadro.

2. Sobre os procedimentos: o(a) Sr(a). será convidado a comparecer ao Instituto de Psiquiatria para realizar uma avaliação multiprofissional, que inclui avaliação com o psiquiatra (aplicação de escalas de avaliação), avaliação com psicólogo (aplicação de

testes neuropsicológicos), o preenchimento de formulários de auto-avaliação, e a coleta de sangue (20mls, ou quatro tubos de coleta, cerca de 1 ½ colher de sopa) para investigação de fatores genéticos (genes: AKT1, APOE, CHRNA7, COMT, DAO, DAOA, DISC1, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DTNBP1, ERBB4, GABRB2, GAD1, GRIK4, GRIN2B, HTR2A, IL1B, MTHFR, MUTED, NPAS3, NRG1, OPCML, PLXNA2, PPP3CC, RELN, RGS4, RPGRIP1L, SLC18A1, SLC6A4, TP53, TPH1, ZNF804A). O sangue será estocado no Laboratório de Neurociências – LIM 27, do Instituto de Psiquiatria, HCFMUSP, sob responsabilidade do Prof. Wagner F. Gattaz e da Dra. Leda Talib, chefe e subchefe do laboratório, e poderá ser utilizado futuramente para investigação de outros marcadores biológicos (genéticos) relacionados à presente pesquisa, quando a tecnologia permitir, desde que sejam utilizados exclusivamente pelo laboratório mencionado. Além disso, para utilização da amostra em pesquisas futuras, será solicitado ao participante consentimento por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico referente ao projeto novo/futuro. Estas avaliações serão feitas anualmente, durante 4 (quatro) anos. No entanto, se no intervalo de uma avaliação e outra o(a) Sr(a). sentir a necessidade de ser reavaliado, o(a) Sr(a). estará livre para procurar o Instituto de Psiquiatria a qualquer momento para uma avaliação psiquiátrica.

3. Sobre os riscos e benefícios: Risco mínimo. Nossa pesquisa envolve um risco e desconforto mínimo, uma vez que serão realizadas apenas entrevistas, e coleta de sangue, anualmente. Os benefícios incluem o monitoramento de seu estado psíquico, e intervenção/suporte rápido caso haja o desenvolvimento de algum quadro psiquiátrico. Caso não haja benefícios diretos, o(a) Sr(a). contribuirá de maneira muito importante para a predição do desenvolvimento destes quadros e para a futura prevenção dos mesmos. É garantido também ao participante a assistência integral, imediata e gratuita, em virtude de danos decorrentes da pesquisa. Esta assistência é garantida, pelo tempo que for necessário, mesmo no caso de eventual interrupção do estudo. Além disso, é garantido o direito do participante da pesquisa de requerer indenização decorrente dos procedimentos da pesquisa, caso seja necessário.

4. Sigilo e confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação dos participantes. Todas as

informações obtidas neste estudo serão mantidas em local seguro. Assim também os dados genéticos são confidenciais e não serão passados a terceiros. O sangue coletado será armazenado em freezer do próprio Laboratório de Neurociências, de acesso restrito, e os dados serão armazenados em banco de dados de poder única e exclusivamente do pesquisador principal, de modo a garantir a confidencialidade dos dados.

5. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a(o) sr(a). Será concedido ao participante, também, o tempo que for necessário para que possa refletir sobre sua participação na pesquisa.

6. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores; os resultados serão informados ao participantes assim que ele quiser.

7. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Será oferecida uma pequena ajuda de custo ao participante, para que realize o transporte e refeição no dia da consulta agendada anualmente.

8. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador que me orientou sobre este consentimento é o Dr. .... que pode ser encontrado no endereço: Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Rua Ovídio Pires de Campos 785, quarto andar, Telefone(s) (11) 2661-7267, ou (11) 98929-4781, todas as segundas-feiras das 08 às 13h. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), órgão que analisa, aprova e fiscaliza questões éticas relativas à pesquisa – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16,

17, 18 ou 2661-7585; E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br . Em caso de urgência, você pode também procurar o Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (mesmo local da realização da pesquisa, endereço acima) para atendimento 24h. Você pode também entrar em contato através do seguinte telefone 24h: (11) 98929-4781.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“Seguimento de uma coorte de indivíduos com alto risco para psicose e avaliação de marcadores de transição – Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal Psychosis Program (SSAPP)”**.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Alexandre Andrade Loch) ou pessoa(s) por ele delegada(s) (.....) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante..... Data ...../..... /.....

Assinatura do responsável pelo estudo.....Data ...../..... /.....

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../..... TELEFONE: DDD (.....) .....

E-mail:.....@.....

## Apêndice B. Questionário de pesquisa – Fase I

ID: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Este questionário traz algumas questões sobre seus pensamentos, sentimentos e experiências. Por favor, leia cada item cuidadosamente e indique se você concorda ou não com o mesmo, marcando verdadeiro ou falso na margem direita ao lado de cada item. Por favor, tente responder cada afirmação.

1	Eu me distraio facilmente com ruídos ou com outras pessoas falando.	Verdadeiro	Falso
2	A passagem do tempo parece estranhamente mais rápida ou mais lenta do que de costume.	Verdadeiro	Falso
3	Eu frequentemente tenho dificuldade em organizar meus pensamentos ou em encontrar as palavras corretas.	Verdadeiro	Falso
4	Quando eu olho uma pessoa, ou me olho no espelho, eu vejo mudanças no rosto, diante dos meus olhos.	Verdadeiro	Falso
5	Às vezes tenho sensações estranhas na minha pele, ou logo abaixo dela, como se houvesse insetos rastejando.	Verdadeiro	Falso
6	Não me dou bem com pessoas da escola ou do trabalho.	Verdadeiro	Falso
7	Lugares conhecidos às vezes parecem estranhos, confusos, ameaçadores ou irreais.	Verdadeiro	Falso
8	Frequentemente pareço viver situações exatamente como se elas já tivessem acontecido antes (déjà vu).	Verdadeiro	Falso
9	Às vezes sinto cheiro ou gosto de coisas que outras pessoas não estão sentindo.	Verdadeiro	Falso
10	Tenho dificuldade para me concentrar, escutar ou ler.	Verdadeiro	Falso
11	Tive problemas na escola ou no trabalho recentemente.	Verdadeiro	Falso
12	Às vezes penso que as pessoas podem ler minha mente.	Verdadeiro	Falso
13	Escuto coisas que outras pessoas não podem ouvir, como vozes de pessoas sussurrando ou falando.	Verdadeiro	Falso
14	Não consigo expressar meus sentimentos como antes.	Verdadeiro	Falso
15	Tenho interesses que outras pessoas acham esquisitos.	Verdadeiro	Falso
16	Eu perdi o sentido de quem sou.	Verdadeiro	Falso

17	Estou menos interessado em me manter limpo e bem vestido do que antes.	Verdadeiro	Falso
18	Frequentemente escuto sons incomuns como batidas, estalos, assovios, palmas ou sinos em meus ouvidos.	Verdadeiro	Falso
19	Frequentemente confundo sombras com pessoas ou ruídos com vozes.	Verdadeiro	Falso
20	Coisas que eu vejo parecem diferentes do modo que elas geralmente são (mais brilhantes, mais sombrias, maiores, menores, ou alteradas de algum outro modo).	Verdadeiro	Falso
21	Tenho tendência a ficar bem quieto e isolado em ocasiões sociais.	Verdadeiro	Falso
22	As pessoas às vezes me olham por causa da minha aparência esquisita.	Verdadeiro	Falso
23	Eu saio do foco ou desvio do assunto quando falo.	Verdadeiro	Falso
24	Acredito em telepatia, forças psíquicas ou previsão do futuro.	Verdadeiro	Falso
25	Frequentemente sinto que as pessoas não gostam de mim.	Verdadeiro	Falso
26	Meu olfato às vezes se torna estranhamente forte.	Verdadeiro	Falso
27	Às vezes eu sinto que não tenho controle de minhas ideias ou pensamentos.	Verdadeiro	Falso
28	Tenho me sentido infeliz ou deprimido ultimamente.	Verdadeiro	Falso
29	Todo dia as coisas me afetam mais do que costumavam afetar.	Verdadeiro	Falso
30	Acredito que eu sou especialmente importante ou que tenho habilidades fora do comum.	Verdadeiro	Falso
31	Outras pessoas pensam que eu sou um pouco estranho.	Verdadeiro	Falso
32	Às vezes meus pensamentos parecem ser transmitidos em alto e bom som, de forma que outras pessoas sabem o que estou pensando.	Verdadeiro	Falso
33	Frequentemente sinto que não tenho nada a dizer ou que tenho muito pouco a falar.	Verdadeiro	Falso
34	Sou estranhamente sensível a ruídos.	Verdadeiro	Falso
35	Sou supersticioso.	Verdadeiro	Falso
36	Já ouvi meus pensamentos como se estivessem fora de minha cabeça.	Verdadeiro	Falso
37	Tenho dificuldade em focar em um pensamento por vez.	Verdadeiro	Falso
38	Frequentemente sinto que outras pessoas estão me observando ou estão falando sobre mim.	Verdadeiro	Falso
39	Fico bastante nervoso quando tenho que conversar educadamente.	Verdadeiro	Falso
40	As pessoas comentam minhas manias e hábitos incomuns.	Verdadeiro	Falso
41	Estou menos interessado na escola ou no trabalho ultimamente.	Verdadeiro	Falso
42	Acho difícil ser emocionalmente próximo de outras pessoas.	Verdadeiro	Falso



43	Tenho a tendência de evitar atividades sociais com outras pessoas.	Verdadeiro	Falso
44	Sinto-me muito culpado.	Verdadeiro	Falso
45	Sou uma pessoa estranha e incomum (diferente).	Verdadeiro	Falso
46	Às vezes sinto que coisas que vejo na televisão ou leio no jornal tem um significado especial para mim.	Verdadeiro	Falso
47	Meu humor é altamente alterável e instável.	Verdadeiro	Falso
48	Tenho sido incapaz de gostar de coisas que gostava antes.	Verdadeiro	Falso
49	Meu pensamento parece confuso, bagunçado ou perturbado de alguma maneira.	Verdadeiro	Falso
50	Às vezes eu me sinto distraído por sons distantes dos quais normalmente não estou consciente.	Verdadeiro	Falso
51	Recentemente, comecei a falar comigo mesmo.	Verdadeiro	Falso
52	Tenho tido a sensação de que alguma pessoa ou força está ao meu redor, mesmo não sendo capaz de ver ninguém.	Verdadeiro	Falso
53	Corro o risco de reprovar na escola, ou fui despedido do meu emprego.	Verdadeiro	Falso
54	Tenho alguns hábitos excêntricos (esquisitos).	Verdadeiro	Falso
55	Várias vezes me preocupo que algo possa estar errado com minha mente.	Verdadeiro	Falso
56	Eu já senti que não existo, que o mundo não existe, ou que estou morto.	Verdadeiro	Falso
57	Eu estive confuso algumas vezes se algo que experimentei era real ou imaginário.	Verdadeiro	Falso
58	As pessoas me acham afastado e distante.	Verdadeiro	Falso
59	Tenho a tendência de manter meus sentimentos só para mim.	Verdadeiro	Falso
60	Experimentei sensações corporais incomuns (formigamentos, puxões, pressões, dores, queimações, frio, paralisias, pontadas, vibrações ou choques).	Verdadeiro	Falso
61	Acredito em coisas que outras pessoas achariam incomuns ou bizarras.	Verdadeiro	Falso
62	As pessoas dizem que minhas ideias são estranhas ou sem lógica.	Verdadeiro	Falso
63	Sinto-me inútil.	Verdadeiro	Falso
64	Eu sinto que partes de meu corpo mudaram de algum modo, ou que partes de meu corpo estão trabalhando diferentemente do que antes.	Verdadeiro	Falso
65	Meus pensamentos são às vezes tão fortes que eu quase posso ouvi-los.	Verdadeiro	Falso
66	Não sou muito bom em retornar gentilezas e ou gestos sociais.	Verdadeiro	Falso
67	Às vezes vejo significados especiais em propagandas, vitrines ou no modo como as coisas estão arrançadas em torno de mim.	Verdadeiro	Falso

68	Frequentemente percebo ameaças escondidas ou rebaixamentos dirigidos a mim no que as pessoas dizem ou fazem.	Verdadeiro	Falso
69	Às vezes uso palavras de formas incomuns (diferentes).	Verdadeiro	Falso
70	Sou frequentemente bravo, facilmente irritável ou ofendido.	Verdadeiro	Falso
71	Já me senti como se estivesse me vendo em um filme, ou que sou um expectador em minha própria vida.	Verdadeiro	Falso
72	Sou menos capaz para realizar atividades ou tarefas comuns.	Verdadeiro	Falso
73	Não tenho dormido bem ultimamente.	Verdadeiro	Falso
74	Algumas vezes tenho sentido que pessoas ou uma força interferem no meu pensamento ou que coloca pensamentos em minha cabeça.	Verdadeiro	Falso
75	Tive experiências com o sobrenatural, astrologia, previsão do futuro ou OVNIS (objetos voadores não identificados).	Verdadeiro	Falso
76	Algumas pessoas dão indiretas sobre mim ou dizem coisas com duplo significado.	Verdadeiro	Falso
77	Estou frequentemente preocupado que meus amigos mais próximos, colegas de classe ou trabalho não são realmente leais ou confiáveis.	Verdadeiro	Falso
78	Tenho pouco interesse em conhecer outras pessoas.	Verdadeiro	Falso
79	Tenho visto coisas incomuns como flashes, chamas, luzes fortes ou figuras geométricas.	Verdadeiro	Falso
80	Fico extremamente ansioso quando encontro pessoas pela primeira vez.	Verdadeiro	Falso
81	Já me senti como se estivesse distante de mim mesmo, como se estivesse fora de meu próprio corpo ou que parte de meu corpo não me pertencia.	Verdadeiro	Falso
82	Acho que quando uma coisa triste acontece, eu não consigo mais sentir tristeza, ou quando alguma coisa alegre acontece, eu não posso mais sentir alegria.	Verdadeiro	Falso
83	Choro frequentemente.	Verdadeiro	Falso
84	Tenho visto coisas que outras pessoas aparentemente não podem ver.	Verdadeiro	Falso
85	Sinto-me incapaz de fazer as tarefas do dia a dia por fadiga/cansaço ou falta de motivação.	Verdadeiro	Falso
86	Coisas do dia a dia são mais estressantes que antes, como a escola ou o trabalho, situações sociais, prazos ou alterações de horário.	Verdadeiro	Falso
87	Frequentemente evito ir a lugares onde haverá muitas pessoas porque ficarei ansioso.	Verdadeiro	Falso
88	Eu me sinto mais nervoso ou ansioso ultimamente e sinto mais dificuldade em relaxar.	Verdadeiro	Falso

89	Sinto-me desinteressado por coisas que costumava apreciar.	Verdadeiro	Falso
90	As pessoas frequentemente têm dificuldade em entender o que digo.	Verdadeiro	Falso
91	Tenho dificuldade em lembrar-me de coisas.	Verdadeiro	Falso
92	As pessoas dizem que eu pareço "disperso" ou "desligado".	Verdadeiro	Falso

## Apêndice C. Questionário de pesquisa – Fase II

### Structured Interview for Prodromal States (SIPS)

#### Visão Geral:

O propósito da visão geral é obter informações sobre o que levou o sujeito à entrevista, funcionamento recente, e histórico educacional, de desenvolvimento, ocupacional e social.

A visão geral deve incluir:

- Quaisquer comportamentos e sintomas obtidos pela triagem por telefone ou pré-triagem (se aplicável).
- Histórico ocupacional ou acadêmico, incluindo quaisquer mudanças recentes. Inclua participação em programas educacionais especiais
- Histórico de desenvolvimento
- Histórico social e quaisquer mudanças recentes
- Histórico de traumas
- Histórico de uso de substâncias

Agora, eu gostaria de perguntar a você algumas questões mais gerais. Como as coisas têm andado para você recentemente? \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇAS MENTAIS

1. Parentes de primeiro grau com história de doença mental:

Nome do parente	Nome da doença	Sintomas	Duração	Histórico de tratamento

3. O paciente tem algum parente de primeiro grau com um transtorno psicótico (Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Psicótico Breve, Transtorno Delirante Persistente, Transtorno Psicótico Não Especificados, Transtorno Esquizoafetivo, Mania Psicótica, Depressão Psicótica)?  
Sim\_\_\_ Não\_\_\_

#### **P. SINTOMAS POSITIVOS**

##### **P.1. CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMENTO/IDEIAS DELIRANTES**

As seguintes questões são organizadas em setores e exploram tanto pensamento psicótico, delíroide, quanto não psicótico, conteúdo anormal do pensamento.

Essas experiências são ranqueadas na Escala SOPS P1 ao final das questões. Sempre registrar qualificadores.

S=SIM            N=NÃO            SI=SEM INFORMAÇÃO

## PERPLEXIDADE E HUMOR DELIRANTE

### **PESQUISA:**

1. Você já teve a sensação de que algo estranho está acontecendo, ou de que alguma coisa está errada, que você não consegue explicar?
2. Algumas vezes você já teve dúvidas sobre algo que você vivenciou, se era real ou imaginário?
3. Pessoas conhecidas ou o ambiente ao seu redor já lhe parecem estranhos? Pareceram confusos? Irracionais? Não pertencentes ao mundo real? Alienígena? Não humano? Do mal?
4. A sua experiência do tempo já pareceu ter mudado? De estar anormalmente rápida ou anormalmente devagar?
5. Você já vivenciou eventos exatamente como se você já os tivesse vivenciado anteriormente?

### **QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:**

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: COMO É ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS DE MANEIRA DIFERENTE DE SEU HABITUAL?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

## SINTOMAS DE PRIMEIRA ORDEM

### **Pesquisa:**

1. Você já sentiu que não está no controle das suas próprias ideias ou pensamentos?
2. Você já se sentiu como se de alguma forma pensamentos fossem colocados ou retirados da sua cabeça? Você já sentiu que alguma pessoa ou alguma força poderiam estar controlando ou interferindo com o seu pensamento?
3. Você já sentiu como se seus pensamentos estivessem sendo ditos em tom alto e que outras pessoas pudessem ouvi-los?
4. Você já pensou que outras pessoas poderiam ler sua mente?
5. Você já pensou que poderia ler a mente de outras pessoas?
6. Você já sentiu que o rádio ou a TV estavam se comunicando diretamente com você?

### **QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:**

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: COMO É ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS DE MANEIRA DIFERENTE DE SEU HABITUAL?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

## IDEIAS SUPERVALORIZADAS

### **Pesquisa:**

1. Você já teve fortes crenças ou sensações que são muito importantes para você, como coisas sobre religião, filosofia ou política?
2. Você sonha muito acordado(a) ou se vê muito preocupado(a) com estórias, fantasias ou ideias? Você já se sentiu confuso(a) sobre se algo é real ou da sua imaginação?
3. Você sabe o que significa ser supersticioso(a)? Você é supersticioso(a)? Isso afeta o seu comportamento?
4. As outras pessoas falam que suas ideias ou crenças são incomuns ou bizarras? Se sim, quais são essas ideias ou crenças?
5. Você já sentiu que poderia prever o futuro?

**QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:**

- DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA
- GRAU DE SOFRIMENTO: COMO É ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?
- GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS DE MANEIRA DIFERENTE DE SEU HABITUAL?
- GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?

### OUTROS PENSAMENTOS INCOMUNS/IDEIAS DELIRÓIDES

**PESQUISA:**

1. (Ideias somáticas) Você já se preocupou de que poderia haver algo de estranho com seu corpo ou com sua saúde?
2. (Ideias niilistas) Você já sentiu como se talvez você não existisse? Você já pensou que talvez o mundo não exista?
3. (Ideias de culpa) Você já se viu pensando muito em como ser uma boa pessoa, ou começou a acreditar que talvez você mereça ser punido(a) de alguma maneira?

### IDEIAS NÃO PERSECUTÓRIAS DE REFERÊNCIA

**PESQUISA:**

1. Você já sentiu que as coisas que acontecem ao seu redor têm um significado especial apenas para você?
2. Você já teve a sensação de que é o centro das atenções de outras pessoas? Você já sentiu que elas tinham intenções ruins ou negativas?

**QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:**

- DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA
- GRAU DE SOFRIMENTO: COMO É ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?
- GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS DE MANEIRA DIFERENTE DE SEU HABITUAL?
- GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?

### **P1 - DESCRIÇÃO: CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMENTO/IDEIAS DELIRANTES**

1. Perplexidade e humor delirante. Erros da mente, como a sensação de que algo estranho está para acontecer ou confusão e perplexidade sobre o que é real ou imaginário. Aquilo que é familiar parece estranho, confuso, ameaçador, sinistro, ou tem um significado especial. Sensação de que ele/ela mesmo/a, os outros ou o mundo mudaram. Mudanças na percepção do tempo. Experiência de Déjà vu.
2. Ideias não persecutórias de referência.
3. Fenomenologia de primeira ordem. Alterações do pensamento como inserção/ interferência/ roubo/ irradiação/ telepatia/ controle externo/ mensagens de rádio e TV.
4. Crenças sobrevalorizadas. Preocupação com ideias valorizadas anormais (religião/meditação/filosofia/temas existenciais). Pensamento mágico que influencia o comportamento e é inconsistente com as normas culturais (p.ex. tornar-se supersticioso, acreditar em clarividência, crenças religiosas anormais).
5. Ideias incomuns sobre o corpo, sobre culpa, niilismo, sobre ciúmes e religião. Delírios podem estar presentes, mas não são bem organizados e não são mantidos de maneira persistente.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma

classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

Conteúdo incomum do pensamento/ideias delirantes **Escala de Gravidade (circule um)**

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave, mas não psicótico	Grave e psicótico
	Erros da mente que são intrigantes. Sensação de que algo está diferente.	Demasiadamente interessado em um mundo fantasioso. Ideias valorizadas/crenças incomuns. Algumas superstições além do que seria esperado pela maioria das pessoas dentro das mesmas normas culturais.	Eventos mentais imprevistos que são confusos, indesejados, e não facilmente ignorados. Experiências parecem significativas porque são recorrentes e não vão embora. Funcionamento pessoal na maioria vezes habitual.	Sensação de que ideias/experiências/crenças talvez estejam vindo de fora de si ou de que talvez elas sejam reais, mas a dúvida permanece intacta. Perturbado, aborrecido. Pode afetar o funcionamento.	Experiências são familiares, são antecipadas. Dúvida pode ser induzida pela evidencia do contrario e opiniões de outras pessoas. Angustiantemente e real. Afeta funcionamento diário.	Convicção delirante (sem dúvida) de maneira pelo menos intermitente. Interfere persistentemente com o pensamento, sentimento, relações sociais, e/ou comportamento.

Avaliação baseada em: \_\_\_\_\_

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado
Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez: <input type="checkbox"/> "Sempre, desde que eu me lembro" <input type="checkbox"/> Data de Início ____/____ <div style="text-align: right;">Mês/Ano</div>	Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto: Data de Piora ____/____ <div style="text-align: right;">Mês/Ano</div>	Assinale todos que se aplicam: <input type="checkbox"/> $\geq 1h/d, \geq 4d/sem$ <input type="checkbox"/> $\geq$ vários minutos/d, $\geq 1x/mês$ <input type="checkbox"/> $\geq 1x/sem$ <input type="checkbox"/> nenhuma das acima	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: <input type="checkbox"/> Possivelmente Sim <input type="checkbox"/> Possivelmente Não

**P.2. SUSPICÁCIA/IDEIAS PERSECUTÓRIAS**

As seguintes questões exploram ideias paranoides de referência, pensamento paranoide ou suspicácia. Essas experiências são ranqueadas na Escala SOPS P2 ao final das questões.

Suspiciácia/Ideias Persecutórias

**Pesquisa:**

1. Você já sentiu que as pessoas à sua volta pensam sobre você de uma maneira negativa? Você já descobriu depois que isso não era verdade ou que suas suspeitas eram infundadas?
2. Você já se sentiu desconfiado(a) ou suspeitando de outras pessoas?
3. Você já se percebeu prestando muita atenção no que está acontecendo à sua volta para se sentir seguro(a)?
4. Você já se sentiu sendo observado(a) ou vigiado(a)?

5. Você já sentiu como se as outras pessoas quisessem machucar você? Você tem alguma ideia de quem poderia ser?

**QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:**

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como É ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS de maneira diferente de seu habitual?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

**P2 - DESCRIÇÃO: SUSPICÁCIA/IDEIAS PERSECUTÓRIAS**

1. Ideias persecutórias de referência.
2. Susplicácia ou pensamento paranoide.
3. Apresenta atitude de cautela ou abertamente desconfiada que pode refletir convicção delirante e atrapalha a entrevista e/ou o comportamento.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

Susplicácia/Ideias Persecutórias

Escala de Gravidade (circule um)

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave mas não psicótico	Grave e psicótico
	Cautela/ cauteloso	Preocupações sobre segurança. Hipervigilância sem uma clara fonte de perigo	Preocupações de que as pessoas não são confiáveis e/ou abrigam más intenções. Sensação de inquietação e necessidade de vigilância (geralmente não focada). Desconfiado. Recorrente (apesar de infundado) sensação de que as pessoas talvez estejam pensando ou dizendo coisas negativas sobre a pessoa.	Pensamentos de estar sendo objeto de atenção negativa. Sensação de que as pessoas podem querer fazer o mal. Presença de ceticismo com relação a si próprio. Preocupado, aflito. Pode afetar funcionamento diário. Pode apresentar-se defensivo quando questionado.	Crenças sobre perigo de intenções hostis dos outros. Ceticismo e perspectiva negativa podem prevalecer mesmo com evidência ou opinião de outros desconfirmando. Ansioso, perturbado. Apresentação defensiva pode diminuir informação obtida na entrevista.	Convicção paranóide delirante (sem duvida), ao menos intermitentemente. Assustado, evitativo, vigilante. Interfere persistentemente com pensamento, sentimentos, relações sociais, e/ou comportamento.

Avaliação baseada em: \_\_\_\_\_

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado



<p>Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez:</p> <p><input type="checkbox"/> “Sempre, desde que eu me lembro”</p> <p><input type="checkbox"/> Data de Início ___/___ no Mês/A</p>	<p>Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto:</p> <p>Data de Piora ___/___ Mês/Ano</p>	<p>Assinale todos que se aplicam:</p> <p><input type="checkbox"/> <math>\geq 1\text{h/d}</math>, <math>\geq 4\text{d/sem}</math></p> <p><input type="checkbox"/> <math>\geq</math> vários minutos/d, <math>\geq 1\text{x/mês}</math></p> <p><input type="checkbox"/> <math>\geq 1\text{x/sem}</math></p> <p><input type="checkbox"/> nenhuma das acima</p>	<p>Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM.</p> <p>Assinale apenas um:</p> <p><input type="checkbox"/> Possivelmente Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Possivelmente Não</p>
---	---	--	--

### P.3. IDEIAS GRANDIOSAS

As seguintes questões exploram grandiosidade psicótica, grandiosidade não psicótica, e autoestima inflada. Essas questões são ranqueadas na Escala SOPS P3 ao final das questões.

#### IDEIAS GRANDIOSAS

##### PESQUISA:

1. Você sente que tem talentos ou dons especiais? Você sente como se fosse anormalmente dotado(a) em alguma área em particular? Você conversa sobre esses dons com alguma outra pessoa?
2. Você já se comportou de maneira a não se preocupar com consequências danosas? Por exemplo, você já realizou gastos expressivos que não poderia pagar?
3. As pessoas já disseram que seus planos ou objetivos são irrealis? Quais são esses planos? Como você pensa em alcançá-los?
4. Você já pensou em si mesmo como se fosse famoso(a) ou uma pessoa importante em particular?
5. Você já se sentiu como um escolhido por Deus para um papel especial? Você já sentiu como se pudesse salvar aos outros?

##### QUALIFICADORES: Para todas as respostas “S”, registre:

- DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA
- GRAU DE SOFRIMENTO: Como é ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?
- GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS de maneira diferente de seu habitual?
- GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?

#### P3 DESCRIÇÃO: IDEIAS GRANDIOSAS

1. Opinião própria exagerada e senso de superioridade irreal.
2. Alguma expansividade e orgulho.
3. Delírios grandiosos ocasionais bem delimitados que podem influenciar o comportamento.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

#### Ideias Grandiosas

#### Escala de Gravidade (circule um)

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave mas não psicótico	Grave e psicótico

	Pensamentos privados de ser melhor que os outros.	Pensamentos majoritariamente privados de ser talentoso, compreensível ou ter algum dom.	Ideias de ser anormalmente talentoso, poderoso ou especial e ter expectativas exageradas. Pode ser expansivo mas pode ser redirecionado para o próprio cotidiano.	Crenças de ter talentos, influência e habilidades. Metas irreais que podem afetar planos e funcionamento, mas é responsivo a limitações e preocupações dos outros/de terceiros.	Crenças persuasivas/ fortes de intelecto superior, atratividade, poder ou fama. Ceticismo e modéstia podem ser estimuladas pelo esforço de terceiros. Afeta o funcionamento	Delírios de grandiosidade com convicção (sem dúvida) pelo menos intermitentemente. Interfere persistentemente e com o pensamento, sentimentos, relações sociais, ou comportamento.
--	---	---	---	---	---	--

Avaliação baseada em: \_\_\_\_\_

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado
Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez: <input type="checkbox"/> "Sempre, desde que eu me lembro"  <input type="checkbox"/> Data de Início ___/___ <div style="text-align: right;">Mês/A</div> no	Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto:  Data de Piora ___/___ <div style="text-align: right;">Mês/Ano</div>	Assinale todos que se aplicam:  <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{h/d}$ , $\geq 4\text{d/sem}$  <input type="checkbox"/> $\geq$ vários minutos/d, $\geq 1\text{x/mês}$  <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{x/sem}$  <input type="checkbox"/> nenhuma das acima	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM.  Assinale apenas um:  <input type="checkbox"/> Possivelmente Sim  <input type="checkbox"/> Possivelmente Não

#### P.4. ALTERAÇÕES SENSOPERCEPTIVAS / ALUCINAÇÕES

As seguintes questões exploram tanto alucinações como alterações de percepção não psicóticas. Essas questões são ranqueadas na Escala SOPS P4 ao final das questões.

#### DISTORÇÕES PERCEPTIVAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

##### PESQUISA:

1. Você já sentiu como se sua mente estivesse te enganando?

**QUALIFICADORES:** Para todas as respostas "S", registre:

- DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA
- GRAU DE SOFRIMENTO: COMO É ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?
- GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?

● **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO:** Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?

### DISTORÇÕES AUDITIVAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

#### **PESQUISA:**

1. Você já sentiu como se os seus ouvidos estivessem te enganando?
2. Você está se sentindo mais sensível aos sons? Os sons parecem diferentes? Mais altos ou mais baixos?
3. Você já ouviu sons incomuns como golpes, estalos, assobios, sinos nos seus ouvidos?
4. Você já pensou que estivesse ouvindo sons e depois percebeu que provavelmente não havia nada naquele local?
5. Você já ouviu seus próprios pensamentos como se eles estivessem sendo falados fora da sua cabeça?
6. Você já ouviu uma voz que outros não acreditassem ou não pudessem ouvir? Isso soa claro como uma voz falando contigo como eu estou falando agora? Isso poderia ser seus próprios pensamentos ou isso é claramente uma voz falando alto?

### DISTORÇÕES VISUAIS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

#### **PESQUISA:**

1. Você já sentiu como se sua visão estivesse te enganando?
2. Você parece estar mais sensível à luz, ou as coisas que você vê parecem ser diferentes em cor, brilho ou elas estão mais embotadas? Elas parecem ter mudado de alguma outra maneira?
3. Você já viu coisas incomuns como clarões de luz, chamas, figuras vagas, sombras, ou movimentos com o canto do olho?
4. Você já pensou que estivesse vendo pessoas, animais, ou coisas, mas então percebeu que elas não estavam ali? Você já viu coisas?
5. Você já viu coisas que outras pessoas não conseguem ou parecem não ver?

#### **QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:**

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: COMO É ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS DE MANEIRA DIFERENTE DE SEU HABITUAL?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

### DISTORÇÕES SOMÁTICAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

#### **PESQUISA:**

1. Você já percebeu alguma sensação corpórea incomum, como formigamento, puxão, pressão, dores, queimação, frio, entorpecimento, vibração ou eletricidade?

### DISTORÇÕES OLFATÓRIAS E GUSTATÓRIAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

#### **PESQUISA:**

1. Você já sentiu cheiro ou gosto de coisas que outras pessoas não sentem?

#### **QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:**

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS DE MANEIRA DIFERENTE DE SEU HABITUAL?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

**P4 Descrição: alterações percepção/alucinações**

1. Experiências sensoriais incomuns. Percepções, experiências sensoriais vividas, distorções, ilusões embotadas ou intensificadas.
2. Pseudo-alucinações ou alucinações nas quais o sujeito tem insight (por exemplo, tem consciência de sua natureza anormal).
3. Alucinações francas ocasionais que podem minimamente interferir com o pensamento e o comportamento.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

Alterações percepção/alucinações

Escala de Gravidade (circule um)

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave mas não psicótico	Grave e psicótico
	Sensibilidade perceptual pequena mas notável (por exemplo intensificada, embotada, distorcida, etc.).	Experiências/mudanças sutis na percepção mas não consideradas significantes.	Imagens (por exemplo sombras, rastros, sons etc.), ilusões, ou distorções persistentes sutis e recorrentes na percepção que são experimentadas como complexas e incomuns.	Ilusões ou alucinações momentâneas que são por fim reconhecidas como irreais apesar de poderem ser distraidoras, estranhas, inquietantes. Pode afetar funcionamento.	Alucinações experimentadas como externas a si, sendo que ceticismo poder ser induzido por terceiros. Alterações marcantes, aflitivas. Afeta funcionamento diário.	Alucinações percebidas como reais e distintas dos pensamentos da própria pessoa. Crítica não pode ser induzida. Captura a atenção, assustador. Interfere persistentemente com o pensamento, sentimentos, relações sociais e/ou comportamento.

Avaliação baseada em: \_\_\_\_\_

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado
Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez: <input type="checkbox"/> "Sempre, desde que eu me lembro"  <input type="checkbox"/> Data de Início ___/___ Mês/Ano	Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto:  Data de Piora ___/___ Mês/Ano	Assinale todos que se aplicam: <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{h/d}$ , $\geq 4\text{d/sem}$ <input type="checkbox"/> $\geq$ vários minutos/d, $\geq 1\text{x/mês}$ <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{x/sem}$ <input type="checkbox"/> nenhuma das acima	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM.  Assinale apenas um: <input type="checkbox"/> Possivelmente Sim <input type="checkbox"/> Possivelmente Não

**P.5. COMUNICAÇÃO DESORGANIZADA**

As seguintes questões exploram a desorganização do pensamento e outras dificuldades no pensamento como reflexos do discurso. Essas questões são pontuadas na Escala SOPS P5 ao final das questões.

**Nota:** Base para classificação inclui: Comunicação verbal e coerência durante a entrevista assim como relatos de problemas com o discurso.

**DIFICULDADES NA COMUNICAÇÃO**

**PESQUISA:**

1. As pessoas já disseram que não conseguem te entender? As pessoas parecem ter dificuldade em entender o que você fala?
2. Você tem consciência de alguma dificuldade de se expressar, como se perceber divagando muito ou fugindo muito do tema?
3. Você já perdeu completamente o fluxo do pensamento ou da fala, como se de repente um apagão tivesse ocorrido

**QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:**

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: COMO É ESTA VIVÊNCIA PARA VOCÊ? ELA TE INCOMODA?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: VOCÊ EM ALGUM MOMENTO REAGE A ESTA VIVÊNCIA? TER ESTA VIVÊNCIA ALGUMA VEZ JÁ FEZ VOCÊ FAZER COISAS DE MANEIRA DIFERENTE DE SEU HABITUAL?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

**P5 Descrição: Comunicação Desorganizada**

1. Discurso estranho. Vago, metaforicamente muito elaborado, estereotipado.
2. Discurso confuso, atrapalhado, acelerado ou lento, usando palavras erradas, conversando sobre coisas irrelevantes ao contexto ou descarrilhamento.
3. Associações frouxas ou bloqueios podem estar presentes e tornar o discurso difícil de ser acompanhado ou ininteligível.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

comunicação desorganizada **Escala de Gravidade (circule um)**

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave mas não psicótico	Grave e psicótico
	Palavras ou frases ocasionais não fazem sentido	Discurso é ligeiramente vago, confuso, excessivamente elaborado ou estereotipado.	Palavras incorretas, tópicos irrelevantes. Sai da linha, mas se redireciona sozinho.	Discurso é circunstancial (por exemplo raramente atingindo o ponto). Dificuldade em direcionar sentenças para um objetivo. Pausas repentinas. Pode ser redirecionado com questões ocasionais e estruturação.	Discurso tangencial (por exemplo, nunca atinge o ponto). Alguma perda de associações ou bloqueio. Pode ser reorientado rapidamente com frequentes intervenções ou questões.	Comunicação persistentemente frouxa, irrelevante, ou bloqueada e ininteligível quando sob mínima pressão ou quando o conteúdo da comunicação é complexo. Não responsivo à estruturação do entrevistador.

Avaliação baseada em:

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado

<p>Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez:</p> <p><input type="checkbox"/> “Sempre, desde que eu me lembro”</p> <p><input type="checkbox"/> Data de Início ___/___ Mês/Ano</p>	<p>Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto:</p> <p>Data de Piora ___/___ Mês/Ano</p>	<p>Assinale todos que se aplicam:</p> <p><input type="checkbox"/> ≥ 1h/d, ≥ 4d/sem</p> <p><input type="checkbox"/> ≥ vários minutos/d, ≥ 1x/mês</p> <p><input type="checkbox"/> ≥ 1x/sem</p> <p><input type="checkbox"/> nenhuma das acima</p>	<p>Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM.</p> <p>Assinale apenas um:</p> <p><input type="checkbox"/> Possivelmente Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Possivelmente Não</p>
--	---	--	--

## N. SINTOMAS NEGATIVOS

### N. 1. ANEDONIA SOCIAL

#### PESQUISA:

1. Geralmente você prefere ficar sozinho(a) ou com outras pessoas? (Se preferir ficar sozinho(a), especifique a razão.) Apatia social? Eu me dou bem com os outros? Ansiedade? Outro?
2. Geralmente o que você faz no seu tempo livre? Você seria mais sociável se tivesse oportunidade?
3. Com que frequência você passa algum tempo com amigos fora da escola/trabalho? Quem são seus três amigos mais próximos? Quais tipos de atividades vocês fazem juntos?
4. Quem tende a iniciar o contato social, você ou os outros?
5. Com que frequência vocês passa algum tempo com os membros da sua família? O que você faz com eles?

REGISTRE PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.

### N. 1. DESCRIÇÃO: ANEDONIA SOCIAL

- a. Falta de amigos próximos ou confidentes que não parentes de primeiro grau.
- b. Prefere passar tempo sozinho, entretanto participa de funções sociais quando requerido. Não inicia o contato.
- c. Passivamente concorda com a maioria das atividades sociais, mas o faz de um jeito desinteressado ou mecânico. Tende a retroceder para um segundo plano.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

#### ANEDONIA SOCIAL OU ISOLAMENTO - Escala de Sintomas Negativos

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremo

	Levemente estranho socialmente, mas socialmente ativo.	Dou-me bem facilmente com os outros. Apenas ligeiramente interessado em situações sociais mas socialmente presente.	Participa socialmente, apenas relutantemente, devido a desinteresse. Concorda passivamente com situações sociais.	Poucos amigos fora os membros da família estendida. Socialmente apático. Mínima participação social.	Dificuldades significativas com relacionamentos ou não tem amigos próximos. Prefere estar sozinho. Passa a maior parte do tempo sozinho ou com parentes de primeiro grau.	Sem amigos. Prefere ficar sozinho.
--	--	---	---	--	---	------------------------------------

Classificação baseada em:

<b>Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)</b>
Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez: <input type="checkbox"/> Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar” <input type="checkbox"/> Não pode ser determinado <input type="checkbox"/> Data de início _____ / _____ <div style="text-align: center;">Mês                      Ano</div>

## N. 2. AVOLIÇÃO

PESQUISA:

1. Você acredita ter problemas em se sentir motivado(a) para fazer coisas?
2. Ultimamente você tem achado mais difícil fazer as atividades cotidianas? Às vezes? Sempre? Com estímulo melhora? Às vezes? Nunca?
3. Você acredita que as pessoas precisam te empurrar para que você faça as coisas? Você parou de fazer algo que você geralmente faz?

REGISTRE PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.

## N. 2. DESCRIÇÃO: AVOLIÇÃO

- a. Prejuízo na iniciação, persistência, e controle de atividades direcionadas.
- b. Baixa motivação, energia ou produtividade.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

Avolição - Escala de Sintomas Negativos

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremo

	Foco em atividades direcionadas, todavia, menos do que seria esperado da média.	Baixo nível de energia ou motivação. Atividades simples requerem esforços ou requerem mais tempo do que seria considerado normal. A produtividade é baixa / medíocre ou está dentro dos limites normais.	Baixos níveis de motivação para participar de atividades direcionadas. Prejuízo no início e/ou persistência da tarefa. O início ou a conclusão da tarefa requerem algum estímulo.	Mínimo nível de motivação para participar de ou completar atividades direcionadas. Geralmente o estímulo é necessário.	Falta de motivação/energia que resulta num nível significativamente baixo de conquista. A maior parte das atividades direcionadas são renunciadas. O estímulo é necessário durante todo o tempo, mas talvez não seja bem sucedido.	O estímulo não é bem sucedido. Participa de quase nenhuma atividade direcionada.
--	---	--	---	--	--	--

Classificação baseada em:

<b>Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)</b>
<p>Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:</p> <p><input type="checkbox"/> Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”</p> <p><input type="checkbox"/> Não pode ser determinado</p> <p><input type="checkbox"/> Data de início _____ / _____</p> <p style="text-align: center;">Mês                      Ano</p>

### N. 3. EXPRESSÃO DA EMOÇÃO

PESQUISA:

1. Alguém já apontou que você é menos afetivo(a) ou conectado(a) às pessoas do que você costumava ser?

<b>REGISTRE PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.</b>
---

**Nota:** base para a classificação inclui: observação de afeto aplainado assim como relatos de expressão da emoção diminuída.

### N. 3. DESCRIÇÃO: EXPRESSÃO DA EMOÇÃO

- a. Plana, constricta, resposta emocional diminuída caracterizada por uma diminuição na expressão, modulação dos sentimentos (ex. discurso monótono) e por gestos de comunicação (ex. aparência monótona).
- b. Perda de espontaneidade e fluxo de diálogo. Redução no fluxo normal de comunicação. A conversa apresenta pequena iniciativa. As respostas do paciente tendem a ser breves e sem elaboração, requerendo do entrevistador questões contínuas e diretas.
- c. *Rapport* pobre. Falta de empatia interpessoal, abertura para conversas, senso de proximidade, interesse, ou envolvimento com o entrevistador. Isto é evidenciado por distanciamento interpessoal, comunicação verbal e não-verbal reduzidas.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.



0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremo
	Responsividade emocional levemente retardada ou embotada.	O diálogo carece de vivacidade, aparenta rigidez.	A expressão emocional é mínima em alguns momentos mas mantém o fluxo da conversa.	Dificuldade em manter uma conversa. Diálogo predominantemente monótono. Empatia interpessoal mínima. Talvez evite contato visual.	Começar e manter a conversa requer questionamento contínuo e sustentado pelo entrevistador. Afeto constrito. Ausência total de gestos.	Afeto plano, discurso monótono. Incapaz de se envolver com o entrevistador ou manter uma conversa apesar do questionamento ativo por parte do entrevistador.

Classificação baseada em:

<b>Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)</b>
Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez: <input type="checkbox"/> Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar” <input type="checkbox"/> Não pode ser determinado <input type="checkbox"/> Data de início _____ / _____ <div style="text-align: center;">Mês                      Ano</div>

**N. 4. EXPERIÊNCIAS DE EMOÇÕES E DO EU**

PESQUISA:

1. As suas emoções são menos intensas do que geralmente eram? Você se sente entorpecido(a)?
2. Você já teve dificuldades tentando distinguir diferentes emoções ou sentimentos?
3. Você acha que perdeu a capacidade de ter sentimentos?
4. Você já sentiu uma perda do senso do eu ou se sentiu desconectado(a) de sua vida? Como um espectador em sua própria vida?

**PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.**

**N. 4. DESCRIÇÃO: EXPERIÊNCIA DE EMOÇÕES E DO EU**

- a. Experiências emocionais e sentimentos menos perceptíveis, genuínos ou apropriados.
- b. Senso de distância ao falar com os outros, não sentindo *rapport* com os outros.
- c. Emoções desaparecendo, dificuldade em se sentir feliz ou triste.
  - i. Senso de não ter pensamentos: anedonia, apatia, perda de interesse, tédio.
    - a. Sentindo-se profundamente mudado, irreal ou estranho.
    - b. Sentindo-se despersonalizado, distanciado do eu.
    - c. Perda do senso do eu.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremo
	Sente-se distante dos outros. Os sentimentos cotidianos são abafados.	Perda de fortes emoções ou sentimentos claramente definidos	Emoções parecem estar embotadas ou não facialmente distinguíveis.	Sensação de morte, achatamento ou tensão aversiva indiferenciada. Dificuldade para ter emoções mesmo em extremos emocionais, (ex. feliz/triste).	Sentindo a perda do senso do eu. Sentindo-se despersonalizado, irreal ou estranho. Pode sentir-se desconectado do corpo, do mundo, do tempo. Sem sentimentos durante a maior parte do tempo.	Sentindo-se profundamente mudado e possivelmente um estranho para o self. Sem sentimentos.

Classificação baseada em:

<b>Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)</b>
Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:
<input type="checkbox"/> Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”
<input type="checkbox"/> Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/> Data de início _____ / _____
Mês                      Ano

## N.5 RIQUEZA DE PENSAMENTO

PESQUISA:

1. Às vezes você acha difícil entender o que as pessoas estão tentando falar para você porque você não compreende o que elas estão querendo dizer
2. Cada vez mais as pessoas usam palavras que você não consegue entender?

PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.

### N. 5. DESCRIÇÃO: RIQUEZA DE PENSAMENTO

- a. Incapaz de entender o sentido de frases conhecidas ou de entender o “cerne” de uma conversa ou de acompanhar um discurso cotidiano.
- b. Conteúdo verbal estereotipado. Diminuição da fluidez, espontaneidade, e flexibilidade do pensamento, como evidenciado em conteúdo de pensamento repetitivo ou simples. Alguma rigidez em atitudes ou crenças. Não considera posições alternativas ou tem dificuldade em mudar de uma ideia para a outra.
- c. Sentenças com estruturas e palavras simples; escassez de orações dependentes ou com modificadores (adjetivos/advérbios).
- d. Dificuldade no pensamento abstrato. Prejuízo no pensamento abstrato-simbólico, como evidenciado pela dificuldade de classificação, de elaborar generalizações, e proceder além do pensamento concreto ou egocêntrico em tarefas de resolução de problemas; frequentemente utiliza um modo concreto.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma

classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

RIQUEZA DE PENSAMENTO

Escala de Sintomas Negativos

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremo
	Algum desconforto no diálogo.	Problemas para captar nuances de uma conversa. Diminuição na interação em uma conversa.	Interpreta corretamente a maioria das similaridades e provérbios. Usa poucos modificadores (adjetivos e advérbios). Pode deixar passar alguns comentários abstratos.	Em alguns momentos perde o cerne de conversas razoavelmente não complicadas. O conteúdo verbal pode ser repetitivo e perseverante. Usa palavras e estrutura de sentenças simples. Ignora ou interpreta muitas similaridades e provérbios concretamente.	Consegue acompanhar e responder comentários e questões simples, mas tem, independentemente, dificuldade de articular pensamentos e experiências. O conteúdo verbal é restrito e estereotipado. A expressão verbal é limitada a sentenças breves e simples. Pode ser incapaz de interpretar a maioria de similaridades e provérbios.	Incapaz, às vezes, de seguir qualquer conversa, não importa o quão simples esta seja. O conteúdo e expressão verbal é limitado, em sua maior parte, a palavras únicas e respostas sim/não.

Classificação baseada em:

<b>Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)</b>	
Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____
	Mês                      Ano

N. 6. FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

PESQUISA:

1. O seu trabalho requer mais esforço do que antes?
2. Você está tendo dificuldades para fazer seu trabalho?
3. Sua produção na escola/no trabalho caiu? Você foi colocado(a) sob supervisão ou recebeu advertência devido a uma performance ruim? Você está falhando em alguma matéria ou considerou largar a escola? Você já foi mandado embora de algum trabalho, ou caso contrário, teve dificuldades para manter um trabalho?

INÍCIO DOS SINTOMAS (PARA SINTOMAS CLASSIFICADOS NUM NÍVEL 3 OU MAIS ALTO)

N. 6. DESCRIÇÃO: FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

- a. Dificuldade em exercer papéis (ex. assalariado, estudante, dono de casa) os quais eram exercidos previamente sem qualquer problema.
- b. Tem tido dificuldades em ser produtivo, em se relacionar com colegas no trabalho ou escola.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Severo	Extremo
	É requerido um esforço acima da média para manter um nível regular de performance no trabalho, escola.	Dificuldade para funcionar no trabalho ou na escola que começa a tornar-se evidente para os outros.	Problemas definidos para completar tarefas do trabalho ou uma queda nas médias escolares.	Falha em um ou mais cursos. Recebendo advertência no trabalho ou atuando com necessidade de supervisão	Suspensão, falhou na escola, ou mesmo outra interferência significativa para cumprir as exigências. Ausência problemática do trabalho. Incapaz de trabalhar com outras pessoas.	Falhou ou abandonou a escola, deixou o emprego ou foi demitido.

FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

Escala de sintoma negativo

Classificação baseada em:

<b>Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)</b>	
Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

#### **D. SINTOMAS DE DESORGANIZAÇÃO**

##### D. 1. APARÊNCIA OU COMPORTAMENTO BIZARRO

PESQUISA:

1. Que tipo de atividades você gosta de fazer?
2. Você tem algum hobby, interesse especial ou coleciona alguma coisa?
3. Você pensa que os outros acham os seus interesses estranhos ou excêntricos?

PARA TODAS AS RESPOSTAS REGISTRE: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO, E MUDANÇA AO LONGO DO TEMPO.

**Nota:** Bases para a pontuação incluem: Observações do entrevistador sobre aparência estranha ou excêntrica, assim como relatos de comportamento ou aparência excêntrica, estranha ou bizarra.

##### D. 1. DESCRIÇÃO: APARÊNCIA OU COMPORTAMENTO BIZARRO

- a. Aparência ou comportamento que seja estranho, excêntrico, peculiar, desorganizado ou bizarro.

- b. Parece preocupado e/ou interagindo com os próprios pensamentos.
- c. Afeto inapropriado.

As âncoras em cada escala são designadas para fornecer guias e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário que se preencha todos os critérios de cada âncora para assinalar determinada pontuação. A base para a pontuação inclui tanto as observações do entrevistador como os relatos do paciente.

APARÊNCIA/COMPORTAMENTO BIZARRO

Escala de Sintomas de Desorganização

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Possivelmente presente	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
	Aparência, comportamento, questionavelmente incomuns	Aparência ou comportamento que parecem minimamente incomuns ou estranhos.	Comportamento, interesse, aparência, hobbies ou preocupações estranhos ou incomuns que mais possivelmente são considerados fora das normas culturais. Pode exibir algum comportamento inapropriado.	Aparência ou comportamento que são não convencionais pela maioria dos padrões. Pode parecer distraído aparentemente por estímulos internos. Pode parecer não envolvido ou evitativo.	Aparência ou comportamento muito estranho ou não-convencional. Pode, em alguns momentos, parecer aparentemente preocupado com estímulos internos. Pode responder de maneira descontextualizada, ou exibir afeto inapropriado. Pode ser isolado por aqueles que o cercam.	Aparência ou comportamento notadamente bizarro (e.g. coletar lixo, falar consigo mesmo em público). Desconexão do afeto e da fala.

Pontuação baseada

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)	
Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

D. 2. PENSAMENTO BIZARRO

PESQUISA:

1. As pessoas falam que suas ideias são incomuns ou que o jeito que você pensa é estranho ou ilógico?

PARA TODAS AS RESPOSTAS, REGISTRE: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO, MUDANÇA COM O TEMPO.

**Nota:** Bases para a avaliação incluem: Observações de pensamento incomum ou bizarro assim como relatos de pensamento incomum ou bizarro.

D.2. DESCRIÇÃO: PENSAMENTO BIZARRO

- a. Pensamento é caracterizado por ideias estranhas, fantásticas ou bizarras que são distorcidas, ilógicas, ou patentemente absurdas.

As âncoras em cada escala são designadas para fornecer guias e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário que se preencha todos os critérios de cada âncora para assinalar determinada pontuação. A base para a pontuação inclui tanto as observações do entrevistador como os relatos do paciente.

**PENSAMENTO BIZARRO - Escala de sintomas de desorganização**

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Possivelmente presente	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
	Ideias "peculiares" que são facilmente abandonadas.	Ideias incomuns, ilógicas ou pensamento distorcido.	Ideias incomuns, ilógicas ou pensamentos distorcidos que são tidos como uma crença em um sistema filosófico dentro de um âmbito de variação subcultural.	Ideias incomuns ou pensamento ilógico que são adotados mas que violam os limites da maioria dos pensamentos religiosos e filosóficos.	Ideias estranhas que são difíceis de serem entendidas.	Pensamentos são fantásticos, claramente absurdos, fragmentados e impossíveis de serem entendidos.

Pontuação baseada em:

<b>Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)</b>	
Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	A vida inteira, ou "desde quando eu me lembro"
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

**D. 3. PROBLEMAS COM FOCO E ATENÇÃO**

**PESQUISA:**

1. Você tem tido dificuldade em se concentrar ou em focar em uma atividade? Ler? Ouvir? Isso está se tornando pior do que era antes?
2. Você se distrai facilmente? Você é facilmente distraído(a) por barulhos, por outras pessoas falando? Isso tem se tornado pior com o tempo? Você tem tido problemas para se lembrar das coisas?

**PARA TODAS AS RESPOSTAS, REGISTRE: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO, MUDANÇA COM O TEMPO.**

Nota: Bases para a pontuação incluem: Observações do entrevistador ou relatos do paciente com relação a problemas com foco e atenção.

**D. 3. DESCRIÇÃO: PROBLEMAS COM FOCO E ATENÇÃO**

- a. Falha em atenção focada, manifestada através de pouca concentração, distraído com estímulos internos e externos.
- b. Dificuldade em aproveitar, sustentar, ou mudar o foco para novos estímulos.
- c. Problemas com memória de curto prazo, incluindo a permanência da conversa na memória.

As âncoras em cada escala são designadas para fornecer guias e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário que se preencha todos os critérios de cada âncora para assinalar

determinada pontuação. A base para a pontuação inclui tanto as observações do entrevistador como os relatos do paciente.

PROBLEMAS COM FOCO E ATENÇÃO

Escala de sintomas de desorganização

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Possivelmente presente	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
	Lapsos de foco quando sob pressão.	Desatenção nas tarefas do dia a dia ou nas conversas.	Problemas em manter o foco e a atenção. Dificuldade em manter conversas.	Distraído e muitas vezes perde o fio da meada nas conversas.	Só consegue manter a atenção e o foco com estrutura ou ajuda externa.	Incapaz de manter atenção mesmo com ajuda externa.

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)	
Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

D. 4. PROBLEMAS COM HIGIENE PESSOAL

PESQUISA:

1. Você tem estado menos interessado(a) em se manter limpo(a) ou em se vestir bem?
2. Com que frequência você toma banho?
3. Quando foi a última vez que você comprou roupas novas para você?

PARA TODAS AS RESPOSTAS, REGISTRE: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO, MUDANÇA COM O TEMPO.

D. 4. DESCRIÇÃO: PROBLEMAS COM HIGIENE PESSOAL

- a. Problemas para se arrumar e com a higiene pessoal. Autonegligência.

As âncoras em cada escala são designadas para fornecer guias e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário que se preencha todos os critérios de cada âncora para assinalar determinada pontuação. A base para a pontuação inclui tanto as observações do entrevistador como os relatos do paciente.

PROBLEMAS COM HIGIENE PESSOAL

Escala de sintomas de desorganização

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Possivelmente presente	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
	Pouca atenção com higiene pessoal mas ainda	Pouca atenção com higiene pessoal e pouca preocupação com aparência física ou	Indiferença ao convencional e/ou às convenções subculturais de	Negligência de normas sociais ou subculturais de higiene.	Não toma banho regularmente. Roupas são sujas, mal asseadas, e não	Mal arrumado e parece não ligar ou mesmo não perceber. Não toma banho e

	preocupado com a aparência.	social, mas ainda dentro dos limites convencionais e/ou da subcultura.	vestimenta e de sinais sociais.		as trocas regularmente. Pode cheirar mal.	cheira mal. Não atento às normas sociais e não muda quando confrontado.
--	-----------------------------	--	---------------------------------	--	---	---

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)	
Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

**G. SINTOMAS GERAIS**

G. 1. DISTÚRBIOS DO SONO

PESQUISA:

1. Como tem sido seu sono recentemente? Que tipo de dificuldades você tem para dormir? (incluir horário de ir para cama, de dormir e de acordar, horas de sono em um período de 24 horas, dificuldade para adormecer, despertar precoce, inversão do ciclo sono-vigília)
2. Você tem sonolência durante o dia? Suas dificuldades com sono têm atrapalhado o desempenho de suas atividades cotidianas? Você tem dificuldade para acordar?

**PARA TODAS AS RESPOSTAS, ANOTAR: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇA AO LONGO DO TEMPO DOS SINTOMAS.**

Nota: Base para análise inclui: Hipersônia e hipossônia.

G.1. DESCRIÇÃO: DISTÚRBIOS DO SONO

- a. Dificuldade para adormecer.
- b. Despertar mais cedo que o desejado e não conseguir voltar a dormir.
- c. Cansaço durante o dia e dormir durante o dia.
- d. Inversão do ciclo sono-vigília;
- e. Hipersônia.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

DISTÚRBIOS DO SONO

Escala de Sintomas Gerais

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Questionavelmente Presente	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremamente Grave
	Sono não reparador	Dificuldade leve para iniciar o sono ou para voltar a dormir	Cansaço diurno resultante de dificuldade	Padrão de sono significativamente entrecortado e com influência negativa	Dificuldade significativa para iniciar o sono ou acordar	Incapaz de dormir por períodos



		quando tem o sono interrompido.	para iniciar o sono a noite ou despertar precoce. Dormir mais do que é considerado mediano.	em outros campos de funcionalidade (exemplo: dificuldade para acordar cedo para ir para escola ou trabalhar). Dificuldade para acordar no horário para compromissos. Gastar grande parte do dia dormindo.	precoce na maioria das noites. Pode apresentar inversão do ciclo sono-vigília. Em geral não consegue comparecer aos compromissos em decorrência do sono.	maiores que 48 horas.
--	--	---------------------------------	---	---	--	-----------------------

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)	
Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

## G.2 HUMOR DISFÓRICO

### PESQUISA:

1. Como está seu humor recentemente?
2. Você geralmente fica infeliz sem motivo aparente por um certo período de tempo?
3. Você já se sentiu deprimido(a)? Você chora muito? Você se sente triste/mal/semvalor/desesperançoso(a)? Seu humor já afetou seu apetite? Seu sono? Sua capacidade de trabalho?
4. Você já pensou em se machucar ou em dar fim a sua própria vida? Você alguma vez já tentou suicídio?
5. Você já pensou em machucar outras pessoas?
6. Você se percebe irritado(a) por bastante tempo? Você fica com raiva com frequência? Você eventualmente bate em algo ou agride alguém?
7. Ultimamente você se sentiu mais nervoso(a) ou ansioso(a)? Tem sido difícil para você relaxar?

PARA TODAS AS RESPOSTAS, ANOTAR: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇA AO LONGO DO TEMPO DOS SINTOMAS.

### G. 2. DESCRIÇÃO: HUMOR DISFÓRICO:

Interesse diminuído em atividades prazerosas.

Ansiedade, pânico, múltiplos medos e fobias.

Problemas com sono.

Irritabilidade, hostilidade, raiva.

Aumento ou diminuição do apetite.

Inquietação, agitação, tensão.

Sensação de falta de energia.

Humor instável.

Dificuldade para se concentrar.

Pensamentos suicidas.

Sentimento de menos-valia e/ou culpa.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma

classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

#### HUMOR DISFÓRICO - Escala de Sintomas Gerais

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Questionavelmente Presente	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremamente Grave
	Sente-se "para baixo" ou irritado com frequência.	Ocasionalmente apresenta períodos instáveis e/ou imprevisíveis de pensamentos tristes, melancólicos ou sombrios que podem ser uma mistura de depressão, irritabilidade ou ansiedade.	Sentimentos como melancolia ou ansiedade ou de desgosto permanente.	Períodos recorrentes de tristeza, irritabilidade ou depressão.	Mistura desagradável e persistente de depressão, irritabilidade ou ansiedade. Comportamentos de evitação como uso de substâncias ou sono.	Mistura desagradável e dolorosa de depressão, irritabilidade ou ansiedade que pode desencadear comportamentos altamente destrutivos como tentativas de suicídio ou automutilação.

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)	
Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	A vida inteira, ou "desde quando eu me lembro"
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

### G. 3. DISTÚRBIOS MOTORES

#### PESQUISA

1. Você acha que seus movimentos são desajeitados, indelicados ou que você tem pouca coordenação motora?

PARA TODAS AS RESPOSTAS, ANOTAR: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇA AO LONGO DO TEMPO DOS SINTOMAS.

#### G. 3. DESCRIÇÃO: DISTÚRBIOS MOTORES

- a. Inabilidade motora, falta de coordenação ou dificuldade para realizar atividades que eram realizadas anteriormente sem problemas, sejam tais ocorrências observadas ou relatadas.
- b. Desenvolvimento de um movimento novo como um movimento de inquietação, estereotípias, maneiras características de realizar algo, postura ou copiar o movimento de outras pessoas (ecopraxia).
- c. Bloqueios motores (catatonia).
- d. Perda de habilidades motoras automáticas.
- e. Rituais motores compulsivos.
- f. Movimentos discinéticos da cabeça, face ou extremidades.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma

classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

DISTÚRBIOS MOTORES

Escala de Sintomas Gerais

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Questionavelmente Presente	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremamente Grave
	Movimentos desajeitados.	Movimentos grosseiros relatados ou observados.	Coordenação pobre. Dificuldade para realizar movimentos delicados.	Movimentos estereotipados frequentemente inapropriados.	Movimento de inquietação, TICs, caretas. Alterações de postura. Rituais motores compulsivos.	Perda dos movimentos naturais. Bloqueios motores. Ecopraxia. Discinesia.

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)	
Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

#### G. 4. BAIXA TOLERÂNCIA AO ESTRESSE HABITUAL

PESQUISA:

1. Você se sente mais cansado(a) ou estressado(a) que as outras pessoas no fim de um dia normal?
2. Você se sente abatido(a) por eventos imprevistos que acontecem durante o seu cotidiano?
3. Você se sente desafiado(a) ou sobrecarregado(a) por suas atividades cotidianas? Você está evitando alguma das suas atividades cotidianas?
4. Você se sente muito estressado(a), desorganizado(a) ou com pouca energia ou motivação para lidar com suas atividades cotidianas?

PARA TODAS AS RESPOSTAS, ANOTAR: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇA AO LONGO DO TEMPO DOS SINTOMAS.

#### G. 4. DESCRIÇÃO: BAIXA TOLERÂNCIA AO ESTRESSE NORMAL

- a. Evita ou fica desestabilizado por situações estressantes que anteriormente eram resolvidas com facilidade.
- b. Sintomas claros de ansiedade ou evitação em resposta a estressores cotidianos.
- c. Progressivamente mais afetado por experiências que anteriormente eram resolvidas facilmente no passado. Mais dificuldade para se adaptar a novas situações.

As âncoras em cada escala têm intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

BAIXA TOLERÂNCIA AO ESTRESSE - Escala de Sintomas Gerais

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Questionavelmente Presente	Leve	Moderado	Moderadamente Presente	Grave	Extremamente Grave
	Cansado ou estressado ao fim de um dia normal.	Estresse cotidiano causa sintomas de ansiedade além do que seria esperado.	Desestabilizado por situações imprevistas que acontecem durante um dia normal.	Atividades diárias tornam-se progressivamente mais difíceis.	Evita ou se sente sobrecarregado por situações estressantes que aparecem em seu cotidiano.	Desorganização, pânico, apatia ou evitação em resposta ao estresse cotidiano.

Pontuação baseada em:

<b>Início dos Sintomas (para sintomas avaliados no nível 3 ou maior)</b>	
Anotar a data em que o sintoma mais precoce apareceu pela primeira vez:	
≤	Por toda a vida ou “desde quando eu consigo me recordar”
≤	Não consegue precisar
≤	Data de início _____ / _____ Mês Ano

## Apêndice D. Escala de avaliação de funcionamento global

### Escala de avaliação de funcionamento global (GAF-M)

#### ATENÇÃO: FAZER PARA ESTADO ATUAL E PARA 1 ANO ATRÁS

GAF-M: Quando pontuar considere funcionamento psicológico, social e ocupacional em um contínuo de doença mental/saúde. Não inclua desfuncionalidade devido a limitações físicas (ou ambientais).

<b>SEM SINTOMAS: 100 – 91</b>
Funcionamento superior em uma ampla faixa de atividades, problemas vitais jamais fora de controle, é procurado por outros em vista de suas muitas qualidades positivas. <i>Uma pessoa indo excepcionalmente bem em todas as áreas da vida = 95-100</i> <i>Uma pessoa indo excepcionalmente bem com um estresse mínimo em uma área da vida = 91-94</i>
<b>SINTOMAS AUSENTES OU MÍNIMOS: 90 – 81</b>
Sintomas ausentes ou mínimos (p.e. leve ansiedade antes de um exame), bom funcionamento em todas as áreas, interessado e envolvido em uma ampla faixa de atividades, socialmente eficiente, em geral satisfeito com a vida, nada além de problemas ou preocupações cotidianas (p.e. uma discussão ocasional com membros da família). <i>Uma pessoa sem sintomas ou sem problemas cotidianos = 88-90</i> <i>Uma pessoa com sintomas mínimos ou com problemas cotidianos = 84-87</i> <i>Uma pessoa com sintomas mínimos e problemas cotidianos = 81-83</i>
<b>ALGUNS SINTOMAS TRANSITÓRIOS: 80 – 71</b>
Se estão presentes, os sintomas são temporários e consistem de reações previsíveis a estressores psicossociais (p.e. dificuldade para concentrar-se após discussão em família); não mais do que leve prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p.e. apresenta declínio temporário na escola). <i>Uma pessoa ou com sintoma(s) leve(s) OU com disfunção social, escolar ou laboral leve = 78-80</i> <i>Uma pessoa com disfunção leve em mais de uma área de funcionamento social, escolar ou laboral = 74-77</i> <i>Uma pessoa com sintomas leves E leve disfunção em áreas sociais, escolares ou laborais = 71-73</i>
<b>ALGUNS SINTOMAS LEVES PERSISTENTES: 70 – 61</b>
Alguns sintomas leves (p.e. humor depressivo e insônia leve) OU alguma dificuldade no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p.e. faltas injustificadas à escola ocasionalmente, ou furto dentro de casa), mas geralmente funcionando muito bem; possui alguns relacionamentos interpessoais significativos. <i>Uma pessoa com sintoma(s) leve(s) persistente(s) OU com dificuldade no funcionamento social, laboral ou escolar = 68-70</i> <i>Uma pessoa com dificuldade persistente em mais de uma área de funcionamento, social, laboral ou escolar = 64-67</i> <i>Uma pessoa com sintomas leves persistentes E com alguma dificuldade no funcionamento social, laboral ou escolar = 61-63</i>
<b>SINTOMAS MODERADOS: 60 – 51</b>
Sintomas moderados (p.e. afeto embotado e fala circunstancial, ataques de pânico ocasionais) OU dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., poucos amigos, conflitos com companheiros ou colegas de trabalho). <i>Uma pessoa com sintomas moderados OU dificuldade social, laboral ou escolar moderada = 58-60</i> <i>Uma pessoa com dificuldade moderada em mais de uma área de funcionamento social, laboral ou escolar = 54-57</i> <i>Uma pessoa com sintomas moderados E dificuldade social, laboral ou escolar moderada = 51-53</i>
<b>ALGUNS SINTOMAS SÉRIOS OU FUNCIONAMENTO ALTERADO GRAVE: 50 – 31</b>
<b>Sintomas sérios</b> (p. ex., ideação suicida, rituais obsessivos graves, freqüentes furtos em lojas) <b>OU   qualquer prejuízo sério no funcionamento social, ocupacional ou escolar</b> (p.e. nenhum amigo, incapaz de manter um emprego). <b>Algum prejuízo no teste de realidade ou na comunicação</b> (p.e. fala às vezes ilógica, obscura ou irrelevante) <b>OU prejuízo importante em diversas áreas, tais como emprego ou escola, relações familiares, julgamento, pensamento ou humor</b> (p.e. homem deprimido evita amigos, negligencia a família e é incapaz de trabalhar; criança freqüentemente bate em crianças mais jovens, é desafiadora em casa e esta indo mal na escola). <i>Pessoa com 1 áreas disfuncionais = 48-50</i>

*Pessoa com 2 áreas disfuncionais = 44-47*

*Pessoa com 3 áreas disfuncionais = 41-43*

*Pessoa com 4 áreas disfuncionais = 38-40*

*Pessoa com 5 áreas disfuncionais = 34-37*

*Pessoa com 6 áreas disfuncionais = 31-33*

**INCAPACIDADE DE FUNCIONAR EM QUASE TODAS AS ÁREAS: 30 – 21**

Preocupação suicida ou ideação suicida franca com planejamento.

OU comportamento consideravelmente influenciado por ilusões ou alucinações

OU grave disfunção na comunicação (algumas vezes incoerente, age de maneira grosseiramente inapropriada, ou depressão profunda, catatônica)

Grave disfunção no trabalho, na escola ou em casa se dona de casa/dono de casa (p.e. incapaz de manter um trabalho ou ficar na escola, incapaz de cuidar da família ou de casa)

Problemas frequentes com a justiça (p.e. prisões, furtos frequentes) ou comportamento ocasionalmente combativo

Grave disfunção no relacionamento com amigos (p.e. muito poucos amigos, ou evita os que têm)

Grave disfunção no relacionamento com a família (p.e. brigas frequentes com a família e/ou negligência a família, ou não tem lar)

Grave disfunção no julgamento (incluindo incapacidade de tomar decisões, confusão, desorientação)

Grave disfunção no pensamento (incluindo preocupação constante com pensamentos, distorção da imagem corporal, paranóia)

Grave disfunção no humor (incluindo constante humor deprimido mais desesperança, ou desesperança e agitação, ou humor maníaco)

Grave disfunção devido a ansiedade (ataques de pânico, ansiedade avassaladora)

Outros sintomas: algumas alucinações, delírios, ou rituais obsessivos graves

Ideação suicida passiva

*Uma pessoa com qualquer um dos 3 primeiros critérios = 21*

*OU uma pessoa com 7 critérios combinados = 28-30*

*Uma pessoa com 8-9 dos critérios combinados = 24-27*

*Uma pessoa com 10 critérios combinados = 21-23*

**EM CERTO RISCO DE SE FERIR OU FERIR A OUTROS: 20 – 11**

Tentativas de suicídio sem clara expectativa em morrer (p.e. leve superdosagem ou arranhar os punhos com pessoas por volta)

Alguma violência grave ou comportamentos auto-agressivos

Excitação maníaca grave, ou agitação grave com impulsividade

Ocasionalmente falha em manter higiene pessoal mínima (p.e. diarreia devido a laxantes, ou cheirar a fezes)

Internação de urgência/emergência no hospital psiquiátrico presente

Em perigo físico devido a problemas médicos (p.e. anorexia ou bulimia e vômitos espontâneos ou uso amplo de laxantes/diuréticos/remédios para emagrecer, mas sem problemas cardiovasculares ou renais graves ou desidratação e desorientação grave)

*Uma pessoa com 1-2 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 18-20*

*Uma pessoa com 3-4 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 14-17*

*Uma pessoa com 5-6 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 11-13*

**EM RISCO CONSTANTE DE SE FERIR OU DE FERIR A OUTROS: 10 – 1**

Tentativas de suicídio com clara expectativa em morrer (p.e. grave superdosagem, tentar se enforcar, se esfaquear, atirar em si mesmo, sem ninguém por perto)

Violência grave ou comportamentos auto-agressivos frequentes

Excitação maníaca extrema, ou agitação grave com impulsividade extremas

Dificuldade persistente em manter higiene pessoal mínima

Internação de urgência/emergência no hospital psiquiátrico presente

Em perigo físico grave devido a problemas médicos (p.e. anorexia ou bulimia com problemas cardiovasculares ou renais graves ou desidratação e desorientação grave)

*Uma pessoa com 1-2 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 8-10*

*Uma pessoa com 3-4 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 4-7*

*Uma pessoa com 5-6 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 1-3*

## Apêndice E. Critérios para transtorno de personalidade esquizotípica

Risco genético e Estágio Prodrômico de Deterioração - O risco genético, conforme definido pela SIPS 5.6 envolve satisfazer critérios diagnósticos do DSM-5 para Transtorno de Personalidade Esquizotípica no decorrer da vida (veja abaixo) e / ou ter um parente de primeiro grau com um transtorno psicótico (Ver p.7).

### *DSM-5 – Transtorno de Personalidade Esquizotípica:*

Padrão invasivo de déficits sociais e interpessoais, marcado por desconforto agudo e reduzida capacidade para relacionamentos íntimos, bem como por distorções cognitivas ou perceptivas e comportamento excêntrico. O início pode ocorrer pelo menos até a adolescência ou início da idade adulta. Em pessoas com menos de 18 anos de idade, tais características devem ocorrer por pelo menos 1 ano.

**Diagnóstico de Transtorno da Personalidade Esquizotípica** como indicado pela presença de pelos cinco (ou mais) dos seguintes critérios ocorrendo ao mesmo tempo durante o mesmo mês:

<b>Critérios Diagnósticos do DSM-5 para Transtorno de Personalidade Esquizotípica - avaliado com base nas respostas à entrevista.</b>	<b>Si m</b>	<b>Não</b>
a. Idéias de referência (excluindo delírios de referência)		
b. Crenças estranhas ou pensamento mágico que influencia o comportamento e é inconsistente com as normas da subcultura do indivíduo (p.e. superstições, crença em clarividência, telepatia, ou "sexto sentido"; em crianças e adolescentes, fantasias ou preocupações bizarras)		
c. Experiências perceptivas incomuns, incluindo ilusões somáticas		
d. Pensamento e discurso estranhos (p.e. vago, metafórico, superelaborado ou estereotipado)		
e. Desconfiança ou ideação paranóide		
f. Afeto inadequado ou constrito		
g. Aparência ou comportamento esquisito, peculiar ou excêntrico		
h. Não tem amigos íntimos ou confidentes, exceto parentes em primeiro grau		
i. Ansiedade social excessiva que não diminui com a familiaridade e tende a estar associada com temores paranóides ao invés de julgamentos negativos acerca de si próprio.		
O indivíduo preenche critério diagnóstico de acordo com DSM-5 para transtorno de personalidade esquizotípica?		

## Apêndice F. Sumário dos dados da SIPS

### SUMÁRIO DOS DADOS DA SIPS

#### Escala de sintomas positivos

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Questionavelmente presente	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave mas não psicótico	Grave e psicótico

#### Sintomas Positivos

P1. Conteúdo do pensamento incomum/ ideias delirantes (p.13)	0	1	2	3	4	5	6
P2. Susplicácia/ ideias persecutórias (p.15)	0	1	2	3	4	5	6
P3. Ideias grandiosas (p.17)	0	1	2	3	4	5	6
P4. Alterações Perceptivas/Alucinações (p.20)	0	1	2	3	4	5	6
P5. Comunicação desorganizada (p.22)	0	1	2	3	4	5	6

#### Escala de sintomas gerais, de desorganização e de sintomas negativos

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Questionavelmente presente	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremamente grave

#### Sintomas Negativos

N1. Anedonia Social (p.23)	0	1	2	3	4	5	6
N2. Avolição (p.24)	0	1	2	3	4	5	6
N3. Expressão da emoção (p.25)	0	1	2	3	4	5	6
N4. Experiências de emoções e do eu (p. 26)	0	1	2	3	4	5	6
N5. Riqueza de pensamento (p.27)	0	1	2	3	4	5	6
N6. Funcionamento ocupacional (p.28)	0	1	2	3	4	5	6

#### Sintomas de desorganização

D1. Aparência ou comportamento bizarro (p.29)	0	1	2	3	4	5	6
D2. Pensamento bizarro (p.30)	0	1	2	3	4	5	6
D3. Problemas com foco e atenção (p.31)	0	1	2	3	4	5	6
D4. Problemas com higiene pessoal (p.32)	0	1	2	3	4	5	6

#### General Symptoms - Sintomas Gerais

G1. Distúrbios do Sono (p.33)	0	1	2	3	4	5	6
G2. Humor disfórico (p.34)	0	1	2	3	4	5	6
G3. Distúrbios motoras (p.35)	0	1	2	3	4	5	6
G4. Baixa tolerância ao estresse normal (p.36)	0	1	2	3	4	5	6
Avaliação Global do Funcionamento (p.37)	Atualmente_____	Há um ano_____					
Transtorno de personalidade esquizotípica (p.39)	Sim_____	Não_____					
Histórico familiar de doença psicótica (p.9)	Sim_____	Não_____					



## SUMÁRIO DOS CRITÉRIOS PARA SÍNDROME SIPS

### I. Descarte psicose ao longo da vida: presença da síndrome psicótica (POPS)

<b>Síndrome psicótica</b>		<b>Sim</b>	<b>Não</b>
A.	Algum dos itens de P1 a P5 alcançou a pontuação 6 no momento atual ou no passado?		
B.	Se A. (acima) for SIM, os sintomas são seriamente desorganizadores ou perigosos, seja no momento atual ou no passado?		
C.	Se A. (acima) for SIM, os sintomas ocorrem ou ocorreram durante pelo menos 1 hora por dia, com uma frequência média de 4 dias por semana, durante um mês?		

Se Sim para **A e B** ou **A e C**, o sujeito atende aos critérios para a psicose durante a vida.

Nota: data quando os critérios foram alcançados pela primeira vez (dd /mm /aa)\_\_\_\_\_

---

Se PSICOSE DURANTE A VIDA for descartada (POPS acima), considere SÍNDROME DE RISCO PARA PSICOSE (Critérios da síndrome de Risco para Psicose (UHR), COPS 5.6). Para cada uma das três síndromes (BIPS, APSS, GRD), primeiro determine se os critérios diagnósticos já foram atingidos alguma vez na vida, e se assim for, identificar o estado atual apropriado.

### II. Síndrome Psicótica Intermitente Breve (BIPS)

<b>A. Diagnóstico da BIPS</b>		<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1.	Algum dos itens de P1 a P5 alcançou pontuação 6 no momento atual ou no passado?		
2.	Se QUALQUER UM dos sintomas pontuados acima (1.) como sim" NÃO FOI melhor explicado por outro transtorno do DSM, assinale SIM ao lado.		
3.	Dos sintomas acima (2.) pontuados como SIM, algum já esteve presente durante pelo menos vários minutos por dia, com uma frequência de pelo menos uma vez por mês?		

Se qualquer um dos itens 1, 2 ou 3 for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios diagnósticos para BIPS.

Pule para ESTADO ATUAL da BIPS (final desta seção).

Se todos os itens de 1 a 3 forem SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios diagnósticos para BIPS.

Assinale quais sintomas qualificaram para os critérios diagnósticos para BIPS: P1\_\_\_\_, P2\_\_\_\_, P3\_\_\_\_, P4\_\_\_\_, P5\_\_\_\_.

Anote a data quando os critérios diagnósticos para BIPS foram preenchidos pela primeira vez:\_\_\_\_\_.

Prossiga para B. Progressão da BIPS.

<b>B. Progressão da BIPS</b>		<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1.	Algum dos sintomas qualificadores para BIPS alcançou a pontuação 6 NOS ÚLTIMOS 6 MESES?		
2.	Se algum dos sintomas pontuados SIM acima (1.) NÃO FOR atualmente melhor explicado por outro transtorno do DSM, assinale SIM.		

3.	Alguns dos sintomas pontuados acima (2.) como SIM atualmente ocorreu por pelo menos alguns minutos por dia pelo menos uma vez no último mês?		
4.	Alguns dos sintomas pontuados acima (3.) como SIM começou com a pontuação 6 ou piorou para a pontuação 6 nos últimos 3 meses?		

Se QUALQUER UM DOS itens de 1-4 for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios para Progressão da BIPS.

Prossiga para C: PERSISTÊNCIA DA BIPS.

Se TODOS os itens de 1-4 forem SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para PROGRESSÃO DA BIPS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem os critérios para Progressão da BIPS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando a Progressão da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

C. Persistência da BIPS		Sim	Não
1.	Os itens B.1 a B.3 acima são todos SIM?		
2.	O item B.4 acima é NÃO?		

Se 1. é NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios para Persistência da BIPS.

Prossiga para D. REMISSÃO PARCIAL DA BIPS, PRIMEIRO CAMINHO.

Se 1. e 2. são ambos Sim, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para PERSISTÊNCIA DA BIPS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem os critérios para PERSISTÊNCIA DA BIPS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando a Persistência da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

D. Remissão Parcial da BIPS, primeiro caminho		Sim	Não
1.	O item B.1 acima é=Sim?		
2.	O item B.2 acima é=Sim?		
3.	Alguns dos sintomas qualificadores para BIPS onde D1. ou D2. (acima) são NÃO permaneceu assim por 6 meses ou menos?		

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

Se 1 e 2 são ambos SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_.  
Prossiga para E. Remissão Parcial, segundo caminho.

Se 1 ou 2 forem NÃO, e se 3 for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios para Remissão Parcial da BIPS. Pule para F. Remissão Total da BIPS.

Se 1 ou 2 forem NÃO e 3 for SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da BIPS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Parcial BIPS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando a Remissão Parcial da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

<b>E. Remissão Parcial da BIPS, Segundo caminho</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. Se algum dos sintomas pontuados ambos em D.1 e D.2 como SIM atualmente NÃO ocorreu por pelo menos vários minutos por dia pelo menos uma vez no último mês, assinale SIM ao lado.		

Se 1. (acima) é SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da BIPS. Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Parcial BIPS: P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_\_\_.

Anote a data quando a Remissão Parcial da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

<b>F. Remissão Total da BIPS</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. Todos os sintomas qualificadores para BIPS atualmente pontuam 5 ou menos, há mais de 6 meses?		
2. Para todos os sintomas pontuados acima (1.) como NÃO; eles são atualmente melhor explicados por outro transtorno listado no DSM, e por mais de 6 meses?		

Se 1 ou 2 são SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Total da BIPS. Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Total BIPS: P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_\_\_.

Anote a data quando a Remissão Total da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

**Verificação de Qualidade:** Se o sujeito atende aos critérios diagnósticos para BIPS (quadro A acima), pelo menos um sintoma positivo deve atualmente atender critérios para progressão, persistência ou remissão parcial OU todos os sintomas qualificadores para BIPS devem atualmente atender critérios para remissão total.

Assinale aqui se isso é observado \_\_\_\_\_.

**ESTADO ATUAL DA BIPS (por favor assinale um):**

- NA (nunca apresentou BIPS)
- Atual progressão da BIPS
- Atual persistência da BIPS
- Atual remissão parcial da BIPS
- Atual remissão total da BIPS

### III. Síndrome dos Sintomas Positivos Atenuados (APSS)

<b>A. Critérios Diagnósticos para APSS</b>		<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1.	Algum dos itens P1-P5 pontuou 3 a 5 atualmente ou no passado?		
2.	Se algum dos sintomas pontuados acima (1.) como SIM nunca pôde ser melhor explicado por outro transtorno listado no DSM, assinale SIM ao lado.		

3.	Alguns dos sintomas pontuados acima (2.) como SIM já esteve presente em uma frequência média de pelo menos uma vez por semana pelo período de um mês?		
----	---	--	--

Se algum dos itens de 1. a 3. for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios diagnósticos para APSS.

Pule para ESTADO ATUAL DA APSS.

Se TODOS os itens de 1. a 3. forem Sim, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios diagnósticos para APSS.

Assinale quais sintomas já qualificaram para os critérios diagnósticos para APSS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando os critérios diagnósticos para APSS foram preenchidos pela primeira vez: \_\_\_\_\_

Prossiga para B. Progressão da APSS.

<b>B. Progressão da APSS</b>		<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1.	Alguns dos sintomas qualificadores para APSS atualmente pontuaram 3-5 durante o último mês?		
2.	Se algum dos sintomas pontuados SIM acima (1.) atualmente NÃO pode ser melhor explicado por outro transtorno listado no DSM, assinale sim ao lado.		
3.	Alguns dos sintomas pontuados SIM acima (2.) atualmente ocorreu em uma frequência média de pelo menos uma vez por semana durante o último mês?		
4.	Alguns dos sintomas pontuados SIM acima (3.) iniciou-se no último ano, ou algum atualmente aumentou em um ou mais pontos com relação ao escore de 12 meses atrás?		

Se algum dos itens de 1-4 for Não, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios para Progressão da APSS.

Prossiga para C. Persistência da APSS.

Se todos os itens de 1-4 forem Sim, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Progressão da APSS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem os critérios para Progressão da APSS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando a Progressão da APSS atual iniciou (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

<b>C. Persistência da APSS</b>		<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1.	Os itens B.1-B.3 acima são todos SIM?		
2.	O item B.4 acima é NÃO?		

Se 1 for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios para Persistência da APSS.

Prossiga para D. Remissão Parcial da APSS, primeiro caminho.

Se 1 e 2 forem ambos SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Persistência da APSS

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem os critérios para Persistência da APSS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando a Persistência da APSS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

<b>D. Remissão Parcial da APSS, primeiro caminho</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. O item B.1 acima é=Sim?		
2. O item B.2 acima é=Sim?		
3. Algum dos sintomas qualificadores para APSS pontuados acima (1. ou 2.) como NÃO permaneceu assim por 6 meses ou menos?		

Se 1 e 2 forem ambos SIM, assinale aqui \_\_\_\_.

Prossiga para E. Remissão Parcial da APSS, segundo caminho.

Se 1 ou 2 forem NÃO e 3 for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_.

O sujeito NÃO atende critérios para Remissão Parcial da APSS.  
Pule para F. Remissão Total da APSS.

Se 1 ou 2 forem NÃO e 3 for SIM, assinale aqui \_\_\_\_.

O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da APSS.  
Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Parcial APSS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando a Remissão Parcial da APSS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

<b>E. Remissão Parcial da APSS, segundo caminho</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. Algum dos sintomas pontuados ambos em D.1 e D.2 como SIM atualmente falhou em ocorrer por pelo menos uma vez por semana no último mês?		

Se 1. acima é SIM, assinale aqui \_\_\_\_.

O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da APSS.  
Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Parcial APSS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando a Remissão Parcial da APSS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

<b>F. Remissão Total da APSS</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. Todos os sintomas qualificadores para APSS pontuam 2 ou menos há mais de 6 meses?		
2. Todos os sintomas pontuados acima (1.) como NÃO atualmente são melhor explicados por outro transtorno listado no DSM e por mais de 6 meses?		

Se 1 ou 2 são SIM, assinale aqui \_\_\_\_.

O sujeito ATENDE critérios para Remissão Total da APSS.  
Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Total da APSS:

P1 \_\_, P2 \_\_, P3 \_\_, P4 \_\_, P5 \_\_.

Anote a data quando a Remissão Total da APSS atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Prossiga para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

**Verificação de Qualidade:** Se o sujeito atende aos critérios diagnósticos para APSS (quadro A acima), pelo menos um sintoma positivo deve atualmente atender critérios para progressão, persistência ou

remissão parcial OU todos sintomas qualificadores para APSS devem atualmente atender critérios para remissão total.

Assinale aqui se isso é observado \_\_\_\_.

**ESTADO ATUAL DA APSS (por favor assinale um):**

- NA (nunca apresentou APSS)
- Atual progressão da APSS
- Atual persistência da APSS
- Atual remissão parcial da APSS
- Atual remissão total da APSS

<b>A. Critérios diagnósticos para GRD</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. Os critérios para Transtornos da Personalidade Esquizotípica já foram atendidos, atualmente ou no passado?		
2. Possui algum familiar de primeiro grau com algum transtorno psicótico?		
3. Apresentou queda de pelo menos 30% na pontuação da GAF em um período de 12 meses, atualmente ou no passado?		

**IV. Risco genético e síndrome do declínio funcional (GRD)**

Se 1 e 2 forem NÃO ou 3 for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios diagnósticos para GRD.

Pule para ESTADO ATUAL DA GRD.

Se 1 ou 2 forem SIM e 3 também for SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios diagnósticos para GRD.

Anote a data quando os critérios diagnósticos para GRD foram preenchidos pela primeira vez (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Registre 4 GAFs:

- a. quando os critérios para GRD foram preenchidos pela primeira vez \_\_\_\_\_,
- b. 12 meses antes dos critérios serem preenchidos pela primeira vez \_\_\_\_\_,
- c. atual (último mês) \_\_\_\_\_,
- d. 12 meses antes da atual \_\_\_\_\_. Porcentagens de mudança (%): a/b \_\_\_\_\_, c/d \_\_\_\_\_, c/b \_\_\_\_\_.

Prossiga para B. Progressão da GRD.

<b>B. Progressão da GRD</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. A pontuação atual da GAF é pelo menos 30% menor do que era há 12 meses atrás (c/d acima)?		

Se 1. for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios para Progressão da GRD. Prossiga para C. Persistência da GRD.

Se 1 for SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Progressão da GRD.

Anote a data quando a Progressão da GRD atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para ESTADO ATUAL DA GRD.

<b>C. Persistência da GRD</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. A GAF atual é < 90% do nível 12 meses antes a primeira qualificação diagnóstica para GRD (c/b acima)?		

Se 1. for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios para Persistência da GRD.  
Prossiga para D. Remissão Parcial da GRD.

Se 1 for SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Persistência da GRD.  
Anote a data quando a Persistência da GRD atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para ESTADO ATUAL DA GRD.

<b>D. Remissão Parcial da GRD</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. A pontuação atual da GAF permaneceu pelo menos 90% do nível 12 meses antes da primeira qualificação diagnóstica do GRD (c/b acima) e por 6 meses ou menos?		

Se 1 for NÃO, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito NÃO atende critérios para Remissão Parcial da GRD.  
Prossiga para E. Remissão Total da GRD

Se 1 for SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da GRD.  
Anote a data quando a Remissão Parcial da GRD atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Pule para ESTADO ATUAL DA GRD.

<b>E. Remissão Total da GRD</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. A pontuação atual da GAF permaneceu pelo menos 90% do nível 12 meses antes da primeira qualificação diagnóstica do GRD (c/b acima) e por mais de 6 meses?		

Se 1 for SIM, assinale aqui \_\_\_\_\_. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Total da GRD  
Anote a data quando a Remissão Total da GRD atual iniciou (dd/mm/aa):\_\_\_\_\_.

Prossiga para ESTADO ATUAL DA GRD.

ESTADO ATUAL DA GRD (por favor assinale um):

- NA (nunca apresentou GRD)
- Atual progressão da GRD
- Atual persistência da GRD
- Atual remissão parcial da GRD
- Atual remissão total da GRD