

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

TA-06

Hannah Gabriela Pereira Mees

Pedro Victor Toma da Silva

miRNA como Biomarcador no Diagnóstico Diferencial da Esquizofrenia

SÃO PAULO

2025

Hannah Gabriela Pereira Mees

Pedro Victor Toma da Silva

miRNA como Biomarcador no Diagnóstico Diferencial da Esquizofrenia

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelas Professoras Beatriz Duarte Palma Xylaras e Eliza Pacheco Cecheti, como requisito parcial para obtenção de título de Biomédico.

SÃO PAULO

2025

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico que costuma manifestar-se no final da adolescência ao início da vida adulta, definida por distorções do pensamento, da percepção e de diminuição da expressão afetiva. É caracterizada principalmente por sintomas positivos e/ou negativos que refletem o excesso ou alteração de comportamento, destacando-se pela presença de delírios, alucinações, alterações de pensamento, afeto e cognição. Apesar de muitos estudos, sua etiologia ainda não é bem elucidada, mas acredita-se que tenha causas heterogêneas e multifatoriais, como predisposição genética, fatores neurobiológicos e psicossociais, dificultando ainda mais o diagnóstico na prática clínica que é feito baseado em relatos, de forma subjetiva. Nesse contexto, um método de diagnóstico capaz de distinguir a esquizofrenia de outros transtornos psiquiátricos é imprescindível para o direcionamento do tratamento eficaz, de modo que a busca por um potencial biomarcador, que seja sensível e específico no diagnóstico diferencial deste transtorno, tornou-se importante objeto de pesquisa. Nesse panorama, os miRNAs têm ganhado destaque, uma vez que têm se mostrado importantes biomarcadores no câncer e doenças neurodegenerativas, com grande potencial de serem utilizados também para o diagnóstico de esquizofrenia. Alterações nos miRNAs podem influenciar epigeneticamente quase todos os aspectos funcionais do organismo e a regulação da expressão gênica por miRNAs tem sido considerada um contribuinte significativo para a fisiopatologia de doenças psiquiátricas como o transtorno de depressão maior, bipolaridade e esquizofrenia. No entanto, apesar de existirem resultados promissores, mais estudos ainda são necessários para verificar a possibilidade de uso desses biomarcadores no diagnóstico de esquizofrenia.

Palavras-chave: Biomarcador, Diagnóstico, Esquizofrenia, miRNA.

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder that usually begins in late adolescence to early adulthood and is defined by distortions of thought, perception and reduced affective expression. It is mainly characterized by positive and/or negative symptoms that reflect excess or altered behavior, highlighted by the presence of delusions, hallucinations, altered thinking, affect and cognition. Despite many studies, its etiology is still unclear, but it is believed to have heterogeneous and multifactorial causes, such as genetic predisposition, neurobiological and psychosocial factors, making diagnosis even more difficult in clinical practice, which is based on subjective reports. In this context, a form of diagnosis capable of distinguishing schizophrenia from other psychiatric disorders is essential for targeting effective treatment, so the search for a potential biomarker that is sensitive and specific in the differential diagnosis of this disorder, capable of providing a unique and targeted treatment for patients, has become an important object of research. In this context, miRNAs have gained prominence, since they have been shown to be important biomarkers in cancer and neurodegenerative diseases, with great potential for being used in the diagnosis of schizophrenia. Alterations in miRNAs can epigenetically influence almost every functional aspect of the organism and the regulation of gene expression by miRNAs has recently been considered a significant contributor to the pathophysiology of psychiatric diseases such as major depression disorder, bipolar disorder and schizophrenia. However, although there are promising results, more studies are still needed to verify the possibility of using these biomarkers in the diagnosis of schizophrenia.

Keywords: Biomarker, Diagnosis, miRNA, Schizophrenia.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia está inserida em uma categoria de síndromes psicóticas, caracterizada pela perda de ligação com a realidade, resultando em delírios, alucinações, pensamento ilógico, discurso desorganizado entre outros sintomas como a diminuição da expressão afetiva e alterações significantes na cognição. Atualmente é a principal forma de psicose devido à alta frequência encontrada na sociedade e importância clínica deste transtorno^[1]. Considerada incapacitante, a esquizofrenia costuma dar indícios no final da adolescência ao início da vida adulta e acomete cerca de 1% da população mundial^[2]. Além disso, este transtorno é uma das causas de baixa expectativa de vida com base nos sintomas apresentados pelos pacientes ao longo do tempo e à resposta aos tratamentos com antipsicóticos^[3].

Os critérios utilizados para diagnosticar este transtorno são integralmente clínicos, baseados nos relatos do próprio paciente ou de familiares próximos que convivem com ele, o que torna ainda mais inespecífico comparado à gama de variações de sintomas da esquizofrenia e seus subtipos. Diante dessas dificuldades, o uso de um biomarcador seria de grande auxílio na psiquiatria^[4]. Nesse contexto, os micro RNAs (miRNAs) têm ganhado mais visibilidade por serem um tipo de regulador da expressão gênica^[5]. Foi observado em diversos estudos, que alterações nos miRNAs podem influenciar epigeneticamente muitos aspectos funcionais do organismo e sua atuação tem sido considerada um contribuinte significativo para a fisiopatologia também de doenças psiquiátricas como o transtorno de depressão maior, bipolaridade e esquizofrenia^[6].

Através de uma vasta revisão de literatura, este artigo aborda as principais e mais recentes descobertas envolvendo a possibilidade da utilização dos miRNAs como ferramenta de diagnóstico em um transtorno psiquiátrico tão relevante. Para isso, foram consultados bancos de dados como o PubMed, Google Acadêmico, Science Direct, MPDI, CAPES e Scielo, utilizando as palavras-chave: “Schizophrenia”, “miRNA”, “miRNA in schizophrenia” e “miRNA in psychiatric diseases” buscando artigos que abordassem a atuação dos miRNAs como potenciais biomarcadores para auxiliar no diagnóstico da esquizofrenia.

Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo que afeta múltiplas dimensões da cognição e do comportamento, caracterizando-se principalmente pela ruptura do contato com a realidade. Suas manifestações são diversas e podem incluir desde sintomas positivos (como alucinações auditivas e delírios persecutórios) até sintomas negativos (como embotamento afetivo e apatia). Um indivíduo em crise psicótica pode, por exemplo, ouvir vozes inexistentes ou acreditar firmemente em conspirações contra sua vida, mantendo essas convicções mesmo diante de evidências contrárias^[7].

Atualmente para o diagnóstico da esquizofrenia podem ser usados dois critérios diferentes, o DSM-V (Quadro 1) preconiza dois ou mais sintomas, cada um presente por um período de um mês ou menos, se tratados com sucesso. Já o segundo critério seria a Classificação Internacional de Doenças, CID-10 (Quadro 2), que cataloga a esquizofrenia no código F20.

De acordo com o DSM-V, o diagnóstico da esquizofrenia requer a presença de dois ou mais dos seguintes sintomas característicos, persistindo por pelo menos um mês: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento motor gravemente desorganizado (incluindo catatonia) e sintomas negativos acentuados. É importante destacar que nenhum desses sintomas é exclusivo da doença, sendo necessária uma avaliação clínica cuidadosa para diferenciá-la de outros transtornos psicóticos.

Trata-se de uma condição neuropsiquiátrica crônica, com componentes tanto do neurodesenvolvimento quanto neurodegenerativos, que tipicamente se manifesta no início da vida adulta e tende a apresentar um curso debilitante quando não adequadamente tratada. A complexidade de sua apresentação clínica e a variabilidade entre pacientes reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas e multidisciplinares^[8].

A CID-10, Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, é um sistema de codificação que padroniza a nomenclatura de doenças e problemas de saúde e inclui a esquizofrenia em um agrupamento chamado de “Esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e transtornos delirantes” localizada pelo código “F20 Esquizofrenia”, abrangendo outros transtornos esquizofrênicos baseados por suas respectivas características. A classificação em subtipos é uma tentativa de agrupar as diferentes manifestações em grupos homogêneos, para também tentar entender se há correlação clínica e prognóstica. A principal subdivisão é entre esquizofrenia paranoide

e não paranoide (desorganizada/hebefrênica, indiferenciada e catatônica). Além disso, a CID reforça que não se deve fazer um diagnóstico de esquizofrenia quando o quadro clínico comporta sintomas depressivos ou maníacos no primeiro plano, a menos que se possa estabelecer sem equívoco que a ocorrência dos sintomas esquizofrênicos fosse anterior à dos transtornos afetivos. Além disso, não se deve fazer um diagnóstico de esquizofrenia quando existe uma doença cerebral manifesta, intoxicação ou abstinência de droga^[9].

Embora não se identifique qualquer sintoma patognomônico deste transtorno, há uma sintomatologia conhecida e que deve seguir critérios para o diagnóstico ou exclusão da hipótese deste.

O início dos sintomas, geralmente, é percebido pelos familiares mais próximos, devido a mudanças no comportamento do paciente em relação às atividades cotidianas e contato social. Por se tratar de um transtorno psiquiátrico grave, sem causa definida e de análise subjetiva, o diagnóstico da esquizofrenia ainda pode ser controverso por se basear apenas em exames clínicos. Destaca-se que devem ser analisados não somente as características dos sintomas psicóticos, mas o indivíduo como um todo perante suas atividades sociais e história patológica pregressa. Além disso, é válido ressaltar que a realização de exames complementares é importante para excluir diagnósticos diferenciais, como epilepsia ou intoxicação por substâncias entorpecentes.

Quadro 1: Critérios diagnósticos da esquizofrenia pelo DSM-V.

DSM-V
A: Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3): 1. Delírios. 2. Alucinações. 3. Discurso desorganizado. 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico. 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia)
B: Por período significativo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).
C: Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas

negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).

D: Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

E: A perturbação pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

F: Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Fonte: DSM-V.

Quadro 2: Critérios diagnósticos da esquizofrenia pelo CID-10.

CID-10

Pelo menos um dos sintomas e sinais listados em (1) abaixo ou pelo menos dois dos sinais e sintomas listados em (2) devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos por um mês.

1. Pelo menos um dos seguintes sintomas deve estar presentes:

- a) Eco do pensamento, inserção ou roubo do pensamento, irradiação do pensamento;
- b) Delírios de controle, influência ou passividade claramente referindo-se ao corpo ou movimentos dos membros ou pensamentos específicos, ações ou sensações, percepção delirante;
- c) Vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindo de alguma parte do corpo;
- d) Delírios persistentes de outros tipos, que são culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como identidade política ou religiosa ou poderes e capacidades sobre-humanas (p. ex. ser capaz de controlar o tempo ou de se comunicar com alienígenas de outro planeta);

2. Ou pelo menos dois dos seguintes:

- e) Alucinações persistentes de qualquer modalidade, quando acompanhadas por delírios “superficiais” ou parciais, sem claro conteúdo afetivo, ou por ideias sobre valoradas persistentes ou quando ocorrem todos os dias, durante semanas ou meses continuamente;
- f) Intercepções ou interpolações no curso do pensamento resultando em discurso incoerente, irrelevante ou neologismos;
- g) Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;
- h) Sintomas “negativos”, tais como apatia marcante, pobreza do discurso e embotamento ou incongruência de respostas emocionais, usualmente resultando em retraimento social e diminuição do desempenho social; deve ficar claro que esses sintomas não são decorrentes de depressão ou medicação neuroléptica;
- i) Uma alteração significativa e consistente na qualidade global de alguns aspectos do comportamento pessoal, manifestada por perda de interesse, falta de objetivos, inatividade, uma atitude ensimesmada e retraimento social.

Fonte: CID-10. Classificação Internacional de Doenças.

A esquizofrenia requer um tratamento contínuo e prolongado, com o uso de antipsicóticos, sempre em acompanhamento por um médico psiquiatra para possíveis efeitos adversos, comorbidades ou resistência ao tratamento. Também é recomendado e encaminhado pelo médico que o paciente faça sessões de psicoterapia como suporte, nunca feita sem o tratamento farmacológico adjunto, mesmo em casos de melhora.

Os antipsicóticos típicos, antagonistas de receptores D2 de dopamina, transformaram o curso do transtorno para muitos pacientes, porque além de controlar os sintomas, também previnem novos episódios psicóticos agudos, o que reduz a neurotoxicidade associada a estados agudos e, conseqüentemente, diminui as perdas neurológicas^[10].

miRNA

Descobertos em 1993 pelos pesquisadores Victor Ambros e Gary Ruvkun, os miRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificantes, com comprimento médio entre 18 e 28 nucleotídeos, capazes de controlar a expressão gênica. Ambos iniciaram seus trabalhos com o modelo da larva *Caenorhabditis elegans*, caracterizando o envolvimento dos genes LIN-4 e LIN-14 no desenvolvimento larval^[11]. Essa descoberta valiosa lhes deu o Prêmio Nobel de Medicina de 2024^[12].

Embora os miRNAs estejam dispersos por todo o genoma humano, 70% deles são expressos exclusivamente no cérebro, destacando sua relevância no desenvolvimento cerebral, o que os torna essenciais para a regulação da expressão gênica durante o neurodesenvolvimento. Eles desempenham papéis cruciais na proliferação de células progenitoras neurais, na determinação do destino celular, na formação de circuitos neuronais, na plasticidade sináptica e na saúde cerebral^[13].

Assim, qualquer alteração dos miRNAs pode levar a mudanças significativas no controle dos genes que regulam atividade neurológica, visto que um único miRNA pode agir em uma grande diversidade de genes, enquanto a expressão de um único gene pode ser regulada por uma grande gama de miRNAs, resultando em diversos tipos de alterações, como a disfunção neuronal e em distúrbios psiquiátricos, tal como a esquizofrenia^[14,15].

Biogênese e mecanismo de ação dos miRNAs

A biogênese adequada dos miRNAs (Figura 1) é fundamental para o desenvolvimento de um cérebro saudável, e disfunções nesse processo estão associadas a doenças e transtornos, como a esquizofrenia ^[15, 4]. A produção de miRNAs acontece a partir do processamento de transcrições de RNA polimerase II ou III com o auxílio de proteínas que atuam na quebra e transporte dessas pequenas fitas, para que elas exerçam a sua função reguladora no organismo.

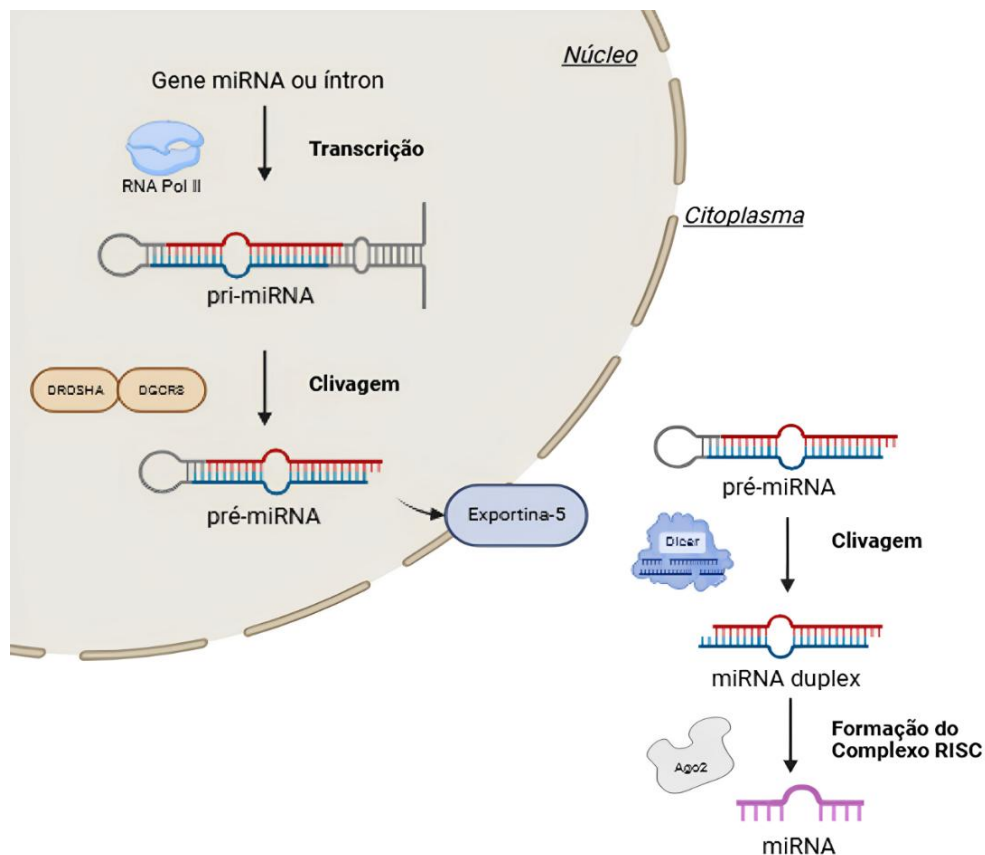


Figura 1: Biogênese do miRNA. (Ilustração criada pelos autores utilizando o BioRender.com)

Os pri-miRNAs são transcritos por RNA polimerase III a partir de seus genes e então processado pelo complexo microprocessador, composto pela proteína DROSHA (com domínio RNase III) e pela

proteína DGCR8, que gera um pré-miRNA de aproximadamente 70 nucleotídeos. O pré-miRNA é transportado para o citoplasma pela proteína Exportin 5 (XPO5). No citoplasma, a proteína DICER, outra RNase III, processa o pré-miRNA para formar um miRNA maduro em formato de duplex^[16]. Na forma mais conhecida de atuação, o miRNA é incorporado ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC), que inclui a proteína DICER e um membro da família argonauta (AGO). Esse complexo então se liga à região 3'UTR do mRNA alvo, por meio de uma sequência complementar no miRNA, causando a degradação ou repressão do mRNA a partir do complexo miRNA-RISC, como pode ser visto na Figura 2, levando ao silenciamento gênico. Embora essa ligação ocorra geralmente na 3'UTR, alguns miRNAs podem se ligar à 5'UTR ou à região promotora do gene, causando aumento da expressão gênica principalmente relacionado a RNA polimerase II em conjunto com os fatores transcricionais ou até mesmo inibindo fatores de repressão transcricional, desta forma, regulando a expressão gênica de forma mais ampla^[14]. Uma característica interessante dos miRNAs é que são heterogêneos, ou seja, podem se ligar a diversos RNAs mensageiros, promovendo o silenciamento de diversos genes simultaneamente^[17].

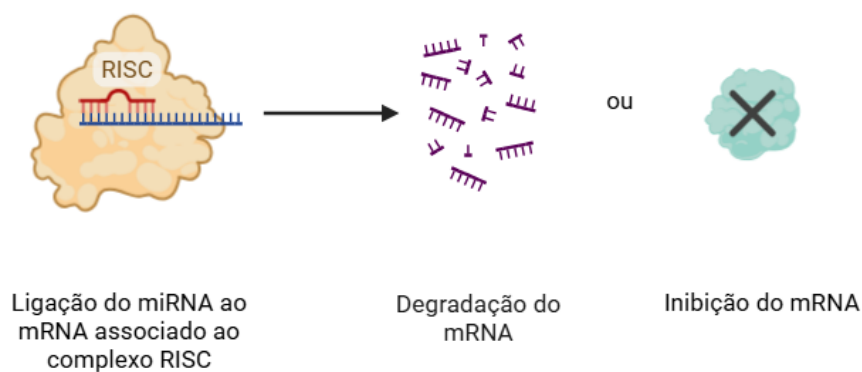


Figura 2: Interação entre miRNA e mRNA. (Ilustração criada pelos autores utilizando o BioRender.com)

As evidências sugerem que os miRNAs podem funcionar por meio de vários mecanismos para regular o comportamento. O nível de expressão de alguns miRNAs muda após determinados desafios comportamentais ou farmacológicos, facilitando assim uma mudança subsequente na expressão de genes-alvo, que são supostamente necessários para direcionar determinados resultados comportamentais. Também é possível que os miRNAs sirvam como “amortecedores” para manter estáveis os níveis de seus alvos proteicos e evitar que eles sejam regulados para níveis patológicos em resposta a um desafio. O esclarecimento da função dos miRNAs nas psicopatologias poderia levar a uma melhor compreensão das vias moleculares interrompidas nesses distúrbios e possivelmente promover o tão necessário desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e diagnósticas.

Os miRNAs são encontradas em fluidos corporais, como sangue (plasma e soro), líquido cefalorraquidiano (LCR) e saliva e podem estar associadas a vesículas (exossomos, corpos apoptóticos) ou a proteínas, como AGO2. Eles são liberados por células em processos de morte celular (apoptose/necrose) ou secretados ativamente por células vivas, sugerindo funções similares a hormônios na comunicação intercelular^[18].

Perspectivas do uso de miRNA como biomarcador

Até o momento, a maioria dos estudos de miRNAs no sangue relatou principalmente correlações entre os níveis de miRNA circulantes e estados de doença, como diferentes tipos de cânceres e diabetes, mas há cada vez mais evidências de que padrões alterados de miRNAs circulantes estão associados também a distúrbios psiquiátricos. Entretanto, deve-se observar que a variação individual normal desses níveis na população saudável precisa ser determinada antes que os níveis de miRNA circulantes em pacientes possam servir como um biomarcador útil^[18].

Já faz mais de uma década que o primeiro estudo envolvendo miRNA em transtornos psiquiátricos foi publicado, quando ainda havia apenas hipóteses do miRNA ser um dos protagonistas destas doenças^[15]. Desde então, a regulação da expressão gênica por miRNAs passou a ser vista como um contribuinte significativo para a fisiopatologia de doenças psiquiátricas. Na última década, descobertas centrais do cérebro *post-mortem* definiram o papel discernível dos miRNAs como uma

mudança molecular crítica em transtornos neuropsiquiátricos conhecidos, como transtorno depressivo maior, transtorno bipolar e esquizofrenia. Também identificaram que os níveis desregulados de miR-1202 no sangue permitia distinguir os pacientes que tiveram um tratamento eficaz e os de baixa eficácia no tratamento da depressão com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)^[4].

Alguns miRNAs podem modular a permeabilidade da barreira hematoencefálica, facilitando sua própria circulação no sangue periférico. Exossomos derivados do cérebro carregam marcadores proteicos que permitem sua identificação (ex.: proteínas neurais) e são especialmente relevantes para transtornos psiquiátricos e neurodegenerativos. Embora já estudados em doenças como Alzheimer e Parkinson, há poucas pesquisas em psiquiatria, com apenas um estudo preliminar em transtorno bipolar^[19]. Essas descobertas destacam o potencial dos miRNAs circulantes, principalmente os exossômicos, como ferramentas diagnósticas e indicadores de mecanismos patológicos, especialmente em doenças do sistema nervoso central. No entanto, mais estudos são necessários para entender completamente sua biogênese, liberação e impacto funcional nas células-alvo.

A importância dos miRNAs e sua biogênese para o desenvolvimento do cérebro é conhecida há quase duas décadas, com um estudo demonstrando que peixes-zebra com deficiência de proteína DICER funcional apresentam graves anormalidades de desenvolvimento, particularmente no cérebro^[17]. Há pesquisas substanciais apoiando a desregulação do miRNA em síndromes psiquiátricas a partir de estudos de expressão que usam ensaios de *Microarrays* e Análises Quantitativas de Reação em Cadeia da Polimerase via Transcriptase Reversa (qRT-PCR) e estudos de associação genética que identificam Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) e Variações no Número de Cópias (CNVs). Geaghan sugere em sua pesquisa que embora amostras de cérebro *post-mortem* forneçam evidências diretas da desregulação do miRNA dentro do cérebro, amostras de tecido periférico podem ser obtidas de indivíduos vivos e têm o potencial de produzir biomarcadores que podem ser usados como ferramentas de diagnóstico^[5].

Em outras áreas fora da psiquiatria ou neurologia, há utilizações dos miRNAs, como por exemplo, o miR Sentinel™. Anunciado no ano de 2022, o miR Sentinel™ é um novo teste molecular baseado em urina que analisa pequenos RNAs não codificantes usando um algoritmo bioestatístico próprio. O teste

avalia o risco de câncer de próstata agressivo e tem como objetivo auxiliar no manejo clínico de homens com mais de 45 anos de idade com risco de câncer de próstata.

Os resultados de um estudo clínico recente realizado em diversos locais nos EUA e em Porto Rico foram apresentados na Reunião Anual da Associação Americana de Urologia de 2022. Na coorte do estudo com mais de mil homens, o teste miR Sentinel™ demonstrou identificar evidências moleculares de câncer de próstata em homens em risco com sensibilidade de 98,5% e distinguir entre câncer de próstata clinicamente não significativo (nominalmente Sem Evidência Patológica de Câncer de Próstata e Grupo de Grau 1) e clinicamente significativo (nominalmente Grupos de Grau 2 a 5) com sensibilidade prognóstica de 83%^[20,21].

Outro exemplo é o Melaseq™ que é um teste de sangue desenvolvido na Austrália que visa detectar o melanoma antes mesmo de sua manifestação visível na pele. Criado pela Geneseq Biosciences em colaboração com o Australian Clinical Labs, o teste analisa biomarcadores específicos no sangue e no tecido cutâneo, proporcionando um diagnóstico precoce com uma taxa de precisão de até 94%, projetado para uso por médicos generalistas e serviços de patologia, facilitando a integração na prática clínica. Este avanço representa um passo significativo na luta contra o melanoma, especialmente considerando que a detecção precoce é crucial para aumentar as taxas de sobrevivência.

O teste utiliza tecnologia genômica de ponta para analisar sinais específicos de miRNA associados ao melanoma invasivo. Ele gera uma pontuação genômica personalizada, juntamente com uma estimativa de confiança, para ajudar a determinar se uma avaliação diagnóstica adicional é necessária. É um grande avanço na detecção e diagnóstico do melanoma, especialmente em um país como a Austrália, que possui uma das maiores taxas de melanoma no mundo. Ao oferecer uma ferramenta diagnóstica mais precisa e menos invasiva, o Melaseq™ tem o potencial de melhorar significativamente os resultados para os pacientes^[22].

miRNA como biomarcador para Esquizofrenia

Em 2015, Perkins *et al.* encontraram regulação positiva significativa de um miRNA e regulação negativa significativa de 15 miRNAs em BA9, região do córtex pré-frontal responsável pelas funções executivas de codificação da memória, raciocínio e controle comportamental, de 13 pacientes com esquizofrenia por meio de *Microarray* em comparação com 21 indivíduos sem o transtorno. Além disso, eles encontraram miR-199a, miR-128a e miR-128b elevados em um estudo com ratos tratados com haloperidol em comparação com ratos não tratados, confirmando assim os efeitos antipsicóticos em miRNAs, podendo ajudar a entender melhor os efeitos terapêuticos ou colaterais do medicamento.

Uma publicação da revista Nature sobre a determinação dos miRNAs nos distúrbios psiquiátricos também cita estudos *post-mortem*, demonstrando que perfis de expressão de miRNA em locais específicos do cérebro obtidos *post-mortem* de pacientes com transtornos psiquiátricos podem ser caracterizados usando técnicas de alto rendimento. Esses estudos são possíveis devido à longa meia-vida e à sensibilidade relativamente baixa à degradação dos miRNAs em comparação com moléculas de RNA mais longas. Essa abordagem revela que vários transtornos psiquiátricos têm perfis de expressão de miRNA característicos, o que sugere que os níveis alterados de miRNA podem contribuir para a fisiopatologia desses transtornos. A maior ressalva dessa abordagem é sua natureza correlativa, ou seja, o perfil alterado de miRNA observado no tecido cerebral do paciente na morte não reflete necessariamente a causa de um miRNA específico na doença. De fato, o perfil pode refletir efeitos secundários de outras alterações associadas a uma patologia ou tratamento médico específico, além do que também é importante citar que as plataformas de alto rendimento para o perfil de miRNA não são apenas caras, mas também propensas a erros; portanto, seus resultados exigem validação experimental adicional.

Uma tese da Universidade Federal do Pará do ano de 2021, trouxe hipóteses sobre os principais miRNAs envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia, sendo eles miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR652 no sangue periférico, através de um estudo envolvendo 650 pacientes com o transtorno (grupo caso) e 924 indivíduos sem o transtorno (grupo controle). Também buscaram por um elo entre o gênero, a presença de história familiar positiva e o *status* de fumo e álcool na influência do perfil dos mesmos miRNAs entre pacientes esquizofrênicos e de indivíduos sem o

transtorno, além de saber a refratariedade da doença, a presença de história familiar e os subtipos de esquizofrenia que influenciam no perfil dos miRNAs entre os pacientes^[23].

Os resultados obtidos demonstraram que a expressão dos miRNAs 34a, 449a, 564, 432-5p, 548d, 572 e 652 estava aumentada de forma significativa ao comparar os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e indivíduos saudáveis, inicialmente de uma forma geral, com todos os indivíduos do grupo-caso e grupo-controle, e posteriormente levando em consideração os gêneros separadamente, havendo então significância estatística ($p < 0,05$), indicando assim, que os mesmos podem funcionar como possíveis biomarcadores, de forma isolada ou combinada. Quanto à comparação entre o grupo-caso dos gêneros feminino e masculino, apenas os miR-432-5p e miR-572 não demonstraram significância estatística ($p > 0,05$), sendo os outros cinco miRNAs possibilidades a serem exploradas no campo de biomarcadores, ao relacionar o gênero em pacientes esquizofrênicos^[23]. Levando em consideração os hábitos nocivos relatados no estudo, não foram encontrados na literatura atual outros achados correlacionando a expressão dos sete miRNAs analisados aqui em esquizofrênicos que faziam uso das substâncias apontadas ou em pessoas previamente saudáveis e que tenham desenvolvido esquizofrenia. Observou-se, no entanto, na tese citada, que houve significância estatística entre os grupos caso e controle, ao analisar a variável “fumo”, demonstrando aumento na expressão dos sete tipos de miRNAs testados. Também foram comparadas as duas populações dentro do grupo-caso (fumantes e não-fumantes), e o resultado foi o mesmo, com os sete miRNAs estando mais expressos em fumantes, com significância estatística ($p < 0,05$). De forma muito semelhante, a variável “álcool” também demonstrou entre os grupos caso e controle, um aumento na expressão dos sete miRNAs analisados. Entre as populações dentro do grupo-caso (usuários e não usuários de álcool), apenas o miR-449a teve significância estatística comprovada quanto à sua expressão estar alterada ($p < 0,05$), podendo este miRNA ter uma ligação mais forte com o hábito de ingerir bebida alcoólica em esquizofrênicos, considerando o achado^[23].

Visto que o histórico familiar é um alto fator de risco, especialmente quando os parentes de 1º grau apresentam esta condição, o estudo se propôs a verificar a possível relação entre os miRNAs e a história familiar. Ao comparar esquizofrênicos com história familiar positiva e os que não tinham este histórico da doença, o miR-449a, miR-564, miR-432-5p, miR-548d e miR-572 demonstraram

significância estatística entre os grupos, sugerindo ser uma alternativa interessante a se explorar precocemente em indivíduos sadios ou em um primeiro surto psicótico, que tenham história familiar positiva para esquizofrenia. Neste estudo, considerando o subtipo paranoide em comparação com os outros quatro subtipos da esquizofrenia, apenas o miR-449a demonstrou diferença estatisticamente significativa para todos.

Em outro estudo, Kuanjun He e colaboradores detectaram miRNAs anormalmente expressos em tecidos cerebrais, sangue total, soro, plasma e células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de pacientes com esquizofrenia. Para investigar melhor esse potencial, os pesquisadores selecionaram, com base em uma revisão de literatura dos principais miRNAs envolvidos, 14 miRNAs candidatos e examinaram suas expressões nos soros de 40 pacientes com esquizofrenia e 40 controles saudáveis por qRT-PCR. Os miRNAs escolhidos foram: miR-30e-5p, miR-130b-3p, miR-652-5p, miR-193a-3p, miR-181b-5p, miR-34a-5p, miR-346, miR-572, miR-7-5p, miR-449a, miR-564, miR-432-5p, miR-548d-3p e miR-30a-5p no sangue total, plasma, PBMCs ou soros com base no potencial diagnóstico confirmado por estudos anteriores^[24,25]. O qRT-PCR foi realizado para comparar as diferenças de expressão dos 14 miRNAs candidatos entre pacientes e controles. As expressões de miR-34a-5p, miR-432-5p e miR-449a em pacientes com esquizofrenia foram significativamente diferentes daquelas do controle saudável, nos quais uns estavam aumentados e outros diminuídos, desse modo sugerindo que eles podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da esquizofrenia. Há várias pesquisas que correlacionam o miR-34a com a neurogênese e diferenciação neural. Curvas ROC dos 3 miRNAs foram construídas para avaliar melhor seus valores diagnósticos. Esse tipo de gráfico é construído para demonstrar que um teste é capaz de determinar uma doença. No estudo, miR-432-5p tem o melhor desempenho discriminatório, com sensibilidade e especificidade alta. Em termos de indicadores como sensibilidade, especificidade e índice de Yoden (eficácia), a combinação de miR-432-5p + miR-449a e a combinação de miR-34a-5p + miR-432-5p + miR-449a apresentam um melhor desempenho discriminatório^[26].

Segundo Berg *et al.*, no ano de 2020, foi discutido o tipo de fluido corporal utilizado para medição (sangue, plasma, soro ou LCR) pode influenciar os resultados, com diferenças na direção da expressão dos miRNAs entre o LCR e o sangue. O LCR é considerado mais próximo do cérebro, mas sua

coleta é mais invasiva, enquanto o sangue é mais acessível, mas pode apresentar maior variabilidade devido à presença das células que compõem este fluido, fazendo com que dificulte o achado destes biomarcadores. Dentre os possíveis miRNAs específicos para a esquizofrenia citados, os que ganharam maior destaque e que desempenham um possível potencial para estudo foram miR-181b-5p e miR-30e-5p, estes estão associados à regulação de receptores de glutamato e podem estar relacionados aos sintomas da esquizofrenia. Ambos foram encontrados elevados em plasma, soro e no córtex pré-frontal de pacientes com o transtorno^[27].

Em outro estudo, pesquisadores investigaram a expressão dos miRNAs miR-132 e miR-212 no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com esquizofrenia, comparando-os com controles saudáveis. Os miRNAs miR-132 e miR-212 estão envolvidos na regulação de processos neuronais, como plasticidade sináptica, neurogênese e funcionamento cognitivo, que são frequentemente prejudicados na esquizofrenia e essa análise sugere que a desregulação de miR-132 e miR-212 pode estar associada à fisiopatologia da esquizofrenia, possivelmente refletindo alterações nas vias de sinalização neuronal e na função sináptica. Os autores propõem que esses miRNAs podem servir como biomarcadores potenciais para o diagnóstico ou monitoramento da esquizofrenia, destacando a importância de estudos adicionais para validar esses achados e explorar seus mecanismos subjacentes^[28].

CONCLUSÃO

A psiquiatria é frequentemente vista como especialidade médica que não depende diretamente de exames laboratoriais, os diagnósticos de todos os transtornos mentais são baseados exclusivamente em sinais e sintomas, em vez de indicadores fisiopatológicos. A importância de um biomarcador viável e sensível na prática clínica da psiquiatria é crucial, principalmente na esquizofrenia, por se tratar de um transtorno multifatorial, de difícil diagnóstico e, por muitas vezes, tardio.

Foram encontradas significativas alterações de miRNA tanto circulantes como no tecido nervoso, sendo que a análise de miRNAs específicos em células sanguíneas proporciona uma perspectiva promissora para a sua aplicação como biomarcadores de diagnóstico. A análise do LCR possui ainda mais relevância por sua origem no SNC e não ter muitas interferências como nos casos de amostras

sanguíneas, no entanto é uma investigação mais invasiva devido à coleta do material e são necessários mais estudos relacionados a este método para determinar se há chances de ser reproduzido na prática.

O uso de miRNAs como biomarcadores já é realidade em algumas áreas e com grande possibilidade de expansão em um futuro próximo. Especificamente no caso da esquizofrenia, diversos estudos determinaram a relevância de certos tipos de miRNA no curso da doença e como potenciais biomarcadores. Já foram encontradas significativas alterações de miRNA tanto circulantes como no tecido nervoso, inclusive apontando alguns miRNAs como candidatos a biomarcadores no diagnóstico da esquizofrenia e pode-se destacar, por exemplo, a combinação de miR-432-5p + miR-449a e a combinação de miR-34a-5p + miR-432-5p + miR-449a que até agora apresentam um melhor desempenho discriminatório. Apesar de bastante promissores, está clara a necessidade de mais estudos que possam validar essa aplicação. No entanto, dada a ampla gama de espécies de miRNA associadas a essas condições e a aparente heterogeneidade, o uso de miRNAs como biomarcadores continua sendo uma proposta difícil.

É importante notar que a maioria das evidências atuais provém de estudos de validação inicial. A transição para a prática clínica requer uma validação em coortes maiores e diversas para confirmar a consistência dos resultados em diferentes populações, padronização de métodos de detecção, incluindo técnicas de coleta, processamento e análise de amostras e estudos longitudinais para avaliar a utilidade dos miRNAs no monitoramento da progressão da doença e na resposta ao tratamento. Atualmente, não há kits comerciais ou testes clínicos aprovados que utilizem miRNAs para o diagnóstico ou monitoramento da esquizofrenia. No entanto, o campo está em rápida evolução, e é provável que, com o avanço das pesquisas, esses biomarcadores sejam incorporados à prática clínica no futuro.

Apesar das dificuldades ainda encontradas no estabelecimento desses parâmetros com segurança, acredita-se que com investimentos em mais estudos, os miRNAs podem ser importantes marcadores biológicos capazes de auxiliar no diagnóstico da esquizofrenia, uma doença tão importante na sociedade, mas ainda com grandes desafios a serem vencidos.

REFERÊNCIAS

1. Dalgallarrondo P. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. 3rd ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2019. 505 p.
2. World Health Organization. Schizophrenia [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2025 Apr 10]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
3. Silva VMX, Reis MC, Oliveira AM, Rodrigues MD, Silva RR. Estudo epidemiológico da expectativa de vida de internados por esquizofrenia nos últimos dez anos no Brasil. *Braz J Health Rev*. 2024 Dec 16;7(10):e74821.
4. Roy B, Yoshino Y, Allen L, Prall K, Schell G, Dwivedi Y. Exploiting circulating microRNAs as biomarkers in psychiatric disorders. *Mol Diagn Ther*. 2020 Jun;24(3):279–98. doi: 10.1007/s40291-020-00464-9. PMID: 32304043; PMCID: PMC7269874.
5. Geaghan M, Cairns MJ. MicroRNA and posttranscriptional dysregulation in psychiatry. *Biol Psychiatry*. 2015 Aug 15;78(4):231–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.12.009. PMID: 25636176.
6. Costa MASG, Soares GFG, Lisboa LAV, Ribeiro PAP. Esquizofrenia: perspectivas atuais acerca do diagnóstico, tratamento e evolução clínica da doença. *Braz J Health Rev* [Internet]. 2023 Jan 3 [citado em 2025 Jan 21];6(1):61–7. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/55925>
7. Meleiro AMADS. Psiquiatria: estudos fundamentais. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2018.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
9. Wells RHC, et al. CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. São Paulo: EDUSP; 2011.
10. Veras A. The dilemma of antipsychotics prescription for schizophrenia and the efforts to develop a more comprehensive approach of psychosis. *J Bras Psiquiatr*. 2022;71(3):166–7. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000387>.
11. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):843–54. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y. PMID: 8252621.

12. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024 [Internet]. NobelPrize.org; 2024 Oct 7. Disponível: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/press-release/>.
13. Mohamed FA, Freude K. Implications of SNP-triggered miRNA dysregulation in schizophrenia development. *Front Genet*. 2024 Jan 26;15:1321232. doi: 10.3389/fgene.2024.1321232. PMID: 38343691; PMCID: PMC10853439.
14. Zhang HC, Du Y, Chen L, Yuan ZQ, Cheng Y. Esquizofrenia por microRNA: etiologia, biomarcadores e alvos terapêuticos. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;146:105064. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105064.
15. Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, Thomson JM, Woods K, Newman MA, et al. microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Genome Biol*. 2007;8(2):R27. doi: 10.1186/gb-2007-8-2-r27. PMID: 17326821; PMCID: PMC1852419.
16. Giraldez AJ, Cinalli RM, Glasner ME, Enright AJ, Thomson JM, Baskerville S, et al. MicroRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish. *Science*. 2005 May 6;308(5723):833–8. doi: 10.1126/science.1109020. PMID: 15774722.
17. Novák J, Kružliak P, Bienertová-Vašků J, Slabý O, Novák M. MicroRNA-206: a Promising Theranostic Marker. *Theranostics* 2014;4:119-33.
18. Issler O, Chen A. Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Apr;16(4):201–12. doi: 10.1038/nrn3879. PMID: 25790865.
19. Ceylan D, Tufekci KU, Keskinoglu P, Genc S, Özerdem A. Circulating exosomal microRNAs in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020 Feb 1;262:99–107. doi: 10.1016/j.jad.2019.10.038. PMID: 31726266.
20. miR Scientific, LLC. miR Scientific is proud to announce the commercial availability of the miR Sentinel Prostate Cancer Test [Internet]. PR Newswire; 2022 Jul 12. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/mir-scientific-is-proud-to-announce-the-commercial-availability-of-the-mir-sentinel-prostate-cancer-test-301585975.html>.

21. Klotz L, Wang W, Pujals AL et al. Um ensaio de exossomo urinário que examina pequenos RNAs não codificantes identifica e classifica com precisão o câncer de próstata em doença de baixo, médio ou alto risco. Resumo PDA-11-11; Reunião Anual da AUA de 2022.
22. Herald Sun. New test can tell you if you have melanoma before it even appears on skin. Herald Sun. 2024 Nov 30. Disponível em: <https://www.heraldsun.com.au/news/victoria/blood-test-brings-massive-hope-for-melanoma-treatment/news-story/56e7ff9c2fec7ebd23462dea988c5c7>.
23. Rodrigues ALS. Avaliação de microRNAs circulantes na esquizofrenia: da desregulação epigenômica a potenciais biomarcadores [tese]. Belém: Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas; 2022. 89 f. Disponível em: <http://repositorio.ufpa.br:8080/jspui/handle/2011/15046>.
24. Sun X, Lu J, Zhang L, Song H, Zhao L, Fan H, et al. Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):570–4.
25. Shi W, Du J, Qi Y, Liang G, Wang T, Li S, et al. Aberrant expression of serum miRNAs in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(2):198–204.
26. He K, Guo C, Guo M, Tong S, Zhang Q, Sun H, et al. Identification of serum microRNAs as diagnostic biomarkers for schizophrenia. *Hereditas*. 2019 Jun 27;156:23. doi: 10.1186/s41065-019-0099-3. PMID: 31297041; PMCID: PMC6598381.
27. Berg MMJ van den, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*. 2020;185:101732. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101732.
28. Hansen KF, Karelina K, Sakamoto K, Wayman GA, Impey S, Obrietan K. Targeted deletion of miR-132/-212 impairs memory and alters the hippocampal transcriptome. *Learn Mem*. 2013;20(11):618–26. doi: 10.1101/lm.031633.113.

AGRADECIMENTOS

Aos nossos pais e familiares, que nos deram a base de uma boa educação, nos ensinaram a sermos resilientes e persistir nos nossos objetivos pessoais, e nos incentivaram em nosso sonho de nos tornarmos profissionais Biomédicos. Sem a ajuda deles, nada disso seria possível.

Agradecemos especialmente às professoras Beatriz Xylaras e Eliza Cechetti, que nos orientaram sobre o tema escolhido para o Trabalho de Conclusão de Curso com muito afinho, compartilhando ensinamentos valiosos sobre o assunto e que nos motivaram em nossos objetivos, sempre com carinho e atenção.

Aos nossos colegas da faculdade, que nos acolheram em momentos difíceis, que celebraram conosco as conquistas e nos acompanharam nesta jornada acadêmica de muito aprendizado.

Também agradecemos à instituição de ensino Centro Universitário São Camilo, essencial em nosso processo de formação profissional, pela dedicação, pela oportunidade de estudo e por tudo o que aprendemos ao longo dos anos do curso.