

BIOMARCADORES PERIFÉRICOS EMERGENTES NA PSICOSE

EMERGING PERIPHERAL BIOMARKERS IN PSYCHOSIS

Artur Candido Noletto¹, Paulo Vernesiano Costa Fernandes¹, Kélia Aparecida Moreira de Assis², Carlos Alberto Miranda Silva¹,

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Afya Araguaína; 2. Professor do curso de Medicina da Faculdade Afya Araguaína.

E-mail: albertobrasilandiatto@gmail.com.

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A psicose apresenta elevada complexidade fisiopatológica e seu diagnóstico permanece predominantemente clínico, dificultando a identificação precoce e a estratificação prognóstica. Nesse contexto, biomarcadores periféricos emergentes têm sido investigados como potenciais ferramentas complementares à avaliação clínica. **Objetivo:** Analisar as evidências sobre biomarcadores periféricos emergentes na psicose, avaliando seu potencial para detecção precoce, diagnóstico e prognóstico, bem como a consistência e confiabilidade dos achados. **Método:** Foi realizada revisão da literatura nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, incluindo estudos sobre indivíduos em estado mental de risco, primeiro episódio psicótico e psicose estabelecida. Foram priorizados biomarcadores mensuráveis em sangue, plasma ou soro, com associação a risco, manifestações clínicas, cognição, evolução ou prognóstico. Foram analisados parâmetros de associação e desempenho clínico, além de características amostrais, métodos laboratoriais, uso de antipsicóticos e potenciais fatores de confusão. **Resultados:** Foram identificados biomarcadores relacionados a diferentes mecanismos e fases da psicose, incluindo CPA2, GFRA1, THY1, interleucina-12, TMPRSS15, KLK1, GDNF, miR-29a-3p e MIF. Os achados demonstraram associações com detecção precoce, gravidade, predisposição genética, funcionamento cognitivo, características pré-mórbidas e resposta terapêutica. Entretanto, o desempenho discriminativo observado foi moderado e a evidência apresentou heterogeneidade. **Conclusão:** Os biomarcadores avaliados apresentam potencial para complementar a avaliação clínica e contribuir para detecção precoce e estratificação prognóstica, mas permanecem candidatos emergentes, sendo necessários estudos maiores, replicação independente e validação externa antes da aplicação clínica.

Palavras-chave: Biomarcadores; Diagnóstico Precoce; Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Psychosis presents high pathophysiological complexity, and its diagnosis remains predominantly clinical, making early identification and prognostic stratification challenging. In this context, emerging peripheral biomarkers have been investigated as potential tools to complement clinical assessment. **Objective:** To analyze the evidence on emerging peripheral biomarkers in psychosis, assessing their potential for early detection, diagnosis, and prognosis, as well as the consistency and reliability of the findings. **Method:** A literature review was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, including studies of individuals at mental risk for psychosis, first-episode psychosis, and established psychosis. Biomarkers measurable in blood, plasma, or serum and associated with risk, clinical manifestations, cognition, progression, or prognosis were prioritized. Measures of association and clinical performance were analyzed, along with sample characteristics, laboratory methods, antipsychotic use, and potential confounding factors. **Results:** Biomarkers associated with different mechanisms and stages of psychosis were identified, including CPA2, GFRA1, THY1, interleukin-12, TMPRSS15, KLK1, GDNF, miR-29a-3p, and MIF. The findings demonstrated associations with early detection, severity, genetic predisposition, cognitive functioning, premorbid characteristics, and treatment response. However, the observed discriminative performance was moderate and the evidence was heterogeneous. **Conclusion:** The evaluated biomarkers have potential to complement clinical assessment and contribute to early

detection and prognostic stratification, but remain emerging candidates. Larger studies, independent replication, and external validation are required before clinical application.

Keywords: Biomarkers; Early Diagnosis; Prognosis.

INTRODUÇÃO

Os transtornos psicóticos constituem importante problema de saúde pública devido à elevada carga funcional e social e à complexidade de sua fisiopatologia¹. O curso clínico frequentemente se inicia com o primeiro episódio psicótico (FEP), precedido, em parte dos indivíduos, por um período prodrômico denominado estado mental de risco (ARMS/UHR)². Embora a identificação precoce desses indivíduos seja fundamental para intervenções oportunas, o diagnóstico permanece predominantemente clínico, baseado na avaliação de sintomas que apresentam elevada heterogeneidade e sobreposição com outros transtornos psiquiátricos, dificultando a detecção objetiva e precoce da doença.

Nesse contexto, a busca por biomarcadores periféricos mensuráveis em sangue, plasma ou soro tem ganhado destaque como estratégia para complementar a avaliação clínica. O avanço das tecnologias ômicas, incluindo proteômica, genômica, transcriptômica e epigenética, possibilitou a identificação de assinaturas moleculares associadas à vulnerabilidade, manifestação e evolução da psicose³. Entre os candidatos emergentes, alterações em proteínas, fatores neurotróficos, microRNAs e marcadores relacionados à interação entre predisposição genética, neuroinflamação, mielinização e plasticidade sináptica têm apresentado associações com fases prodrômicas, primeiro episódio, cognição e prognóstico⁴.

Entretanto, a identificação de uma alteração molecular associada à psicose não implica necessariamente utilidade clínica⁵. Diferenças estatisticamente significativas entre pacientes e controles podem apresentar limitada capacidade discriminativa, além de serem influenciadas por fatores como tratamento antipsicótico, características sociodemográficas, comorbidades e tamanho amostral⁶. Dessa forma, torna-se necessário avaliar não apenas a associação dos biomarcadores com a psicose, mas também a consistência, reprodutibilidade e capacidade diagnóstica ou prognóstica das evidências disponíveis.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura sobre biomarcadores periféricos emergentes associados à psicose, com enfoque em indivíduos em estado mental de risco (ARMS/UHR), primeiro episódio psicótico (FEP) e psicose estabelecida. A busca exploratória foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, utilizando os termos “psychosis”,

“first episode psychosis”, “clinical high risk”, “at-risk mental state”, “biomarker”, “peripheral biomarker”, “plasma”, “serum”, “blood”, “proteomics”, “microRNA”, “neurotrophic factors” e “genetic risk”.

Foram selecionados biomarcadores periféricos mensuráveis em sangue, plasma ou soro, com evidências de associação com risco, detecção, gravidade, cognição, evolução clínica ou prognóstico da psicose. A seleção priorizou quatro critérios: relevância temporal na trajetória da psicose; relevância clínica para detecção, estratificação ou prognóstico; plausibilidade biológica, contemplando mecanismos distintos como mielinização, neuroplasticidade, sinalização neurotrófica, regulação pós-transcricional, processos neuroimunes e interação genética-proteica; e viabilidade como biomarcador periférico, com disponibilidade de dados quantitativos.

Com base nesses critérios, foram analisados CPA2, GFRA1, THY1, IL-12, TMPRSS15, KLK1, GDNF, miR-29a-3p e MIF, por representarem diferentes mecanismos e etapas da trajetória psicótica, desde vulnerabilidade e fases prodrômicas até manifestação clínica e prognóstico. Foram extraídos tamanho do efeito, correlações, AUC, sensibilidade, especificidade, valores preditivos, pontos de corte e intervalos de confiança, quando disponíveis, além de características da amostra, método laboratorial, uso de antipsicóticos, comorbidades e fatores de confusão.

A utilidade dos biomarcadores foi avaliada quanto ao potencial diagnóstico, de detecção precoce e prognóstico, considerando consistência dos resultados, tamanho amostral, controle de confundidores, influência do tratamento, replicação independente e validação externa. Marcadores com associação estatística, mas sem evidências suficientes de aplicabilidade clínica, foram classificados como biomarcadores candidatos emergentes, e não como marcadores clinicamente validados.

RESULTADOS

Em relação à detecção precoce e ao início da psicose, foi demonstrado alterações no perfil proteômico plasmático de indivíduos em estado mental de risco (ARMS) e primeiro episódio psicótico (FEP). A CPA2 apresentou hiperexpressão tanto no ARMS ($\beta = 0,876$; p-ajustado = 0,009) quanto no FEP ($\beta = 0,568$; p-ajustado = 0,011), enquanto o GFRA1 foi a proteína mais alterada no FEP ($\beta = 1,159$; p-ajustado < 0,001)¹. A CPA2, expressa em oligodendrócitos, pode estar relacionada a alterações de mielinização e substância branca descritas na psicose, enquanto o GFRA1 participa da sinalização do GDNF e pode refletir alterações neurotróficas. O conjunto de 32 proteínas apresentou capacidade discriminativa

moderada entre FEP e controles (AUC = 0,703; especificidade = 0,728; sensibilidade = 0,534), com alterações em vias relacionadas à adesão celular e mielinização. No ARMS, THY1 apresentou correlação inversa com a gravidade dos sintomas, enquanto IL-12 correlacionou-se positivamente com o desempenho cognitivo¹.

Quanto à predisposição genética e psicose estabelecida, existe uma associação entre o escore de risco poligênico (PGS) para esquizofrenia e 109 proteínas circulantes no UK Biobank². Na análise caso-controle, pacientes com psicose apresentaram níveis elevados de TMPRSS15 (effect size = 0,17; FDR = 0,0334) e reduzidos de KLK1 (effect size = -0,23; FDR = 0,0334). A TMPRSS15 está relacionada à sobrevivência celular sob estresse e excitotoxicidade, enquanto a KLK1 participa da produção de bradicinina e de mecanismos vasoativos e neuroprotetores. As alterações permaneceram independentes do uso de antipsicóticos, sugerindo que não sejam explicadas exclusivamente pelo tratamento. A divergência entre os efeitos associados ao PGS e à psicose clínica sugere possíveis mecanismos adaptativos ao longo da progressão da doença².

No prognóstico e funcionamento cognitivo, houve correlação positiva entre níveis plasmáticos de GDNF e cognição global no baseline ($r = 0,533$; $p = 0,0189$) e após 12 semanas ($r = 0,598$; $p = 0,007$), além de associação com a melhora cognitiva durante o tratamento ($r = 0,511$; $p = 0,025$)³. O GDNF participa da sobrevivência e plasticidade neuronal, particularmente de circuitos dopaminérgicos. Paralelamente, alterações longitudinais do miR-29a-3p correlacionaram-se com a melhora cognitiva relativa ($r = -0,711$; $p = 0,001$), sugerindo seu potencial como marcador de mudanças relacionadas à plasticidade sináptica durante o tratamento.

Quanto à influência de fatores ambientais e do desenvolvimento, níveis reduzidos de GDNF associaram-se à maior exposição a traumas na infância, enquanto níveis basais elevados de miR-29a-3p relacionaram-se a pior adaptação social e escolar pré-mórbida ($r = -0,513$; $p = 0,025$). Esses achados sugerem possíveis interações entre estresse precoce, regulação neurotrófica e alterações de conectividade anteriores ao surgimento da psicose⁴. Por fim, níveis de MIF correlacionaram-se com melhor funcionamento social pré-mórbido ($r = -0,567$; $p = 0,011$), possivelmente refletindo sua participação em mecanismos neuroimunes, neurogênicos e de resposta ao estresse⁵.

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão indicam que os biomarcadores periféricos avaliados apresentam potencial para caracterizar diferentes fases da trajetória psicótica, desde o estado

de risco até o primeiro episódio, psicose estabelecida e recuperação cognitiva. CPA2 e GFRA1 demonstraram alterações já no ARMS/FEP, enquanto THY1 e IL-12 apresentaram associações com gravidade e cognição. TMPRSS15 e KLK1, por sua vez, relacionaram-se à psicose estabelecida e à predisposição genética, independentemente do uso de antipsicóticos. No âmbito prognóstico, GDNF e miR-29a-3p apresentaram associações longitudinais com desempenho e recuperação cognitiva, enquanto GDNF, miR-29a-3p e MIF também se relacionaram a características de desenvolvimento e exposição a estressores precoces. Em conjunto, esses resultados reforçam um modelo multifatorial no qual alterações neurotróficas, de mielinização, plasticidade sináptica, processos neuroimunes e interação gene-ambiente participam de diferentes momentos da psicose. Entretanto, o desempenho discriminativo moderado do painel proteômico ($AUC = 0,703$), associado à heterogeneidade dos estudos e à ausência de validação clínica ampla, demonstra que associação biológica não equivale necessariamente a utilidade diagnóstica.

Clinicamente, esses achados sugerem que os biomarcadores periféricos podem futuramente complementar a avaliação clínica, especialmente na identificação de indivíduos em risco, estratificação prognóstica e acompanhamento da recuperação cognitiva, mas ainda não devem substituir os critérios diagnósticos convencionais. A possibilidade de utilizar marcadores sanguíneos para identificar alterações antes ou no início da psicose representa uma perspectiva relevante para intervenções precoces e individualização terapêutica. Contudo, a aplicação clínica exige estudos com amostras maiores, replicação independente, padronização dos métodos laboratoriais, definição de pontos de corte, controle de medicamentos e confundidores e validação externa. Assim, CPA2, GFRA1, TMPRSS15, KLK1, GDNF, miR-29a-3p, THY1, IL-12 e MIF devem ser considerados biomarcadores candidatos emergentes, e não ferramentas diagnósticas validadas. A principal implicação desta revisão é, portanto, que a integração de múltiplos biomarcadores poderá representar um caminho promissor para uma psiquiatria mais objetiva e personalizada, desde que sua utilidade clínica seja confirmada por estudos prospectivos e de validação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Llaurador-Coll M, Montalvo I, Estrada F, Sánchez-Gistau V, Zetterberg H, Labad J, et al. Plasma profiles of neurology-related proteins in at-risk mental state and first-episode psychosis: Associations with psychotic symptoms and cognitive performance. *Brain Behav Immun Health*. 2025;50:101134. doi: 10.1016/j.bbih.2025.101134.

2. Kendall KM, Legge SE, Fenner E, Holmans P, Walters JT. The relationship between schizophrenia polygenic scores, blood-based proteins and psychosis diagnosis in the UK Biobank. medRxiv [Preprint]. 2025. doi: 10.1101/2025.08.17.25333857.
3. Nikkheslat N, Zajkowska Z, Legido-Quigley C, Xu J, Manfro PH, Souza L, et al. Sex-Specific Alterations of the Kynurenine Pathway in Association With Risk for and Remission of Depression in Adolescence. *Biol Psychiatry*. 2024. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.11.020.
4. Szwajca M, Kazek G, Śmierciak N, Mizera J, Pomierny-Chamiolo L, Szwajca K, et al. GDNF and miRNA-29a as biomarkers in the first episode of psychosis: uncovering associations with psychosocial factors. *Front Psychiatry*. 2024;15:1320650. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1320650.
5. Youn C, Ford BN, Akeman E, Martell C, Paulus MP, Savitz J, et al. Changes in Kynurenine Pathway Metabolites and Brain Structure in Response to Behavioral Activation Therapy. *Brain Behav Immun*. 2026;135:106490. doi: 10.1016/j.bbi.2026.106490.
6. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatry*. 2020;11:432. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00432.