

Estudo de revisão sobre perfil lipídico e proteico em indivíduos com esquizofrenia

Resumo

A esquizofrenia (SCH) é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns, que envolve prejuízos na motivação e na cognição, sendo grave e crônico. Os mecanismos fisiopatológicos da SCH ainda são estudados e nenhuma terapia eficaz pode prevenir ou tratar perfeitamente as deficiências cognitivas e os sintomas de déficit causados pela doença. Assim, o presente estudo tem como objetivo encontrar possíveis relações existentes entre tal patologia e alguns biomarcadores, como lipídeos, citocinas ou proteínas, que possam auxiliar no diagnóstico precoce, acompanhamento e tratamento da SCH. Realizou-se uma revisão descritiva de artigos publicados nas bases de dados indexadas PubMed, MedLine, Lilacs e Scielo, com os descritores: “serum profile” e “schizophrenia”, utilizando-se o operador booleano AND e buscando por artigos nos idiomas inglês e português, publicados nos últimos 5 anos, que estivessem relacionados ao perfil sérico de lipídios, citocinas ou proteínas em indivíduos com esquizofrenia. Do total de artigos encontrados, 24 atenderam aos critérios de inclusão. Destes, 13 estudos estavam associados a alterações de metabólitos lipídicos, 6 analisaram o perfil de citocinas e 5 artigos estudaram os níveis séricos de proteínas em indivíduos com esquizofrenia. Os resultados mostram que indivíduos com esquizofrenia apresentaram diferenças significativas, em comparação com grupos controle, nos níveis séricos de lipídeos, como lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total (CT), triglicerídeos (TGs) e diversos outros; nos níveis de algumas citocinas; e nos níveis de proteínas, como proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CPR), cadeia constante pesada de imunoglobulina gama 1, Região H1L da cadeia lambda de imunoglobulina V-III, proteína G72 e outras. Ainda, alterações nos níveis de determinados biomarcadores foram associadas com o desenvolvimento de sintomas da SCH: (1) concentrações elevadas de LDL e CT relacionaram-se com o aumento de ações impulsivas e comportamentos depressivos, suicidas e auto agressivos; (2) distúrbios dos níveis de TG favoreceram sintomas graves, como a depressão; (3) alto teor de ácidos graxos livres (FFA) propicia aumento do estresse oxidativo no sistema nervoso central, estimulando a fisiopatologia da doença; (4) níveis elevados de IL-3 foram associados a piores graus de sintomas em esquizofrênicos; (5) níveis de IL-17 foram correlacionados negativamente com a dimensão da doença caracterizada por alogia, transtorno do pensamento formal e desatenção; (6) níveis de IL-6 e receptor de interleucina 2 (IL-2R) tiveram correlação positiva com a gravidade dos sintomas, mensurados pela escala das

síndromes negativa e positiva (PANSS); (7) níveis de IL-10 apresentaram correlação negativa com sintomas negativos da doença e níveis séricos de IL-4 tiveram correlação positiva com sintomas negativos da doença; e (8) níveis elevados de caderina 5 estiveram presentes em indivíduos com esquizofrenia com predomínio de sintomas positivos. Esses resultados fornecem informações de extrema relevância sobre potenciais biomarcadores para diagnóstico precoce e monitoramento da progressão e gravidade da esquizofrenia, além de poderem fundamentar estudos futuros, que se destinem, até mesmo, à elaboração de novas terapêuticas para a doença.

Palavras-chave: Transtorno mental. Biomarcadores séricos. Esquizofrenia.

Abreviações

PC – fosfatidilcolina	Cer – ceramina
LPC – lisofosfatidilcolina	GlcCer – glucosilceramina
PE – fosfatidiletanol-amina	IL-3 – interleucina 3
LPE – lisofosfatidiletanolamina	IL-6 – interleucina 6
SM – esfingomiéline	IL-17 – interleucina 17
FFA – ácidos graxos livres	IL-2R – receptor de interleucina 2
LDL – lipoproteína de baixa densidade	IL-8 – interleucina 8
HDL - lipoproteínas de alta densidade	IL-10 – interleucina 10
CT – colesterol total	IFN- γ – interferon-gama
TG – triglicerídeos	hs-CPR – proteína C reativa de alta sensibilidade
CE – éster colesterílico	

Introdução

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (2018), a esquizofrenia é um transtorno mental complexo que afeta cerca de 23 milhões de pessoas em todo o mundo. Tal patologia foi descrita pela primeira vez por Eugean Bleuler (1911) em sua monografia intitulada “Demência precoce ou o grupo das esquizofrenias” (CAMPOS, 2010). Os sintomas dessa condição apresentam-se como apatia, distorções do pensamento, linguagem e emoções, prejuízo cognitivo e psicose, os quais acarretam problemas na convivência social e no

autocuidado (GOTTESMAN, 1982). As psicoses incluem alucinações, as quais consistem em ouvir, sentir ou ver aquilo que não é real, e delírios, acreditar irredutivelmente nessas experiências oníricas.

Não obstante, as bases fisiopatológicas desse transtorno mental ainda estão sendo estudadas, contudo pautam-se em fatores genéticos e ambientais (FRYDECKA, 2018). A principal teoria trata-se do funcionamento anormal de sistemas neurotransmissores, em especial o dopaminérgico. No entanto, acredita-se que o serotoninérgico e o glutamatérgico também estejam envolvidos nas alterações provocadas. Além disso, há outras hipóteses sobre a gênese dessa patologia, a qual pode estar associada a infecções, distúrbios autoimunes coexistentes, autoanticorpos, bem como sistema de complemento irregular e neuroinflamação. Entre os vários componentes da patogênese imunológica, a sinalização exacerbada de citocinas é considerada um dos principais contribuintes (KALMADY, 2018).

Nesse cenário, diversas pesquisas demonstraram uma série de marcadores biológicos para esquizofrenia, enfatizando o papel do processo inflamatório e seus mediadores, bem como do estresse oxidativo (AGUIAR, et al. 2010). Uma meta-análise recente, observou um aumento significativo na densidade da micróglia em indivíduos com esquizofrenia em comparação ao grupo controle. Micróglia são as células imunes residentes do sistema nervoso central e atuam como mediadores principais da neuroinflamação. Vários fatores podem estar envolvidos na inflamação que provoca a ativação e o aumento desse grupo de células em alguns locais do cérebro (VAN KESTEREN, 2017). Todavia, destaca-se que, apesar da existência de várias teorias, ainda não há um consenso acerca da fisiopatologia da esquizofrenia.

O tratamento da esquizofrenia é pautado no modelo biopsicossocial, exigindo amparo de uma equipe multidisciplinar. Além disso, a terapêutica possui três eixos de atuação: drogas antipsicóticas, psicoterapia e tratamento psicossocial (GAEBEL e ZIELASEK, 2015).

Os biomarcadores são indicadores confiáveis e específicos para processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP et al, 2001). Nesse ínterim, o presente estudo levanta a hipótese da utilização de biomarcadores que auxiliem no diagnóstico precoce, acompanhamento da evolução da doença e da responsividade dos tratamentos instituídos.

Logo, dada a incerteza da fisiopatologia da esquizofrenia e a necessidade de desenvolver tratamentos mais eficazes, menos onerosos para o sistema de saúde e mais seguros para os indivíduos, ressalta-se a necessidade de estudos que reúnam os conhecimentos já

existentes sobre o assunto e apresentem novas perspectivas de abordagem da doença. Sendo assim, por meio de uma análise do perfil sérico dos indivíduos com esquizofrenia, o presente artigo busca fornecer caminhos para um melhor entendimento da patogênese da doença, bem como identificar biomarcadores relacionados ao perfil de proteínas, lipídeos ou citocinas dos enfermos, que auxiliem no diagnóstico, acompanhamento e tratamento dessa patologia.

Metodologia

Para o desenvolvimento deste estudo, a metodologia baseou-se na realização de uma revisão descritiva de artigos publicados nas bases de dados indexadas PubMed, MedLine, Lilacs e Scielo, com os descritores: “serum profile” e “schizophrenia” e o operador booleano AND, buscando por artigos referentes à esquizofrenia que estivessem relacionados ao perfil de citocinas, perfil lipídico ou perfil proteico em indivíduos acometidos pela doença, objetivando encontrar possíveis relações entre o perfil sérico de tais moléculas e um possível diagnóstico clínico precoce da doença, além de buscar relações entre a influência que tais substâncias podem acarretar no indivíduo, auxiliando no melhor acompanhamento e tratamento da esquizofrenia.

Foram incluídos 24 artigos relevantes sobre o tema, nos idiomas inglês e português, dos últimos 5 anos, que estivessem em consonância com o tema proposto, discorrendo sobre a relação entre os perfis séricos de citocinas, lipídios ou proteínas em indivíduos com esquizofrenia. Foram excluídos trabalhos que trouxeram abordagens não relacionadas ao transtorno mental esquizofrenia, ou não referentes ao perfil sérico de uma das moléculas previamente citadas nos doentes. Para determinação dos principais resultados encontrados e analisados, considerou-se como “moléculas avaliadas” apenas aquelas que trouxeram alguma correlação direta com o perfil sérico de indivíduos com esquizofrenia.

Resultados

Do total de estudos selecionados, 13 estavam associados à presença alterada de metabólitos lipídicos em indivíduos com esquizofrenia, havendo moléculas mais prevalentes nesses trabalhos, como HDL, presente em quase 2/3 dos artigos (8), e lipídios inusuais, presentes em apenas uma pesquisa (CE, Cers, GlcCer e acilcarnitina). Dentre os estudos, 61,5% utilizaram a metodologia caso-controle, e, referente à amostra, houve variação de 14 a 593 indivíduos (Tabela 1).

Tabela 1 – Estudos sobre esquizofrenia e perfil sérico de lipídios.

Autor	Molécula avaliada	Amostra	Tipo de estudo
WANG et al., 2020	PC, LPC, PE, LPE, SM e FFA	228	Caso-controle
FANG et al., 2019	LDL, HDL, CT e TG	280	Caso-controle
WANG et al., 2019	PC, LPC, PE, LPE e SM	228	Transversal
DE OLIVEIRA et al., 2018	HDL e LDL	14	Quase-experimental
CAPUZZI et al., 2018	CT	593	Transversal
YAN et al., 2018	CE, Cer, GlcCer, FFA, PC, LPC, TG, PE, LPE e acilcarnitina	49	Caso-controle
KAVOOR et al., 2017	CT, LDL, HDL e TG	120	Transversal
SOLBERG et al., 2016	TG	55	Longitudinal
DEVANARAYANAN et al., 2016	CT, LDL, HDL e TG	80	Caso-controle
HUANG et al., 2016	HDL	54	Caso-controle
AN et al., 2016	HDL	130	Caso-controle
SOLBERG et al., 2015	HDL e TG	106	Caso-controle
SOUSA et al., 2014	HDL e TG	51	Descritivo retrospectivo

PC: fosfatidilcolina; LPC: lisofosfatidilcolina; PE: fosfatidiletanol-amina; LPE: lisofosfatidiletanolamina; SM: esfingomielina; FFA: ácidos graxos livres; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteínas de alta densidade; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; CE: éster colesterílico; Cer: ceramina; GlcCer: glucosilceramina.

Conforme demonstrado na Tabela 2, 6 artigos investigaram o perfil de diversas citocinas em indivíduos com esquizofrenia. Dentre os estudos analisados, quatro eram caso-controle, dois estudos eram transversais, sendo um dos estudos transversais complementado por uma meta-análise. As amostras dos artigos estudados variaram entre 56 a 177 indivíduos.

Tabela 2 – Estudos sobre a relação entre esquizofrenia e citocinas.

Autor	Molécula avaliada	Amostra	Tipo de estudo
ŞİMŞEK et al., 2016	IL-4 e IL-10	56	Transversal
DAHAN et al., 2018	IL-2R, IL-6 e IL-8	66	Caso-controle

EFTEKHARIAN et al., 2019	IL-4	76	Caso-controle
FRYDECKA et al., 2018	IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 e proteína 1 quimioatraente	156	Transversal e meta-análise
KALMADY et al., 2018	IL-6, IL-17 e IFN- γ .	177	Caso-controle
XIU et al., 2015	IL-3	85	Caso-controle

IL-3: interleucina 3; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17; IL-2R: receptor de interleucina 2; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; IFN- γ : interferon-gama.

Em relação ao perfil sérico proteico de indivíduos com esquizofrenia, 5 estudos foram coletados. A população amostral variou de 51 a 167 e o tipo de estudo foi, invariavelmente, caso-controle. Esses artigos abordaram proteínas distintas, sendo a proteína G72 analisada no estudo de maior amostra (Tabela 3).

Tabela 3 – Estudos sobre a relação entre esquizofrenia e proteínas.

Autor	Molécula avaliada	Amostra	Tipo de estudo
SMIRNOVA et al., 2019	Diversas proteínas séricas	80	Caso-Controle
DE SOUZA PESSÔA et al., 2019	Diversas proteínas séricas	51	Caso-Controle
AKYOL et al., 2017	Proteína G72	167	Caso-Controle
DEVANARAYANAN et al., 2016	hs-CPR	80	Caso-Controle
AL AWAN et al., 2015	Diversos metabólitos e proteínas séricas	52	Caso-Controle

hs-CPR: proteína C reativa de alta sensibilidade.

Discussão

1. Lipídeos

Através da análise dos artigos, pode-se perceber que o menor nível sérico de HDL foi associado a indivíduos com esquizofrenia em relação a indivíduos saudáveis (FANG et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2018; KAVOOR et al., 2017; AN et al., 2016; HUANG et al., 2016; DEVANARAYANAN et al., 2016; SOLBERG et al., 2015; SOUZA et al., 2014). Devido

à redução dessa classe de colesterol, indivíduos esquizofrênicos ficam mais sujeitos a eventos cardiovasculares prejudiciais (DEVANARAYANAN et al., 2016), sendo esse cenário agravado pelo estilo de vida menos ativo do paciente e pelo uso crônico de fármacos (FANG et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2018). Por outro lado, observa-se que indivíduos inseridos no mercado de trabalho tendem a elevar o HDL (DE OLIVEIRA et al., 2018), enquanto que, em fumantes, a própria redução da molécula de colesterol pode agravar os sintomas (AN et al., 2016).

O LDL e o CT apresentaram uma correlação positiva com indivíduos esquizofrênicos, o que foi observado tanto em indivíduos sem uso de medicamentos (DEVANARAYANAN et al., 2016), quanto naqueles sob administração de antipsicóticos atípicos, os quais costumam desencadear disfunções no metabolismo como efeito colateral (FANG et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2018; CAPUZZI et al., 2018), com exceção de Kavoore e colaboradores (2017) que relataram níveis mais baixos em relação ao grupo controle (KAVOOR et al., 2017). Níveis mais altos de CT e LDL, além de propiciarem aterosclerose (DE OLIVEIRA et al., 2018), estão relacionados com o aumento de ações impulsivas e comportamentos depressivos, suicidas e auto agressivos (FANG et al., 2019; KAVOOR et al., 2017; DEVANARAYANAN et al., 2016). Contudo, assim como no caso do HDL, a realização de atividades laborais pode contribuir para a regulação do CT e do LDL (DE OLIVEIRA et al., 2018).

Em sete estudos encontrados, TGs séricos foram evidenciados desregulados em indivíduos esquizofrênicos, com uma concentração acima da normalidade (YAN et al., 2018; DEVANARAYANAN et al., 2016; SOLBERG et al., 2015), principalmente após tratamento com antipsicóticos atípicos, os quais favorecem o advento de síndromes metabólicas (FANG et al., 2019; KAVOOR et al., 2017; SOLBERG et al., 2016; SOUZA et al., 2014). Contudo, por mais que as drogas atípicas possam ocasionar distúrbios de TG e, assim, favorecer sintomas graves, como a depressão (FANG et al., 2019; SOLBERG et al., 2016; DEVANARAYANAN et al., 2016), observa-se que certos antipsicóticos, pelo contrário, são capazes de resgatar a concentração normal de TG (YAN et al., 2018). E, então, ao se alcançar um valor mais baixo de TG, a impulsividade pode ser reduzida (KAVOOR et al., 2017).

Moléculas de PE e LPE reduziram em indivíduos com esquizofrenia, não sofrendo alteração com o uso de antipsicóticos, o que, inclusive, indica que drogas que influenciem essa via metabólica podem ter potencial terapêutico. PCs e LPCs monoinsaturadas ou saturadas também foram encontradas em menor concentração, já as LPCs poliinsaturadas foram elevadas, sendo posteriormente reguladas com o uso de fármacos antipsicóticos (WANG, et al., 2020; WANG et al., 2019; YAN et al., 2018).

Ademais, a SM estava elevada em indivíduos com esquizofrenia (WANG, et al., 2020; WANG et al., 2019). CE apresentou uma correlação positiva, sendo, em seguida, reduzido pelo uso de antipsicóticos. Houve diminuição no nível de acilcarnitina, porém ela não foi influenciada pela administração de fármacos, ao contrário de Cer, GlcCer e FFA, os quais apenas estão em menor concentração devido a efeitos colaterais da própria medicação (YAN et al., 2018). Nota-se que inicialmente FFA são encontrados em grande quantidade nos indivíduos esquizofrênicos, e seu alto teor propicia aumento do estresse oxidativo no sistema nervoso central, o que poderia estar atrelado ao próprio advento da doença. (WANG et al., 2020).

2. Citocinas

Um dos mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia é o desbalanço imunológico (EFTEKHARIAN et al., 2018; SIMSEK et al., 2020). As citocinas são proteínas sinalizadoras do sistema imunológico que possibilitam uma interlocução entre o sistema imune e o sistema nervoso (XIU et al., 2015; EFTEKHARIAN et al., 2018). Elas são produzidas por diversas células e são representadas por interferons, interleucinas, fatores de necrose tumoral, quimiocinas, fatores transformadores de crescimento e fatores estimuladores de colônias (FRYDECKA et al., 2018). Ademais, estudos mostram o papel importante da sinalização anormal de citocinas na patogênese da esquizofrenia (KALMADY et al., 2017).

A IL-3 é uma citocina com diversas funções como a supressão da apoptose, o estímulo ao crescimento celular, o desenvolvimento e a diferenciação das células hematopoiéticas e a regulação da micróglia ativada (XIU et al., 2015). Um estudo de Xiu e colaboradores (2015) realizado com indivíduos com esquizofrenia sob uso de fármacos antipsicóticos relatou aumento significativo dos níveis séricos de IL-3 nesses indivíduos em comparação ao grupo controle. Outrossim, os altos níveis de IL-3 estavam associados a piores níveis de sintomas em esquizofrênicos. Ainda, o estudo não demonstrou diferenças significativas nas concentrações de IL-3 entre indivíduos tratados com fármacos antipsicóticos típicos e atípicos (XIU, et al. 2015).

Outra citocina que tem sido estudada nesse contexto é a IL-6. A IL-6 é uma citocina de caráter pleiotrópico que está associada a um curso desfavorável da esquizofrenia (KALMADY et al., 2018). Kalmady e colaboradores (2018) desenvolveram um estudo com indivíduos com esquizofrenia, os quais não estavam sob tratamento farmacológico, tendo como objetivo analisar os níveis plasmáticos de diversas citocinas nesses indivíduos, sem a interferência dos fármacos antipsicóticos, uma vez que estes podem modular a concentração das citocinas. Os autores perceberam níveis significativamente maiores de IL-6 nesses indivíduos, mesmo após

o ajuste de possíveis fatores interferentes (KALMADY et al., 2018). Os pesquisadores relataram, ainda, níveis mais baixos de IL-17 e IFN- γ nesses indivíduos quando comparado ao grupo controle. Além disso, o estudo demonstrou uma correlação negativa entre os níveis de IL-17 e a dimensão da doença caracterizada por alogia, transtorno do pensamento formal e desatenção (KALMADY et al., 2018).

O estudo realizado por Dahan e colaboradores (2018) também relacionou os níveis séricos de citocinas à doença. Os autores perceberam níveis elevados de IL-6, IL-2R e IL-8 em indivíduos com esquizofrenia quando comparado aos indivíduos saudáveis. Os pesquisadores relataram, ainda, uma correlação positiva estatisticamente significativa entre a gravidade dos sintomas, mensurados pela escala das síndromes negativa e positiva (PANSS), e IL-6, bem como os níveis de IL-2R. A IL-8 faz parte de um grupo de citocinas chamadas quimiocinas, as quais desempenham diversos papéis no sistema imunológico, como a participação da migração de neutrófilos para os tecidos. Já o receptor de interleucina 2 é um importante componente sinalizador expresso em linfócitos T (DAHAN et al., 2018).

Şimşek e colaboradores, por sua vez, tiveram como objeto de estudo crianças e adolescentes diagnosticados com esquizofrenia de início precoce. Um dos parâmetros analisados pelos pesquisadores foi a correlação entre as citocinas e os sintomas da psicose em questão. Os sintomas da esquizofrenia são classicamente divididos em sintomas positivos, exemplificados pela distorção da realidade, pensamentos e comportamentos desorganizados, e sintomas negativos, tendo com exemplo um agrupamento de sintomas de expressão diminuída (DAHAN et al., 2018). O estudo de Şimşek e colaboradores demonstrou uma correlação negativa entre os sintomas negativos da doença e os níveis de IL-10 e uma correlação positiva entre os sintomas negativos e os níveis séricos de IL-4 (ŞİMŞEK et al., 2016). Outro estudo realizado em indivíduos com esquizofrenia sob tratamento com a Clozapina relatou uma diferença significativa nos níveis de IL-4 entre indivíduos com esquizofrenia e grupo controle, sendo os níveis dessa citocina, 83% maiores em indivíduos com a doença (EFTEKHARIAN et al., 2018).

Por fim, um estudo transversal realizado por Frydecka e colaboradores (2018) percebeu nos indivíduos com esquizofrenia de múltiplos episódios, quando comparados ao grupo controle, níveis significativamente elevados de diversos marcadores inflamatórios, como IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 e proteína-1 quimioatraente de monócito. No entanto, em indivíduos com primeiro episódio de esquizofrenia, não foram observadas essas diferenças. Os autores também não observaram correlações significativas entre os níveis de marcadores imunológicos e

pontuação na escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) nos indivíduos (FRYDECKA et al., 2018). Os resultados do estudo transversal foram ainda corroborados por uma meta-análise feita pelos mesmos pesquisadores, a qual também evidenciou que a maioria das alterações de quimiocinas estão presentes apenas em indivíduos com esquizofrenia de múltiplos episódios (FRYDECKA et al., 2018).

3. Proteínas

Estudos indicam que a fisiopatologia da esquizofrenia está relacionada à inflamação, uma vez que, quando crônica, esta pode causar danos ao sistema microvascular cerebral e atrapalhar o fluxo sanguíneo para o tecido (DEVANARAYANAN et al., 2016). A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda associada à inflamação sistêmica (DEVANARAYANAN et al., 2016). Um estudo realizado por Devanarayanan e colaboradores (2016) demonstrou que os níveis de hs-CPR estavam significativamente mais elevados em indivíduos com esquizofrenia que não estavam em tratamento farmacológico, quando comparado ao grupo controle. Ademais, os autores não encontraram correlação significativa entre os níveis da proteína e a gravidade da psicopatologia (DEVANARAYANAN et al., 2016).

A relação entre as imunoglobulinas e a esquizofrenia também tem sido alvo de pesquisa. Um estudo realizado por De Souza Pessôa e colaboradores (2019) percebeu um aumento nos níveis séricos de constante pesada de imunoglobulina gama 1 (proteína que possui efeito na imunidade a gatilhos ambientais / virais os quais podem ser relevantes para a etiopatogenia da doença psiquiátrica) e de Região H1L da cadeia lambda de imunoglobulina V-III em indivíduos com esquizofrenia quando comparados ao grupo controle, sugerindo, assim, uma relação destas proteínas com a doença (PESSÔA et al., 2019).

Outra proteína que tem sido estudada como possível biomarcador para a esquizofrenia é a proteína G72. Estudos indicam que variações genéticas no gene G72 podem estar relacionados à desregulação do sistema glutamatérgico, o qual está associado à psicopatologia da doença (AKYOL et al., 2016). Um estudo realizado por Akyol e colaboradores (2016) relatou aumentos nos níveis séricos de proteína G72 nos indivíduos com esquizofrenia em comparação ao grupo controle, no entanto, não houve correlação significativa dos níveis séricos da proteína em questão com os resultados de testes que avaliavam a gravidade dos sintomas nos indivíduos (AKYOL et al., 2016).

Awan e colaboradores (2014), por sua vez, discorreram sobre dados proteômicos de indivíduos com esquizofrenia. Após a análise proteômica dos soros dos indivíduos, os autores

observaram uma proteína com alto valor para diagnóstico, sendo esta representada pelo íon em 3177 m/z (unidade utilizada em espectrometria de massas que representa a razão entre a massa e a carga). Os autores sugeriram, ainda, que a correspondência mais próxima com o íon biomarcador prospectivo em 3177 m/z é um fragmento da apolipoproteína A1. A Apolipoproteína A1 é uma proteína presente nas moléculas de HDL e está relacionada à ativação da enzima lecitina-colesterol-aciltransferase. Nos indivíduos com esquizofrenia, os níveis séricos desse biomarcador proteico estavam significativamente reduzidos quando comparados aos indivíduos hígidos (AWAN et al., 2014).

Por fim, um estudo realizado por Smirnova e colaboradores (2019) também analisou o proteoma sérico de indivíduos com esquizofrenia. Os autores relataram 27 proteínas específicas para indivíduos com esquizofrenia, sendo estas relacionadas, principalmente, a processos biológicos como a comunicação celular, metabolismo proteico, resposta imune e crescimento celular. Ademais, os pesquisadores observaram que os níveis de proteína 12 contendo domínio de repetição de anquirina foram significativamente maiores em indivíduos com esquizofrenia quando comparado ao grupo controle. Essa proteína desempenha função de recrutamento das histonas desacetilases para o complexo p160 com o receptor nuclear, visando impedir a transativação dependente de ligante. Ainda, o estudo demonstrou que a caderina 5 – proteína associada, dentre outros mecanismos, à regulação da sinalização intracelular da proliferação celular – se encontra em níveis séricos significativamente mais elevados em indivíduos com esquizofrenia, com predomínio de sintomas positivos quando comparado aos indivíduos esquizofrênicos com sintomas predominantemente negativos, podendo, assim, ser interessante para o processo diagnóstico (SMIRNOVA et al., 2019).

Limitações do estudo

O atual estudo possui algumas limitações, sendo uma delas devido à quantidade limitada de trabalhos selecionados após a definição dos critérios. Além disso, muitas moléculas analisadas foram relatadas por apenas um ou dois trabalhos, o que reduz a credibilidade do achado. Outro ponto é que 13 artigos (56,5%), do total revisado, podem não possuir grande impacto por possuírem uma população amostral com menos de 100 pessoas, havendo inclusive um com uma amostra de 14 indivíduos.

Contudo, afirma-se que essa revisão permite a análise do perfil sérico do paciente esquizofrênico sob várias perspectivas, com o relato de alteração de moléculas lipídicas, proteicas e de citocinas. Nesse ínterim, essa análise pode auxiliar no melhor entendimento da patogênese da doença e na relação desses metabólitos com sua sintomatologia. Além disso, essa

revisão pode servir como fundamento para futuros estudos, que objetivem inclusive a elaboração de novas terapêuticas, que estejam pautadas na regulação de lipídios, proteínas ou citocinas alteradas nos indivíduos doentes.

Conclusão

A presente revisão fornece informações relevantes sobre alterações nos perfis séricos de lipídeos, citocinas e proteínas em indivíduos com esquizofrenia, podendo ser facilitadora para possíveis diagnósticos precoces e acompanhamento da doença. Os achados apontam que indivíduos esquizofrênicos apresentaram diferenças significativas nos níveis séricos de lipídeos, citocinas e proteínas, em comparação com indivíduos saudáveis. Ademais, alterações nos níveis séricos de certos biomarcadores estiveram associadas com o desenvolvimento de sintomatologia da esquizofrenia. Estes resultados sugerem que a análise do perfil sérico de indivíduos com esquizofrenia, em especial dos biomarcadores contemplados no estudo, possa ser uma ferramenta considerável para a compreensão da fisiopatologia e o melhor manejo da doença. Por fim, novos estudos acerca do tema, com maiores populações amostrais, ainda são necessários.

Referências bibliográficas

AGUIAR, Carlos Clayton Torres et al . Esquizofrenia: uma doença inflamatória?. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 1, p. 52-57, 2010.

AKYOL, Esra Soydaş et al. Increased serum G72 protein levels in patients with schizophrenia: a potential candidate biomarker. **Acta neuropsychiatrica**, v. 29, n. 2, p. 80-86, 2017.

AL AWAM, Khaled et al. Multiplatform metabolome and proteome profiling identifies serum metabolite and protein signatures as prospective biomarkers for schizophrenia. **Journal of neural transmission**, v. 122, n. 1, p. 111-122, 2015.

AN, Hui-Mei et al. Smoking and Serum Lipid Profiles in Schizophrenia. **Neurosci Bull.** [S.i.], v. 32, n. 4, p. 383-8, ago. 2016.

BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clinical pharmacology & therapeutics**, v. 69, n. 3, p. 89-95, 2001.

CAMPOS, Murillo de. O grupo das esquizofrenias ou demência precoce: relatório apresentado ao III Congresso Brasileiro de Neurologia, Psiquiátrica e Medicina Legal. Rio de Janeiro. Julho de 1929. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 17, p. 709-732, 2010.

CAPUZZI, E. et al. Recent suicide attempts and serum lipid profile in subjects with mental disorders: A cross-sectional study. **Psychiatry Res.** [S.i.], v. 270, p. 611-615, 2018.

DAHAN, Shani et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. **Psychiatry research**, v. 268, p. 467-472, 2018.

DE OLIVEIRA, Jordana Lectzow de et al. Função endotelial e perfil lipídico de pessoas com esquizofrenia participantes de um programa de emprego apoiado. **Rev Bras Med Trab.** [S.i.], v. 16, n. 2, p. 167-74, 2018.

DE SOUZA PESSÔA, Gustavo et al. Metallomics-based platforms for comparing the human blood serum profiles between bipolar disorder and schizophrenia patients. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, p. e8698, 2019.[in press]

DEVANARAYANAN, S. et al. Elevated copper, hs C-reactive protein and dyslipidemia in drug free schizophrenia: Relation with psychopathology score. **Asian J Psychiatr.** [S.i.], v. 24, p. 99-102, 2016.

EFTEKHARIAN, Mohammad Mahdi et al. Serum cytokine profile in schizophrenic patients. **Human Antibodies**, v. 27, n. 1, p. 23-29, 2019.

FANG, Xinyu et al. Metabolic profiling identifies TC and LDL as potential serum biomarkers for depressive symptoms in schizophrenia. **Psychiatry Research**, [S.i.], v. 281, p. 112522, nov. 2019.

FRYDECKA, Dorota et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: a cross-sectional and meta-analysis study. **Brain, behavior, and immunity**, v. 71, p. 28-36, 2018.

GAEBEL W, ZIELASEK J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(11):661-673. doi:10.1111/pcn.12322

GOTTESMAN, Irving I.; SHIELDS, James. **Schizophrenia**. CUP Archive, 1982.

HUANG, Y. C. et al. β -hydroxybutyrate, pyruvate and metabolic profiles in patients with schizophrenia: A case control study. **Psychoneuroendocrinology**, [S.i.], v. 73, p. 1-8, 2016.

KALMADY, Sunil Vasu et al. Plasma cytokines in minimally treated schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 199, p. 292-296, 2018.

KAVOOR, Anjana Rao et al. Lipids, aggression, suicidality and impulsivity in drug-naïve/drug-free patients of schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry* [S.i.], v. 27, p. 129-136, jun. 2017.

ŞİMŞEK, Şeref et al. Serum IL-4 and IL-10 levels correlate with the symptoms of the drug-naïve adolescents with first episode, early onset schizophrenia. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 26, n. 8, p. 721-726, 2016.

SMIRNOVA, Liudmila et al. The difference in serum proteomes in schizophrenia and bipolar disorder. **BMC genomics**, v. 20, n. 7, p. 535, 2019.

SOLBERG, D.K. et al. Association between serum lipids and membrane fatty acids and clinical characteristics in patients with schizophrenia. **Acta Psychiatr Scand.** [S.i.]. v. 132, n. 4, p. 293-300, 2015.

SOLBERG, D.K. et al. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. **BMC Psychiatry.** [S.i.]. v. 16, n. 1, e. 299, 2016.

SOUSA, Maria Manuela et al . Prevalência de perfis lipídico e glicémico alterados em pacientes com esquizofrenia. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental,** Porto , n. spe1, p. 65-70, abr. 2014.

VAN KESTEREN, C. F. M. G. et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. **Translational psychiatry,** v.7, n.3, 2017.

WANG, Dongfang et al. Characterising phospholipids and free fatty acids in patients with schizophrenia: A case-control study. **The World Journal of Biological Psychiatry,** [S.i.], p. 1-14, jul. 2020.

WANG, D. et al. Metabolic profiling identifies phospholipids as potential serum biomarkers for schizophrenia. **Psychiatry Res.** [S.i.]. v. 272, p. 18-29, 2019.

XIU, Mei Hong et al. Increased IL-3 serum levels in chronic patients with schizophrenia: associated with psychopathology. **Psychiatry research,** v. 229, n. 1-2, p. 225-229, 2015.

YAN, Lailai et al. Unbiased lipidomic profiling reveals metabolomic changes during the onset and antipsychotics treatment of schizophrenia disease. **Metabolomics,** [S.i.], v. 14, n.80, p.1-13, jun. 2018.