

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS PASSO FUNDO

CURSO DE MEDICINA

ÁLVARO GUIMARÃES CARNIEL

**ALTERAÇÕES EM RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS EM PACIENTES
COM ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PASSO FUNDO, RS
2026**

ÁLVARO GUIMARÃES CARNIEL

**ALTERAÇÕES EM RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS EM PACIENTES
COM ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo
Fundo - RS, como requisito parcial para obtenção do grau de
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França

**PASSO FUNDO, RS
2026**

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Carniel, Álvaro Guimarães

Alterações em Receptores Serotoninérgicos em
Pacientes com Esquizofrenia: Uma Revisão Sistemática /
Álvaro Guimarães Carniel. -- 2026.

70 f.

Orientador: Doutor Thiago Fonseca Alves França

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2026.

1. Psiquiatria. 2. Farmacologia. 3. Radiologia. 4.
Revisão Sistemática. I. França, Thiago Fonseca Alves,
orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III.
Título.

ÁLVARO GUIMARÃES CARNIEL

**ALTERAÇÕES EM RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo
Fundo - RS, como requisito parcial para obtenção do grau de
Bacharel em Medicina.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca examinadora em 17/06/2026

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França
Orientador

Marcelo Soares Fernandes
Avaliador

Bruna Chaves Lopes
Avaliador

AGRADECIMENTOS

Nunca fui uma pessoa de registrar ciclos e momentos. Mas, por algum motivo, a conclusão desta etapa me levou a refletir sobre o caminho que trilhei e sobre as pessoas que me acompanharam nele. Sem vocês, nada do que vivo seria possível e, por isso, não dedicar aqui os meus agradecimentos seria uma ingratidão.

Aos meus pais, Fernando e Danyela, que, desde consigo me lembrar, nunca fizeram outra coisa senão me incentivar e apoiar. Agradeço pelo amor, cuidado e orgulho com que nunca mediram esforços para me cercar. E, principalmente, por terem permanecido ao meu lado sempre, independentemente do meu merecimento. Esta fase me trouxe muita saudade de vocês, mas, sobretudo, uma gratidão enorme. Jamais vou me esquecer de tudo o que fizeram e fazem por mim. Obrigado por tudo. Eu amo vocês.

Aos meus familiares, especialmente aos que hoje vivo próximo, agradeço por terem sido minha fortaleza e meu refúgio nesta ausência agora mais acentuada. Mesmo sem laços tão próximos anteriormente, receberam-me como se eu sempre tivesse estado aqui. Hoje já não imagino minha vida sem vocês. Obrigado.

Ao meu orientador, Thiago, que foi uma figura de admiração antes mesmo de assumir esse papel e continuou sendo após a escolha para essa função. Obrigado pela paciência inesgotável, pela honestidade e por todo o aprendizado. Chego ao fim deste trabalho com muitas dúvidas, mas com uma certeza: não haveria pessoa melhor para me auxiliar até aqui. Obrigado.

À Ana Julia, que me auxiliou na realização deste trabalho. Pela sua gentileza e bondade extraordinárias; por ter feito tudo sem esperar nada em troca e, ainda assim, com boa vontade e um cuidado — por vezes maior que o meu —, obrigado.

Aos meus amigos, em especial Marcelo e Luiz, que também são minha família. Pelo apoio, pela companhia, pela lealdade incondicional e por me incentivarem a ser alguém melhor todos os dias. Em muito do que vivo aqui, vocês têm parte. Não esquecerei tudo o que fizeram por mim. Obrigado.

A todos que, de alguma forma, passaram pela minha caminhada, tenham certeza de que sua presença foi sentida em minha formação, seja como médico, seja como pessoa.

A vocês, dedico o meu mais sincero obrigado.

APRESENTAÇÃO

Trata-se de um Trabalho de Curso (TC) de Graduação, realizado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo–RS. O trabalho foi estruturado de acordo com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e está em conformidade com o Regulamento do TC. É intitulado "Alterações do sistema serotoninérgico na esquizofrenia: uma revisão sistemática" e será desenvolvido pelo acadêmico Álvaro Guimarães Carniel sob orientação do Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França. Este volume é composto por três partes, sendo a primeira, o projeto de pesquisa, desenvolvido no componente curricular (CCR) de Trabalho de Curso I (TCI), no primeiro semestre letivo de 2025. A segunda parte, referente ao relatório da pesquisa, realizado no CCR Trabalho de Curso II, durante o segundo semestre letivo de 2025. A terceira parte contempla um artigo científico com os resultados obtidos através da análise, atividade realizada no CCR Trabalho de Curso III, no primeiro semestre letivo de 2026.

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico caracterizado por sintomas que comprometem de forma significativa a vida social e funcional do indivíduo, incluindo psicose, alucinações, anedonia, além de alterações e distorções no pensamento e na organização da fala. Afeta cerca de 1% da população, com os primeiros sintomas geralmente surgindo na adolescência ou no início da vida adulta. Homens e mulheres são afetados em proporções semelhantes, embora o início da doença tenda a ocorrer mais precocemente em homens, estando também associado a pior prognóstico nesse grupo. Sua origem, ainda que incerta, tem sido tradicionalmente atribuída a processos de desregulação da via mesocorticolímbica, uma via dopaminérgica, e a uma poda sináptica anômala durante o neurodesenvolvimento. Contudo, há consenso crescente de que a esquizofrenia possui caráter multifatorial, combinando fatores genéticos e ambientais que influenciam seu surgimento. Apesar da elevada carga hereditária, o desenvolvimento da doença também é fortemente impactado por alterações em neuromoduladores, estresse, processos inflamatórios e anomalias no neurodesenvolvimento. A serotonina (5-HT), um neuromodulador amplamente distribuído no sistema nervoso central, participa da modulação do humor, cognição e percepção, funções frequentemente comprometidas em indivíduos com esquizofrenia. Evidências sugerem que disfunções nos receptores serotoninérgicos, em especial os subtipos 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}, podem contribuir tanto para sintomas positivos quanto negativos. Entretanto, seu papel ainda não está claramente definido, uma vez que grande parte dos estudos se restringe a esses subtipos, havendo necessidade de investigações mais amplas sobre as funções desses, e que incluam também outros receptores. Este estudo consiste em uma revisão de literatura sobre as alterações nas vias serotoninérgicas na esquizofrenia. O foco recai sobre pesquisas que investigam modificações nos receptores serotoninérgicos em indivíduos com esquizofrenia, comparados a indivíduos saudáveis, a fim de identificar padrões de alterações, áreas cerebrais mais acometidas e sua relação com o funcionamento neurobiológico da serotonina. Foram incluídos estudos originais que utilizaram técnicas de imagem molecular, como Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Tomografia por Emissão de Pósitrons e Tomografia Computadorizada (PET-CT), para a análise da densidade, distribuição e ativação dos receptores, selecionados a partir das bases de dados PubMed, Embase e Web of Science. Após a seleção, os dados foram coletados com auxílio de formulário padronizado e armazenados em planilha eletrônica. O controle de qualidade e análise de risco de viés foi realizado utilizando as ferramentas específicas desenvolvidas pelo JBI. Os novos estudos foram analisados no contexto de uma revisão sistemática anterior, que havia identificado 50 estudos publicados antes do período de análise desta revisão. Dentre os estudos publicados na última

década, houveram 5 que analisaram o subtipo 5-HT2A, um analisando subtipo 5-HT1B e um analisando 5HT6, totalizando 118 pacientes e 118 controles. Os achados expressam uma alteração consistente do sistema serotoninérgico em pacientes com esquizofrenia, e estão em conformidade com a literatura anterior. Apesar do número agregado de estudos sobre o tema, mais estudos são necessários para corrigir limitações da literatura atual, em especial: um controle melhor quanto ao uso de antipsicóticos, bem como melhor sistematização na escolha de radioligantes. Fatores que, isoladamente ou quando combinados, limitam de forma significativa a interpretação da natureza do comportamento das alterações serotoninérgicas na maior parte dessa literatura.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Serotonina; Neuromoduladores; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by symptoms that significantly impair an individual's social and functional life, including psychosis, hallucinations, anhedonia, as well as alterations and distortions in thought processes and speech organization. It affects approximately 1% of the population, with the first symptoms generally emerging during adolescence or early adulthood. Men and women are affected in similar proportions, although disease onset tends to occur earlier in men and is also associated with a poorer prognosis in this group. Its origin, although still uncertain, has traditionally been attributed to dysregulation of the mesocorticolimbic pathway, a dopaminergic pathway, and to abnormal synaptic pruning during neurodevelopment. However, there is growing consensus that schizophrenia is multifactorial in nature, involving a combination of genetic and environmental factors that influence its development. Despite its high heritability, the onset of the disorder is also strongly impacted by alterations in neuromodulators, stress, inflammatory processes, and neurodevelopmental abnormalities. Serotonin (5-HT), a neuromodulator widely distributed throughout the central nervous system, is involved in the modulation of mood, cognition, and perception, functions that are frequently impaired in individuals with schizophrenia. Evidence suggests that dysfunctions in serotonergic receptors, particularly the 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} subtypes, may contribute to both positive and negative symptoms. However, its role remains unclear, since most studies are restricted to these subtypes, highlighting the need for broader investigations into their functions, as well as studies including other receptors. This study consists of a literature review on alterations in serotonergic pathways in schizophrenia. The focus is on studies investigating changes in serotonergic receptors in individuals with schizophrenia compared with healthy individuals, aiming to identify patterns of alteration, the most affected brain regions, and their relationship with the neurobiological functioning of serotonin. Original studies employing molecular imaging techniques, such as Positron Emission Tomography (PET) and Positron Emission Tomography–Computed Tomography (PET-CT), to analyze receptor density, distribution, and activation were included. These studies were selected from the PubMed, Embase, and Web of Science databases. Following selection, data were collected using a standardized form and stored in an electronic spreadsheet. Quality control and risk-of-bias assessment were performed using specific tools developed by the JBI. The new studies were analyzed in the context of a previous systematic review that had identified 50 studies published before the period covered by this review. Among the studies published during the last decade, five analyzed the 5-HT_{2A} subtype, one analyzed the 5-HT_{1B} subtype, and one analyzed the 5-HT₆ subtype, totaling 118 patients and 118 controls. The findings

demonstrate a consistent alteration of the serotonergic system in patients with schizophrenia and are in agreement with previous literature. Despite the cumulative number of studies on the subject, further research is needed to address limitations in the current literature, particularly through better control of antipsychotic use, as well as improved standardization in the selection of radioligands. These factors, either individually or in combination, significantly limit the interpretation of the nature and behavior of serotonergic alterations in most of the existing literature.

Key-words: Schizophrenia; Serotonin; Neuromodulators; Sistematic Review.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. DESENVOLVIMENTO	12
2.1. PROJETO DE PESQUISA	12
2.1.1. Tema	12
2.1.2. Problemas	12
2.1.3. Hipóteses	13
2.1.4. Objetivos	13
2.1.4.1. Geral	13
2.1.4.2. Específicos	13
2.1.5. Justificativa	14
2.1.6. Referencial Teórico	15
2.1.7. Metodologia	23
2.1.7.1. Tipo de estudo	23
2.1.7.2. Questão norteadora	23
2.1.7.3. Local e período de realização	23
2.1.7.4. Estratégia de busca	23
2.1.7.5. Seleção de artigos	24
2.1.7.6. Coleta de dados	25
2.1.7.7. Avaliação de risco de viés	26
2.1.7.8. Análise estatística	27
2.1.7.9. Aspectos éticos	27
2.1.8. Recursos	27
2.1.9. Cronograma	28
2.1.10. Referências	28
2.1.11. Apêndices	33
2.1.12. Anexos	35
2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA	36
3. ARTIGO CIENTÍFICO	39
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	69

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia caracteriza-se como um distúrbio cerebral crônico e que quando ativa manifesta-se como delírios, alucinações, fala desorganizada, problemas de pensamento e falta de motivação (American Psychiatric Association, 2023).

Afetando cerca de 1% da população global, a esquizofrenia é uma das principais causas de incapacidade global (Yoon et al., 2016). A esquizofrenia pode interromper a capacidade do indivíduo de realizar suas atividades diárias, com certa variabilidade em níveis de incapacitação (American Psychiatric Association, 2023). Estima-se que nos Estados Unidos a média de anos de vida perdidos para pessoas com esquizofrenia seja de 28 anos e meio (Velligan, 2023).

Seu diagnóstico é feito com base na presença de dois ou mais dos seguintes sintomas: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento grosseiramente desorganizado e sintomas negativos (avolia, expressão reduzida), durante um intervalo de um mês. Outros sintomas relevantes incluem, queda de nível de funcionamento em atividades desde o início, sinais contínuos de perturbação que perduram por pelo menos 6 meses, e que não podem ser associadas com outras condições clínicas ou ao uso de substâncias (American Psychiatric Association, 2023).

As características psicóticas geralmente surgem entre o final da adolescência e o início da vida adulta, com maior incidência entre os 20 e 30 anos em ambos os sexos, embora o início seja mais precoce nos homens. A manifestação pode ocorrer de forma abrupta, mas, na maioria dos casos, os sintomas apresentam um curso mais lento e progressivo. O prognóstico é de difícil previsão e não pode ser estabelecido de maneira precisa. Estima-se que cerca de 20% dos indivíduos tenham um desfecho favorável, enquanto a recuperação completa é rara. A maior parte dos pacientes, entretanto, necessita de algum tipo de apoio ao longo da vida. (American Psychiatric Association, 2023).

O tratamento da esquizofrenia ainda consiste basicamente no uso de antipsicóticos e manejo multiprofissional do paciente, com limitações quanto à disponibilidade do arsenal medicamentoso, seus efeitos adversos e adesão ao tratamento (American Psychiatric Association, 2020). Embora ainda não haja cura, pesquisas estão sendo desenvolvidas para entender melhor as causas e propor terapias novas e mais eficazes, visto a carência de evoluções no tratamento desde sua implementação (American Psychiatric Association, 2024).

A fisiopatologia do transtorno baseia-se em atividade anômala dopaminérgica em diferentes regiões do cérebro gerando os sintomas típicos da esquizofrenia (Araripe Neto; Bressan; Busatto Filho, 2007). Mas também possui relação com disfunções de outros neurotransmissores, como a serotonina, que tem diversas funções cerebrais, que vão desde regulação dos próprios neurotransmissores a questões de desenvolvimento cerebral, sinapses e integridade celular (Cummings; Arias; Stahl, 2025).

Ainda que seu papel na esquizofrenia não esteja claramente estabelecido, a serotonina tem uma relação moduladora muito importante da dopamina, podendo atenuar essa atividade anômala (Cools; Nakamura; Daw, 2011). Além disso, medicações eficazes no controle da esquizofrenia possuem importante mecanismo regulatório de serotonina além do efeito no sistema dopaminérgico (Reynolds, 2022).

Diante disso, é reforçada a necessidade de um entendimento mais completo sobre a serotonina e seu envolvimento na esquizofrenia, para uma compreensão mais abrangente do transtorno. O objetivo do atual estudo é realizar uma análise sobre o sistema serotoninérgico e a esquizofrenia, através de comparação de pacientes com o transtorno com grupos saudáveis, identificando se existem alterações, a natureza delas, seus receptores mais afetados e as áreas cerebrais mais acometidas.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Tema

Revisão sistemática das alterações de densidade e distribuição dos receptores de serotonina na esquizofrenia.

2.1.2. Problemas

Existem alterações consistentes da densidade e distribuição dos receptores de serotonina no cérebro de indivíduos com esquizofrenia quando comparado com indivíduos saudáveis ?

Alterações de quais subtipos dos receptores 5-HT estão mais frequentemente associados à esquizofrenia ?

Há diferenças em regiões do cérebro específicas quanto à densidade e distribuição dos receptores ?

Os diferentes métodos usados para coleta de dados podem influenciar de maneira

significativa os achados sobre receptores serotoninérgicos ?

Existem padrões de achados diferentes entre subtipos dos pacientes com esquizofrenia (como transtorno esquizoafetivo e esquizofreniforme, por exemplo) ?

2.1.3. Hipóteses

Indivíduos com esquizofrenia apresentam alterações de expressão dos receptores serotoninérgicos quando comparados com controles saudáveis.

Os subtipos de receptores de serotonina, 5-HT1A e 5-HT2A, apresentam maior variabilidade de distribuição e maior amostra quando comparado aos outros subtipos.

A densidade e distribuição dos receptores está alterada em regiões cerebrais mais envolvidas com regulação cognitiva e emocional, como o córtex pré frontal, hipocampo e hipotálamo.

Estudos de imagem funcional podem ser mais sensíveis à captação de alterações no sistema serotoninérgico quando comparados com estudos post-mortem.

Existirão diferenças no padrão de alteração entre indivíduos com esquizofrenia, a depender de particularidades de cada grupo, como uso de antipsicótico ou subtipo clínico de esquizofrenia.

2.1.4. Objetivos

2.1.4.1. Geral

Analisar, por meio de revisão de literatura, o comportamento dos receptores da serotonina nos indivíduos com esquizofrenia, destacando seus receptores mais afetados, áreas cerebrais mais acometidas, características dos estudos disponíveis quanto a métodos utilizados e risco de viés. Visando, dessa forma, elucidar seus mecanismos de atuação neurobiológica, sua interação com outros neurotransmissores e as implicações no tratamento farmacológico do transtorno.

2.1.4.2. Específicos

Comparar a densidade e a distribuição dos receptores serotoninérgicos em indivíduos com esquizofrenia e indivíduos saudáveis.

Identificar quais os subtipos de receptores apresentam alterações mais consistentes e

qual seria a repercussão clínica em pacientes com esquizofrenia.

Analisar os achados das diferentes regiões cerebrais, verificando se é possível estabelecer alguma correlação clínica com suas localizações, padrões de distribuição ou alteração específicas em indivíduos com esquizofrenia.

Comparar os diferentes métodos de coleta e avaliação de receptores entre si, e se possuem alguma influência sobre os achados.

Avaliar se existe associação entre as alterações observadas no sistema serotoninérgico e variáveis clínicas e demográficas.

Discutir a relevância dos achados para a compreensão neurobiológica da esquizofrenia e para uma eventual contribuição ao desenvolvimento de intervenções baseadas no sistema serotoninérgico.

2.1.5. Justificativa

A esquizofrenia é uma doença que tem o potencial de gerar impactos significativos em múltiplos aspectos da vida do paciente, afetando sua interação com o mundo à sua volta, e dessa forma sua qualidade de vida e a de quem o cerca (American Psychiatric Association, 2023). Seu funcionamento e tratamento são fortemente baseados na teoria dopaminérgica, que propõem que um excesso de dopamina mesolímbica gera os sintomas positivos da esquizofrenia (McCutcheon; Abi-Dargham; Howes, 2019), apesar de uma grande literatura voltada para entender se existem outras causas possíveis e novas estratégias de tratamento.

Atualmente, os antipsicóticos constituem a principal classe de medicamentos utilizada para o tratamento da esquizofrenia, sendo fundamentais para a redução de sintomas psicóticos (American Psychiatric Association, 2020).

Contudo, apesar de sua eficácia, esses fármacos estão frequentemente associados a efeitos adversos significativos, que incluem distonias, embotamento cognitivo, redução do limiar convulsivo, síndromes metabólicas e intensa sedação (Moreira; Guimarães, 2007). Tais efeitos colaterais impactam diretamente a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, o que reforça a necessidade de alternativas terapêuticas mais seguras e menos agressivas.

Nesse contexto, torna-se essencial ampliar a compreensão acerca dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à esquizofrenia. Embora se reconheça que a doença possua uma origem multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e alterações neuroquímicas

(Araújo et al., 2024), muitos desses processos ainda não são suficientemente explorados como alvos terapêuticos. A atual abordagem permanece fortemente centrada nos antipsicóticos e na modulação dopaminérgica, o que limita a diversificação das estratégias de tratamento.

Estudos recentes apontam que a serotonina possa estar intimamente ligada à doença. Pois, está estritamente relacionada com neuromodulação de dopamina e tem importante ação nos antipsicóticos mais eficazes em controle de sintomas negativos, além de terem um perfil de tolerabilidade melhor (Moreira; Guimarães, 2007).

Acredita-se, ainda que não se entenda de maneira completa, que possa desempenhar algum papel importante na fisiopatologia do transtorno, devido ao seu funcionamento permear diversos aspectos que influenciam a doença de maneira direta. Suscitando, assim, investigações que aprofundem o entendimento sobre as suas vias neurobiológicas, o que pode abrir caminho para novas intervenções farmacológicas mais específicas e com menor impacto adverso, contribuindo para avanços significativos no manejo clínico e compreensão neurobiológica da esquizofrenia.

Embora esse tema já tenha sido abordado em revisões sistemáticas anteriores, como a de Selvaraj, et al. (2014), que esse estudo busca atualizar, essas análises geralmente apresentam limitações significativas, como o foco restrito a subtipos específicos de receptores ou a ausência de conclusões claras sobre a relação causal entre as alterações serotoninérgicas e os sintomas clínicos. Além disso, o avanço das técnicas de neuroimagem e a publicação de novos estudos nesse intervalo temporal, justificam uma atualização abrangente da literatura disponível.

Uma nova revisão sistemática permitirá consolidar o conhecimento recente, oferecer uma compreensão mais detalhada da multifatorialidade da esquizofrenia e contribuir para a identificação de possíveis alvos terapêuticos, ampliando as perspectivas para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes no manejo da condição.

2.1.6. Referencial Teórico

2.1.6.1. Esquizofrenia

Conceitualmente, a esquizofrenia pode ser definida como uma psicose crônica, e que por vezes é pensada como uma variedade de transtornos que são parecidos e podem se somar, tendo uma etiologia variada e multifacetada (Silva, 2006).

Estatisticamente apresenta uma prevalência aproximada de 1% no Brasil, valor semelhante ao observado em outros países, com incidência anual estimada variando entre 1 e 7 casos para

cada 10.000 habitantes (Soares et al., 2024). Já em relação ao gênero, a condição é mais associada a homens, com uma razão homem/mulher de cerca de 1,4 (Gadelha et al., 2025).

Por se tratar de uma doença de aspecto multifatorial, fatores de risco para o seu desenvolvimento possuem relevância clínica e têm sido alvo de estudo. Fatores genéticos, complicações obstétricas, uso de substâncias psicoativas estão entre os principais eventos que tem forte relação como fator de risco para esquizofrenia (Araújo et al., 2024). Além disso, fatores sociais como desemprego, pobreza, vulnerabilidade social e acesso ao cuidado, também influenciam significativamente o desenvolvimento e curso da doença (Gadelha et al., 2025).

Ainda sobre sua origem, a esquizofrenia tem duas principais teorias de gênese patoetiológica, a hipótese neurodesenvolvimental, que propõem que um cérebro geneticamente predisposto juntamente com alterações ambientais ao longo da vida e desenvolvimento estaria mais suscetível a desenvolver os sintomas, e a dopaminérgica, que postula que atividade de receptores dopaminérgicos em determinadas áreas cerebrais e hipoatividade em outras são responsáveis pela doença (Araripe Neto; Bressan; Busatto Filho, 2007).

Mas desde a proposição dessas teorias houveram avanços consideráveis no conhecimento do neuro-desenvolvimento, das vias dopaminérgicas afetadas e da interação de fatores genéticos sobre outros neurotransmissores, expandindo a neurobiologia e revelando a complexidade da esquizofrenia (Howes, 2022). O processo de desenvolvimento de um cérebro com esquizofrenia sofre alterações consideráveis, pesquisas sugerem que a serotonina possa ter papel complexo na alteração desse desenvolvimento, assim como pode alterar as funções de outros neurotransmissores envolvidos nele (Jiménez-Trejo et al., 2024).

As alterações geradas na esquizofrenia envolvem diversas áreas do cérebro assim como diferentes circuitos neurais, mas que é fortemente caracterizada por um aumento de atividade dopaminérgica striatal e uma redução dessa atividade em córtex pré-frontal. Essas alterações são responsáveis pelos sintomas positivos (alucinações, delírios e alteração do processamento sensorial) e pelos negativos (alterações de atenção, executivas que podem levar a certo isolamento social) (Sonnenschein, 2020).

Tradicionalmente os sintomas gerados a partir dessas alterações possuem a divisão em sintomas positivos e negativos (American Psychiatric Association, 2023). Os positivos se apresentam como excesso de comportamentos e experiências que não estão presentes em indivíduos saudáveis, como as alucinações, delírios, e tem geralmente sua gênese atribuída a aumento de atividade dopaminérgica nas vias mesolímbicas. Os negativos seriam uma

diminuição ou perda de funções normais no paciente, como a anedonia, avolia, empobrecimento emocional e falta de motivação e interação social, tendo sua origem mais relacionado à disfunção estriatal dorsal e cortical pré-frontal juntamente com alterações no sistema de aprendizagem baseadas em recompensa (McCutcheon; Abi-Dargham; Howes, 2019).

Mas é importante destacar que apesar de bem caracterizada em sintomas, a doença possui uma variedade muito grande de apresentações, seja em prevalência de sintomas positivos ou negativos, gravidade desses sintomas, comorbidades, respostas ao tratamento ou seu início (American Psychiatric Association, 2023).

Além da fragilidade e instabilidade intrínseca à condição, é importante destacar o caráter de comorbidade associada à essa doença. Doenças psiquiátricas como Transtorno Obsessivo Compulsivo e Depressão estão intimamente ligadas à esquizofrenia (Abdullah et al., 2020), juntamente com transtornos metabólicos, como dislipidemia e diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade, são condições presentes com frequência ou com risco por vezes aumentado nesses pacientes (Lambert; Velakoulis; Pantelis, 2003). Diante disso, reforça-se a necessidade de abordagem multiprofissional para tratamento e diagnóstico da doença.

No diagnóstico, a variabilidade de apresentação é algo comum, uma vez que indivíduos podem apresentar alterações que por si só são amplas. De acordo com a American Psychiatric Association (2013), os indivíduos podem ter como características associadas, humor disfórico, afeto inadequado, dificuldades de memória, alteração de cognição social. Somado a isso, do ponto de vista neurológico, estudos sugerem que há diferenças estruturais e funcionais no cérebro de indivíduos com esquizofrenia, incluindo redução do volume cerebral e anormalidades na conectividade neural, fatores esses que dificilmente apontam para um único processo fisiopatológico, pois estão sujeitos a uma variação muito grande de fatores.

No entanto, de acordo com Johnson (2022), apesar da multigenicidade da doença, é muito provável que as alterações genéticas envolvidas e as exposições a fatores de risco, confluem para um número limitado de mecanismos mais simples, que tornam o cerne da doença relativamente estável e facilmente reconhecível. Isso deixa o diagnóstico mais consistente, apesar de sua obtenção ainda ser uma tarefa delicada.

2.1.6.2. Serotonina e Esquizofrenia

O sistema serotoninérgico, parte principalmente dos núcleos da rafe, localizados no tronco encefálico, e possui projeções extensas que alcançam quase todas as regiões cerebrais, incluindo o córtex e o sistema límbico. É composto por neurônios que sintetizam e secretam

serotonina, participam de sinapses e, dessa forma, influenciam diversos sistemas neuronais (Charnay, 2010).

Existem uma variedade considerável de receptores diferentes de serotonina, que diferem consideravelmente de função entre si e a depender da área cerebral em que se encontram. Têm uma relação importante com mecanismos de ansiedade, motilidade intestinal, regulação de humor, cognição, memória. Por possuir uma gama ampla de funções e ,apesar disso, manterem suas similaridades estruturais, o objetivo de se ter um alvo farmacológico muito seletivo é algo realmente desafiador (Parajulee, 2023).

Receptor 5-HT	Funções	Interesse Clínico
5-HT1A	Atividade serotoninérgica, termorregulação, alimentação, estresse, dor, humor, emocional, cognição, aprendizado e memória	Ansiedade, depressão, distúrbios neurodegenerativos, esquizofrenia
5-HT1B	Atividade serotoninérgica, humor, alimentação	Ansiedade, depressão, migrânea
5-HT1D	Atividade serotoninérgica, humor, alimentação	Ansiedade, depressão, migrânea
5-HT1E	Incerta	Incerto
5-HT1F	Humor, emocional	Migrânea
5-HT2A	Humor, controle respiratório, alimentação, nocicepção	Esquizofrenia, ansiedade, depressão, Síndrome de Tourette, doença de Alzheimer, anorexia, bulimia, abuso de drogas, dor
5-HT2B	Relação incerta com desenvolvimento cerebral	Abuso de drogas e relação

	e alimentação	incerta com ansiedade
5-HT _{2C}	Humor, impulsividade, alimentação, atividade locomotora	Ansiedade, depressão, esquizofrenia, abuso de drogas, obesidade
5-HT _{3A-E} (Subunidades)	Reflexo do vômito, humor	Nausea, ansiedade, depressão
5-HT ₄	Alimentação, sistema de recompensa, cognição	Anorexia, abuso de drogas, doença de Alzheimer
5-HT _{5A}	Ritmo circadiano, sono, humor, cognição	Relação incerta com esquizofrenia, ansiedade e depressão
5-HT ₆	Cognição, aprendizado, memória, alimentação	Doença de Alzheimer, demência, obesidade
5-HT ₇	Humor, sono, cognição	Ansiedade, depressão, esquizofrenia

Fonte: Adaptado de Charnay, Legger (2010).

A serotonina atua como um neurotransmissor nos sistemas nervosos central (SNC) e periférico (SNP) estando presente majoritariamente no SNP (95%). No cérebro, a serotonina influencia várias funções, como humor, percepção, apetite, agressividade, ansiedade, cognição, memória, aprendizado, sono e ritmos circadianos (Conde; Fang; Xu, 2023). Durante o desenvolvimento cerebral, ela é essencial para a formação de sinapses, migração neuronal e maturação dos neurônios, além de atuar na neuroplasticidade e neurogênese adulta, frequentemente em associação com o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Pourhamzeh, 2022).

Alterações no neurodesenvolvimento possuem um papel importante na etiologia da esquizofrenia, a serotonina também participa desse processo, através de processos de maturação, migração celular e plasticidade cerebral (Cummings; Arias; Stahl, 2025), sugerindo ainda mais seu envolvimento com a gênese e curso da doença.

Além disso, a serotonina parece ter influência também na modulação dos sintomas

positivos e negativos (Reynolds, 2022). A esquizofrenia altera toda a dinâmica de transmissão neuronal e gera disfunção sináptica, interagindo com neurotransmissores, entre eles a serotonina. Em suma, alterações de concentração e disfunções no normal funcionamento de serotonina possuem a capacidade de predisposição ou exacerbação desses sintomas (Jiménez-Trejo et al., 2024).

Pesquisas sobre a esquizofrenia têm indicado uma possível disfunção no sistema serotoninérgico, inicialmente sugerida pela semelhança estrutural entre a serotonina e o LSD, devido sua capacidade de mimetizar psicose e esquizofrenia, e mais tarde reforçada pela eficácia da clozapina, que é um antipsicótico atípico com potente antagonismo dos receptores 5-HT₂ (De Gregorio, et al., 2016). Reforçando essa relação, os fármacos que combinam antagonismo 5-HT₂-D₂ apresentaram resultados mais promissores em comparação com os que não possuem esse efeito combinado (Moreira; Guimarães, 2007). Além disso, estudos clínicos, de imagem e análises post-mortem têm revelado alterações na transmissão serotoninérgica em pacientes com esquizofrenia, sugerindo uma interação complexa entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico na fisiopatologia do transtorno (Abi-Dargham, 2007).

Além disso, pacientes crônicos de esquizofrenia apresentam atrofia cerebral e perda de substância branca acentuada quando comparada a casos controle (Andreone et al. 2007). Diante disso, estudos defendem que a hiperatividade de serotonina induzida por estresse crônico como um fator de atrofia cerebral considerável durante o curso da esquizofrenia, o que reforçaria o envolvimento do neurotransmissor em aspectos clínicos da doença (Eggers, 2013).

Essa revisão busca incluir estudos de análises de receptores de serotonina, parte desses estudos podem incluir informações de pacientes post-mortem, fator que precisa ser levado em consideração na análise dos dados. Diante desse cenário, a causa do falecimento é de extrema importância, pois pode influenciar em risco de viés ou contribuir para a discussão dos resultados. Em especial, o suicídio é uma causa que merece atenção nessa população, uma vez que o risco de suicídio em indivíduos com esquizofrenia é aumentado consideravelmente quando se compara com a população geral (Hor; Taylor, 2010). Essa relação é importante e não pode ser ignorada, pois os níveis de serotonina e dopamina são alterados no suicídio e estão intimamente ligados também com sua ocorrência (Hoertel et al., 2021). Estas alterações podem gerar algum tipo de interação e alteração relevante para o estudo ao se comparar pacientes de grupos distintos.

2.1.6.3. Métodos de Estudo dos receptores da Serotonina

Positron Emission Tomography (PET) é uma técnica de imagem que permite visualizar e medir funções biológicas e metabólicas do organismo tridimensionalmente, utilizando alguns radiofármacos emissores de pósitrons, como o FDG (fluordesoxiglicose). Essa técnica é altamente sensível e fornece informações sobre processos moleculares e celulares, através da leitura dessa emissão de pósitrons pelas moléculas radioligantes, sendo útil na investigação de diversas condições clínicas (Lameka; Farwell; Ichise, 2016).

Mais recentemente, houve uma combinação entre PET e CT (tomografia computadorizada), que leva a uma integração das informações funcionais que o PET pode fornecer, juntamente com o detalhamento anatômico que a CT fornece (Anand; Singh; Dash, 2011). Além desses avanços, houve desenvolvimento de novos radiotraçadores que permitem estudar a dinâmica farmacológica, mecanismos neurobiológicos e algumas patologias neuropsiquiátricas, dentre eles, os marcadores de transportadores e receptores de serotonina (Singh et al., 2024).

Alguns desses radiotraçadores tem potencial de avaliar quantitativamente os receptores de serotonina, analisando sua disponibilidade, densidade e até afinidade (Selvaraj et al., 2014), somados ao detalhamento anatômico mais preciso que é dado pelo conjunto com o CT, este método tem um papel muito importante para um estudo detalhado das alterações do sistema serotoninérgico na esquizofrenia, sendo possível analisar a progressão da doença e seus processos neurobiológicos envolvidos.

Apesar disso, ainda existem limitações desse método, como o custo, disponibilidade de traçadores, exposição radioativa e a dificuldade de realizá-lo em pacientes psiquiátricos devido ao desconforto que pode ser gerado (Singh et al., 2024). Somado a isso, o método não consegue distinguir alterações primárias de secundárias, e existem limitações quanto à variedade de radiotraçadores que detalhem de maneira mais ampla o funcionamento da serotonina, quanto à liberação endógena e sua atividade funcional, por exemplo (Selvaraj et al., 2014).

A autorradiografia também utiliza os mesmos radioligantes, só que dessa vez em indivíduos post-mortem, e com os radioligantes sendo marcados por um isótopo, a radiação emitida gera uma marcação no tecido, revelando onde o radioligante se encontra na amostra (Khan, 2017). Permitindo, nesse contexto, analisar a localização e distribuição dos receptores desejados.

Já o método de imunohistoquímica funciona através da identificação de antígenos específicos em tecidos, por meio da interação antígeno e anticorpo. O tecido é incubado com

um anticorpo que reconhece o antígeno de interesse , em seguida um anticorpo secundário com uma capacidade de fluorescência é aplicado para se ligar no anticorpo primário, ocorre uma reação entre os dois anticorpos que revelará por meio de fluorescência onde o antígeno desejado está no tecido (Kabiraj et al., 2015).

2.1.6.4. Terapia Farmacológica

Apesar de existirem algumas particularidades, a terapia farmacológica ainda é basicamente composta de bloqueadores de receptores de dopamina (American Psychiatric Association, 2020).No entanto, eles tem uma tolerabilidade ruim e eficácia relativa mais aos sintomas positivos, essas limitações refletem a complexidade do transtorno e destacam a necessidade de abordagens terapêuticas mais diversas (Howes, 2024).

Reconhecendo a limitação das medicações, estudos estão sendo feitos para uso combinado de medicações, como os antidepressivos no controle dos sintomas negativos, estabilizadores de humor e anti-inflamatórios, e possuem eficácia nos testes, mas ainda são necessários mais testes para verificação da robustez dos dados e qualidade das evidência encontrada (Correll, 2017.).

O funcionamento dos antipsicóticos é pautado na hipótese de que os sintomas positivos decorrem de uma atividade dopaminérgica excessiva em núcleo acúmbens e os sintomas negativos de uma atividade dopaminérgica hipoativa em córtex-pré frontal, sendo assim o bloqueio em um dos núcleos e estimulação em outro seria a terapia ideal (Moreira; Guimarães, 2007).

Existem duas classificações de antipsicóticos, atípicos e típicos, e sua diferença é caracterizada pela presença menor de efeitos extrapiramidais e melhor efeito em sintomas negativos quando se fala dos atípicos (Moreira; Guimarães, 2007). Os atípicos possuem um equilíbrio melhor de atividade em receptores de serotonina e dopamina, gerando uma melhor modulação de dopamina através da serotonina, fato este que explica o por quê de os antipsicóticos de segunda geração terem em média uma eficácia melhor no tratamento dos sintomas negativos (Reynolds, 2022).

Para a escolha desse tratamento, devido à variabilidade de resultados em ensaios clínicos, não há uma preferência em questão de eficácia geral para antipsicóticos, com exceção da clozapina. Dessa forma, a escolha deverá ser pautada em um acordo com o paciente e discussão dos benefícios e características do tratamento de cada droga (American Psychiatric

Association, 2020).

2.1.7. Metodologia

2.1.7.1. Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, que será elaborada conforme os princípios metodológicos descritos por Gough, Oliver, Thomas (2012), Cooper (1982) e o Handbook Cochrane para revisões sistemáticas (Higgins et al., 2019). O relato da revisão seguirá as diretrizes PRISMA 2020, sempre que aplicáveis (Page et al., 2021). Os componentes da pesquisa serão organizados de acordo com população, que inclui indivíduos diagnosticados com esquizofrenia, desfecho de interesse, que diz respeito às alterações ou não de receptores, e a comparação, que consiste em analisar os padrões dos receptores dos pacientes com um grupo controle saudável.

2.1.7.2. Questão norteadora

A pesquisa contém os elementos população e exposição, comparação e desfecho, que serão melhores detalhados a seguir.

População e a exposição, estritamente relacionados, no contexto da pesquisa se referem a pacientes que são ou foram diagnosticados com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e terão seu padrão de receptores analisados por método de imagem. A comparação será feita com indivíduos saudáveis, portanto, não portadores de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que também terão análise de receptores feito por método de imagem. Desfecho, se refere à análise de receptores serotoninérgicos feitos por método de imagem, a fim de identificar padrões de densidade, distribuição e ativação de receptores entre a nossa população e o grupo controle.

2.1.7.3. Local e período de realização

O presente estudo será realizado juntamente ao curso de bacharelado em medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo, no município de Passo Fundo, RS, no período de agosto de 2025 a julho de 2026.

2.1.7.4. Estratégia de Busca

As buscas serão realizadas nas base de dados disponíveis no PubMed, Web of Science e EMBASE, com data a partir de 2013 e sem nenhuma restrição quanto a linguagem de publicação. Os termos de busca, separados por base de dados, a seguir serão utilizados na busca:

PubMed	("Serotonin"[Mesh] OR 5-HT* OR Serotonin* OR 5-Hydroxytryptamine OR "5 Hydroxytryptamine" OR Enteramine OR Hippophaine OR Hydroxytryptamine) AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR Schizo*) AND ("Autopsy"[Mesh] OR Post-mortem OR Postmortem OR autopsy OR necropsy OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR PET OR PET-CT OR SPECT OR SPET OR Positron OR "Emission tomography")
Web of Science	(5-HT* OR Serotonin* OR 5-Hydroxytryptamine OR "5 Hydroxytryptamine" OR Enteramine OR Hippophaine OR Hydroxytryptamine) AND (Schizo*) AND (Post-mortem OR Postmortem OR autopsy OR necropsy OR PET OR PET-CT OR SPECT OR SPET OR Positron OR "Emission tomography")
EMBASE	('serotonin'/exp OR '5-ht*' OR 'serotonin*' OR '5-hydroxytryptamine' OR '5 hydroxytryptamine' OR 'enteramine' OR 'hippophaine' OR 'hydroxytryptamine') AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizo*') AND ('autopsy'/exp OR 'post-mortem' OR 'postmortem' OR 'autopsy' OR 'necropsy' OR 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'pet' OR 'pet-ct' OR 'spect' OR 'spet' OR 'positron' OR 'emission tomography')

Fonte: elaborado pela equipe.

A elaboração dos termos foi baseada no artigo que se deseja atualizar, tendo sido modificada por processos de refinamento. Que levaram à inclusão de termos adicionais com base em uma análise preliminar da literatura relevante e do uso de tesauros científicos.

2.1.7.5. Seleção de artigos

Os critérios de inclusão serão separados por categoria: tipo de estudo, população de interesse e desfecho, respectivamente.

- (1) Estudos observacionais originais
- (2) São analisados pacientes diagnosticados com esquizofrenia ou algum subtipo clínico da doença, em vida ou post-mortem
- (3) Análise de receptores 5-HT por métodos de imagem, PET e PET-CT, autorradiografia

ou histologia em relação a um grupo controle para comparação

Os critérios de exclusão são correspondentes aos de inclusão, sendo:

- (1) Não ser estudo observacional original
- (2) Não reportar dados específicos de pacientes com esquizofrenia
- (3) Não realizar comparação com um grupo controle saudável

Quaisquer estudos que não corresponderam aos critérios de inclusão ou se encaixarem nos critérios de exclusão, são automaticamente removidos da análise final.

Variáveis como presença de tratamento antipsicótico, medicação usada, causa da morte, não serão critérios para exclusão, pois serão avaliadas independentemente posteriormente. Qualquer estudo que não se encaixe nesses critérios deverá ser descartado. A seleção dos artigos para estudo serão realizados em dupla pela equipe de pesquisa, em caso de discordância entre estes, será avaliado por terceiro avaliador.

2.1.7.6. Coleta de dados

Os dados serão coletados dos artigos previamente selecionados, extraídos através de formulário padronizado (Apêndice A) e serão transferidos e armazenados em planilha eletrônica. Nesta revisão sistemática, serão incluídos estudos que analisaram a ligação de receptores por técnicas de neuroimagem ou análise pós-morte em indivíduos com transtornos psicóticos. Para a caracterização da amostra e avaliação do perfil clínico-metodológico dos estudos incluídos, serão consideradas as seguintes variáveis:

- **Escore PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale):** utilizado como medida da gravidade dos sintomas psicóticos, permitindo a comparação entre diferentes níveis de sintomatologia nos grupos analisados.
- **Duração da Doença:** definida como o tempo desde o início dos sintomas psicóticos até o momento da avaliação, importante para distinguir possíveis alterações em receptores relacionadas ao curso da doença.
- **Presença de Tratamento Antipsicótico:** variável central na análise, categorizada como "tratados" ou "não tratados", sendo considerada a principal variável independente desta revisão, com o objetivo de avaliar seus efeitos na ligação de receptores.

- **Tipo de Análise (in vivo ou pós-morte):** permite diferenciar os métodos de aquisição dos dados, com potenciais implicações na acurácia, viabilidade e interpretação dos achados.
- **Suicídio como Causa de Morte:** nos estudos pós-morte, essa variável foi incluída para controle de possíveis vieses relacionados ao desfecho clínico e à neurobiologia associada ao suicídio.
- **Método de Análise de Receptor:** compreende as técnicas utilizadas para quantificação da ligação receptor-ligante, como PET, SPECT, autorradiografia, entre outras, essenciais para avaliar a comparabilidade metodológica entre estudos.
- **Marcador Radioativo Utilizado:** identifica o radiofármaco empregado em cada estudo, permitindo avaliar a especificidade e sensibilidade na detecção do subtipo de receptor investigado.
- **Subtipo de Receptor Analisado:** variável que define o alvo neuroquímico específico, devido à grande variedade de receptores de serotonina é fundamental para a análise da heterogeneidade dos achados.
- **Região de Interesse:** refere-se às áreas cerebrais específicas selecionadas para análise da ligação dos receptores, conforme a hipótese de cada estudo.
- **Região de Referência:** utilizada como base comparativa para cálculo da ligação específica nas ROI, importante para a padronização e interpretação dos resultados.

Além das variáveis descritas, foram coletados os **números de participantes nos grupos experimental e controle (N grupo experimental; N grupo controle)**, com o objetivo de avaliar o poder estatístico e a qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Por fim, os **achados comparativos entre amostras** serão sistematicamente extraídos e sintetizados, com foco em diferenças na ligação de receptores entre indivíduos com e sem tratamento antipsicótico, bem como potenciais interações com as demais variáveis clínicas, demográficas e metodológicas.

2.1.7.7. Avaliação de risco de viés

Os estudos incluídos nesta revisão serão submetidos à avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta de Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies, desenvolvida pelo Joanna Briggs Institute (JBI), conforme descrito por Moola et al. (2020). Esta ferramenta é composta por 10 perguntas que abrangem diferentes aspectos da metodologia de estudos de caso controle, incluindo a formulação do modelo estatístico, características da exposição, recursos utilizados

para reduzir fatores de confusão e confiabilidade dos desfechos de acordo com tempo e critérios de formulação e controle dos grupos.

A ferramenta foi criada para oferecer uma avaliação padronizada e eficiente da qualidade metodológica de estudos de caso controle para revisões sistemáticas, focando na potencialidade de introdução de viés ao longo do processo de condução do estudo, através de controle mais eficaz dos estudos que serão revisados. Assim como outras ferramentas de avaliação de risco de viés, ela busca identificar limitações que possam afetar a confiabilidade dos resultados, sem, entretanto, garantir a ausência total de viés ao seu uso. Sua aplicação permite uma análise detalhada e sistemática dos estudos utilizados, contribuindo para a transparência e rigor na apreciação dos estudos incluídos, além de facilitar a comparação entre diferentes estudos revisados.

A utilização desta ferramenta será essencial para assegurar que os critérios de qualidade e confiabilidade das revisões sistemáticas sejam rigorosamente considerados, contribuindo para a qualidade geral da síntese dos resultados. Detalhes adicionais e orientações específicas sobre o uso do checklist estão disponíveis na publicação de Moola et al. (2020), produzida pelo próprio Joanna Briggs Institute.

2.1.7.8. Análise estatística

A meta-análise, será realizada caso haja número de estudos homogêneos comparáveis, será realizada por meio do software R (R Core Team, 2024.). Caso possível realização, será usado um modelo de efeitos aleatórios, a medida de tamanho de efeito será feito por diferença de média padronizada, calculada pelo g de Hedges (Hedges & Odkin, 1985), e a presença de heterogeneidade será analisada pelo método Q de Cochran e estatística I^2 (Verestein et al., 2014). Será usada meta-regressão para avaliar fontes de heterogeneidade e o funnel plot para avaliação de riscos de viés.

2.1.7.9. Aspectos Éticos

O estudo está de acordo com a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de saúde, e por tratar-se de uma revisão sistemática de literatura, não será submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da UFFS.

2.1.8. Recursos

Os gastos com orçamento serão integralmente custeados pela equipe da pesquisa.

ITEM	QUANTIDADE	CUSTO UNITÁRIO (R\$)	CUSTO TOTAL (R\$)
Computador	1	4100,00	4100,00
Acesso aos artigos	1	350,00	350,00
TOTAL			4450,00

Fonte: elaborado pela equipe.

2.1.9. Cronograma

Revisão de Literatura: 14/08/2025 a 31/07/2026

Seleção de artigos: 14/08/2025 a 01/12/2025

Registro no Open Science Framework (OSF): 14/08/2025 a 30/11/2026

Coleta de dados: 01/12/2025 a 28/02/2026

Processamento e Análise dos dados: 02/01/2026 a 31/03/2026

Elaboração do artigo e divulgação dos resultados: 01/04/2026 a 30/06/2026

2.1.10. Referências

ABDULLAH, Hussain Muhammad et al. Comorbidity in schizophrenia: conceptual issues and clinical management. *Focus (American Journal of Psychiatry Publishing)*, v. 18, n. 4, p. 386–390, out. 2020. DOI: 10.1176/appi.focus.20200026. Acesso em: 27 jun. 2025.

ABI-DARGHAM, Anissa. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. In: GRAU, Maria A.; GARCÍA-BORRÓN, José C.; GARCÍA-GIL, Luis M.; et al. (Ed.). *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Amsterdam: Elsevier, 2007. v. 78, p. 133–164. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78005-9](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78005-9). Acesso em: 27 jun. 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR: texto revisado*. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento et al. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2023.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Schizophrenia: guidance for patients, families and friends*. Washington, DC: APA, 2024. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/schizophrenia/what-is-schizophrenia>. Acesso em: 4 jun. 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. 3. ed. Washington, DC: APA Publishing, 2020. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890424841>. Acesso em: 4 jun. 2025.

ANAND, S. S.; SINGH, H.; DASH, A. K. Clinical applications of PET and PET-CT. *Medical Journal Armed Forces India*, New Delhi, v. 65, n. 4, p. 353–358, out. 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(09\)80099-3](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(09)80099-3). Acesso em: 27 jun. 2025.

ANDREONE, N. et al. Cerebral atrophy and white matter disruption in chronic schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Heidelberg, v. 257, n. 1, p. 3–11, fev. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16960652/>. DOI: 10.1007/s00406-006-0675-1. Acesso em: 27 jun. 2025.

ARARIPE NETO, Ary Gadelha de Alencar; BRESSAN, Rodrigo Affonseca; BUSATTO FILHO, Geraldo. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Arquivos de Clínica e Psiquiatria (São Paulo)*, São Paulo, v. 34, supl. 2, 2007. Disponível em: vínculo SciELO. Acesso em: 23 ago. 2025.

ARAÚJO, Gabriel de Lima et al. Esquizofrenia: aspectos etiológicos e fatores de riscos associados. *Journal of Social Issues and Health Sciences (JSIHS)*, [S. l.], v. 1, n. 5, 2024. DOI: 10.5281/zenodo.13150353. Disponível em: <https://ojs.thesiseditora.com.br/index.php/jsihs/article/view/60..> Acesso em: 5 jun. 2025.

CHARNAY, Y.; LÉGER, Lucienne. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 471–487, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.4/ycharnay>. Acesso em: 5 jun. 2025.

CONDE, Kristine; FANG, Shuzheng; XU, Yong. Unraveling the serotonin saga: from discovery to weight regulation and beyond – a comprehensive scientific review. *Cell & Bioscience*, v. 13, art. 143, 7 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01091-7>. Acesso em: 27 jun. 2025.

COOLS, R.; NAKAMURA, K.; DAW, N. D. *Serotonin and dopamine: unifying affective, activational, and decision functions*. *Neuropsychopharmacology*, [s.l.], v. 36, n. 1, p. 98–113, 2011. DOI: 10.1038/npp.2010.121.

COOPER, H. M. Scientific guidelines for conducting integrative research reviews. *Review of Educational Research*, v. 52, n. 2, p. 291–302, 1982. Acesso em: 27 jun. 2025.

CORRELL, Christoph U.; RUBIO, Jose M.; INCZEDY-FARKAS, Gabriella; BIRNBAUM, Michael L.; KANE, John M.; LEUCHT, Stefan. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry*, [S.l.], v. 74, n. 7, p. 675–684, jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0624>. Acesso em: 5 jun. 2025.

CUMMINGS, Michael A.; ARIAS, Ai-Li W.; STAHL, Stephen M. What is the neurobiology of schizophrenia? *CNS Spectrums*, v. 30, n. 1, p. e13, 2025. DOI: 10.1017/S1092852924000518. Acesso em: 27 jun. 2025.

DE GREGORIO, D.; COMAI, S.; POSA, L.; GOBBI, G. d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 11, p. 1953, 23 nov. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133947/>. Acesso em: 6 set. 2025.

EGGERS, Arnold E. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical Hypotheses*, [S.l.], v. 80, n. 6, p. 791–794, jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.03.013>.

Acesso em: 5 jun. 2025.

GADELHA, A.; ZIEBOLD, C.; LORENCETTI, P. G.; DA SILVA, N. R.; FAISAL-CURY, A.; RODRIGUES, D.; CORRELL, C. U.; MARI, J.; MARGOLIS, R.; MASSUDA, R. The prevalence of Schizophrenia in Brazil: Social Vulnerability as a Key Consideration for Care and Policy. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, 11 nov. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2025-4437>. Acesso em: 21 nov. 2025.

GOUGH, D.; OLIVER, S.; THOMAS, J. (Ed.). *An introduction to systematic reviews*. London: SAGE, 2012. Acesso em: 27 jun. 2025.

HEDGES, L. V.; OLKIN, I. *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando: Academic Press, 1985.

HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2. ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.

HOERTEL, N. et al. Cerebrospinal fluid levels of monoamines among suicide attempters: a systematic review and random-effects meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, [S.l.], v. 136, p. 224–235, abr. 2021. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.01.045. Acesso em: 27 jun. 2025

HOR, K.; TAYLOR, M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology*, [S.l.], v. 24, n. 4 Suppl., p. 81–90, nov. 2010. DOI: 10.1177/1359786810385490. Acesso em: 27 jun. 2025.

HOWES, Oliver D.; BUKALA, Bernard R.; BECK, Katherine. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. *Nature Reviews Neurology*, [S.l.], v. 20, n. 1, p. 22–35, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00904-0>. Acesso em: 5 jun. 2025.

HOWES, Oliver D.; SHATALINA, Ekaterina. Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance. *Biological Psychiatry*, [S.l.], v. 92, n. 6, p. 501–513, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.017>. Acesso em: 5 jun. 2025

JIMÉNEZ-TREJO, Francisco; JIMÉNEZ-GARCÍA, Katia Lorena; CANUL-MEDINA, Gustavo. Serotonin and schizophrenia: what influences what? *Frontiers in Psychiatry*, [S.l.], v. 15, artigo 1451248, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1451248>. Acesso em: 27 jun. 2025.

JOHNSON, Matthew B.; CARHART-HARRIS, Robin L.; KESHAVAN, Matcheri S. A critical perspective on the synaptic pruning hypothesis of schizophrenia pathogenesis. *Biological Psychiatry*, [S.l.], v. 92, n. 6, p. 440–442, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.010>. Acesso em: 5 jun. 2025.

KABIRAJ, Arpita; GUPTA, Jagriti; KHAITAN, Tanya; BHATTACHARYA, Preeti Tomar. Principles and techniques of immunohistochemistry: a review. *International Journal of Biological & Medical Research*, v. 6, n. 3, p. 5204–5210, 2015. Disponível em: <http://www.biomedscidirect.com>. Acesso em: 31 mai. 2026.

KHAN, Nida Tabassum. Autoradiography: Detection and Analysis of Radioactive Entities. *Journal of Biometrics & Biostatistics*, v. 8, n. 4, p. 361, 2017. DOI: 10.4172/2155-6180.1000361.

LAMBERT, Timothy J. R.; VELAKOULIS, Dennis; PANTELIS, Christos. *Emerging strategies for the management of schizophrenia*. *Medical Journal of Australia*, Sydney, v. 178, supl. 9, p. S67–S70, 5 maio 2003. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05311.x. Acesso em: 27 jun. 2025.

LAMEKA, K.; FARWELL, M. D.; ICHISE, M. Positron Emission Tomography. In: MIKA, H. (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 135, p. 209–227. Amsterdam: Elsevier, 2016. DOI: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8. Acesso em: 27 jun. 2025.

McCUTCHEON, Robert A.; ABI-DARGHAM, Anissa.; HOWES, Oliver D. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends in Neurosciences*, [S.l.], v. 42, n. 3, p. 205–220, 2019. Acesso em: 14 jun. 2025.

MOOLA, S.; MUNN, Z.; TUFANARU, C.; AROMATARIS, E.; SEARS, K.; SFETCU, R.; CURRIE, M.; QURESHI, R.; MATTIS, P.; LISY, K.; MU, P.-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). *JBIManual for Evidence Synthesis*. Adelaide: JBI, 2020. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: 19 mar. 2026.

MOREIRA, Fabrício A.; GUIMARÃES, Francisco S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. *Medicina (Ribeirão Preto)*, [S.l.], v. 40, n. 1, p. 63–71, 2007. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/304/305>. Acesso em: 13 jun. 2025.

OUZZANI, Mourad; HAMMADY, Hossam; FEDOROWICZ, Zbys; ELMAGARMID, Ahmed. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 210, 2016. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, [S.l.], n. 71, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 10 jun. 2025.

PARAJULEE, Apeksha; KIM, Kuglae. Structural studies of serotonin receptor family. *BMB Reports*, [S.l.], v. 56, n. 10, p. 527–536, out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2023-0147>. Acesso em: 5 jun. 2025.

POURHAMZEH, Mahsa; GHASEMI MORAVEJ, Fahimeh; ARABI, Mehrnoosh; et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, [S.l.], v. 42, p. 1671–1692, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>. Acesso em: 5 jun. 2025.

R CORE TEAM. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2024. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 21 ago. 2025.

REYNOLDS, Gavin P. The neurochemical pathology of schizophrenia: post-mortem studies from dopamine to parvalbumin. *Journal of Neural Transmission*, [S.l.], v. 129, n. 5–6, p. 643–647, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02453-6>. Acesso em: 5 jun. 2025.

SELVARAJ, S. et al. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, [S.l.], v. 45, p. 233–245, 2014. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.005>. Acesso em: 27 jun. 2025.

SILVA, Regina Cláudia Barbosa da. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP*, [S.l.], v. 17, n. 4, p. 263–285, 2006. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/psicousp/article/view/41862/45530>. Acesso em: 16 jun. 2025.

SINGH, S. B. et al. The utility of PET imaging in depression. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 15, 22 abr. 2024. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1322118. Acesso em: 14 jun. 2025.

SOARES, Isadora Veras Araújo et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da esquizofrenia: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S.l.], v. 6, n. 5, p. 2448–2461, 2024. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2222/2458>. Acesso em: 5 jun. 2025.

SONNENSCHNEIN, Susan F.; GOMES, Felipe V.; GRACE, Anthony A. Dysregulation of midbrain dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 11, art. 613, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00613>. Acesso em: 5 jun. 2025.

VELLIGAN, Dawn I.; RAO, Sanjai. The epidemiology and global burden of schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, [S.l.], v. 84, n. 1, p. MS21078COM5, 2023. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/epidemiology-global-burden-schizophrenia/>. Acesso em: 4 jun. 2025.

VERESTEIN, H. M.; SENA, E. S.; LEGNA, K. J. et al. Meta-analysis of data from animal studies: a practical guide. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 221, p. 92-102, 2014.

YOON, Jihyun et al. Disability-adjusted life years for 313 diseases and injuries: the 2012 Korean burden of disease study. *Journal of Korean Medical Science*, Seoul, v. 31, supl. 2, p. S146–S157, nov. 2016. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.S2.S146. Acesso em: 16 jun. 2025.

2.1.11. Apêndices

Apêndice A – Formulário para extração dos dados

IDENTIFICAÇÃO	
Pesquisador Responsável	
Data	
ASPECTOS QUALITATIVOS	
Autoria	
Data de Publicação	
Comparação	
Critério para Diagnóstico	
PANSS score	
Duração da Doença	
Presença de Tratamento Antipsicótico	
Autópsia ou In Vivo	
Suicídio como causa da morte	
Método de Análise de Receptor	
Marcador Radioativo	
Subtipo de Receptor Analisado	
Região de Interesse	
Região de Referência	

ASPECTOS CUANTITATIVOS	
N Grupo Experimental	
N Grupo Control	
RESULTADOS CUANTITATIVOS	

2.1.12. Anexos

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer_____

Date_____

Author_____Year_____Record Number_____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	☐	☐	☐	☐
2. Were cases and controls matched appropriately?	☐	☐	☐	☐
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	☐	☐	☐	☐
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
6. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	☐	☐	☐	☐
10. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

2.2 Relatório de Pesquisa

Conforme elaborado no primeiro semestre letivo de 2025, Componente Curricular de Trabalho de Curso I, o atual projeto intitulado “Alterações do Sistema Serotoninérgico na Esquizofrenia: Uma Revisão Sistemática”. O objetivo foi realizar uma análise das evidências a respeito de alterações qualitativas e quantitativas do sistema serotoninérgico (especificamente na densidade e distribuição de receptores) em indivíduos portadores de esquizofrenia quando comparados com grupo controle. Dessa forma, buscava-se entender de maneira mais completa o funcionamento da doença, e a partir disso refletir sobre as estratégias atualmente usadas no seu tratamento.

A revisão sistemática foi conduzida, como já citado anteriormente, de acordo com os princípios metodológicos descritos por Gough, Oliver, Thomas (2012) Cooper (1982) e o HandBook Cochrane para revisões sistemáticas (Higgins et al., 2019). O relato da revisão seguiu as diretrizes PRISMA 2020, sempre que aplicáveis (Page et al., 2021), e o protocolo de revisão foi pré-registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), com número de identificação (DOI) 10.17605/OSF.IO/P4EVX.

A busca dos artigos foi realizada nas bases PubMed, Embase e Web of Science, buscando por artigos de 2013 em diante e usando os seguintes termos de acordo com cada plataforma:

PubMed	("Serotonin"[Mesh] OR 5-HT* OR Serotonin* OR 5-Hydroxytryptamine OR "5 Hydroxytryptamine" OR Enteramine OR Hippophaine OR Hydroxytryptamine) AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR Schizo*) AND ("Autopsy"[Mesh] OR Post-mortem OR Postmortem OR autopsy OR necropsy OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR PET OR PET-CT OR SPECT OR SPET OR Positron OR "Emission tomography")
Web of Science	(5-HT* OR Serotonin* OR 5-Hydroxytryptamine OR "5 Hydroxytryptamine" OR Enteramine OR Hippophaine OR Hydroxytryptamine) AND (Schizo*) AND (Post-mortem OR Postmortem OR autopsy OR necropsy OR PET OR PET-CT OR SPECT OR SPET OR Positron OR "Emission tomography")
EMBASE	('serotonin'/exp OR '5-ht*' OR 'serotonin*' OR '5-hydroxytryptamine' OR '5 hydroxytryptamine' OR 'enteramine' OR 'hippophaine' OR 'hydroxytryptamine') AND

	('schizophrenia'/exp OR 'schizo*') AND ('autopsy'/exp OR 'post-mortem' OR 'postmortem' OR 'autopsy' OR 'necropsy' OR 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'pet' OR 'pet-ct' OR 'spect' OR 'spet' OR 'positron' OR 'emission tomography')
--	---

A seleção dos artigos foi realizada na plataforma Rayyan (Ouzzani et al., 2016) em duas etapas, sempre de maneira independente por dois revisores. Na primeira etapa foram avaliados títulos e resumos. Na segunda, avaliaram-se textos completos. Em casos de discordância entre os dois revisores na primeira etapa, os artigos foram automaticamente aprovados para a segunda etapa. Já discordâncias na segunda etapa foram analisadas por um terceiro revisor. As buscas retornaram 749 artigos, sendo 114 na plataforma do PubMed, 218 no Web of Science e 417 na Embase. Após a remoção das duplicatas restaram 516 artigos. Após a aplicação dos critérios para inclusão 13 artigos foram incluídos para a revisão de texto completo, e após esse processo resultaram em 6 artigos para a versão final do estudo.

Os critérios de inclusão usados foram os seguintes:

- (1) Estudos observacionais originais.
- (2) Analisam pacientes diagnosticados com esquizofrenia ou algum subtipo clínico da doença, em vida ou post-mortem.
- (3) Analisam receptores 5-HT por métodos de imagem, PET e PET-CT, autorradiografia ou histologia, comparados a um grupo controle.

Os critérios de exclusão são correspondentes aos de inclusão, sendo:

- (4) Não ser estudo observacional original
- (5) Não reportar dados específicos de pacientes com esquizofrenia
- (6) Não realizar comparação com um grupo controle saudável

Quaisquer estudos que não corresponderam aos critérios de inclusão ou se encaixarem nos critérios de exclusão, são automaticamente removidos da análise final

Os estudos incluídos foram submetidos à avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta de Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies, desenvolvida pelo Joanna Briggs Institute (JBI), de acordo com Moola et al. (2020). Os dados de cada artigo foram

extraídos por um formulário personalizado, para a compilação e análise dos resultados, que posteriormente serão descritos em um artigo científico, de acordo com a revista Neuroscience & Biobehavioral Reviews.

(<https://www.sciencedirect.com/journal/neuroscience-and-biobehavioral-reviews/publish/guide-for-authors>)

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Alterações em Receptores Serotoninérgicos em Pacientes com Esquizofrenia: Uma Revisão Sistemática

Álvaro Guimarães Carniel, Acadêmico

Thiago Fonseca Alves França, PHD

Curso de graduação de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul

Autor correspondente: Álvaro Guimarães Carniel, Universidade Federal da Fronteira Sul-UFFS, Rua Capitão Araújo N° 20, Centro, Passo Fundo, RS, 99010-200, Brasil

Email: alvarocarniel@gmail.com

Resumo

Alterações no sistema serotoninérgico são um componente importante da fisiopatologia da esquizofrenia. No entanto, há escassez de sínteses sistemáticas das evidências sobre essas alterações, especialmente para estudos publicados na última década. Aqui reportamos uma revisão sistemática de estudos comparando as densidades de receptores de serotonina (5-HT) entre pacientes com esquizofrenia e grupos controles saudáveis, que utilizaram métodos como PET, autorradiografia ou histologia. Identificando 6 novos estudos publicados na última década, totalizando 118 pacientes e 118 controles, apresentando risco de viés de baixo a moderado. Esses novos resultados foram analisados no contexto de uma revisão sistemática anterior, que havia identificado 50 estudos publicados antes do período de análise desta revisão. Dentre os estudos publicados na última década, houveram 5 que analisaram o subtipo 5-HT_{2A}, um dos quais também analisou 5-HT₆ e um sexto estudo analisou o subtipo 5-HT_{1B}. Os achados indicam, alterações serotoninérgicas em pacientes com esquizofrenia. Por um lado, as evidências sugerem estabilidade ou redução da quantidade total de receptores, mas em compensação, existem relatos consistentes de aumento na proporção de receptores em conformação ativa. Apesar do número agregado de estudos sobre o tema, mais estudos são necessários para corrigir limitações da literatura atual – em especial com um controle melhor quanto ao uso de antipsicóticos, juntamente de melhor sistematização na escolha de radioligantes. Fatores que, isoladamente ou quando combinados, limitam de forma significativa a interpretação da natureza do comportamento das alterações serotoninérgicas na maior parte dessa literatura.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Serotonina; Neuromoduladores; Revisão Sistemática.

1.Introdução

A esquizofrenia pode ser conceitualmente definida como uma psicose crônica, frequentemente compreendida como um espectro de transtornos com manifestações clínicas semelhantes, que incluem alucinações, delírios, anedonia, empobrecimento emocional e prejuízo social (Silva, 2006; American Psychiatric Association, 2023). Apresenta prevalência aproximada de 1% no Brasil, semelhante à observada globalmente, com incidência anual estimada entre 1 e 7 casos por 10.000 habitantes, sendo ligeiramente mais frequente em homens (Soares et al., 2024; Gadelha et al., 2025). Trata-se de uma condição de natureza multifatorial, na qual fatores genéticos, alterações de neurodesenvolvimento, uso de substâncias psicoativas e determinantes sociais, como pobreza e vulnerabilidade, desempenham papel relevante tanto no desenvolvimento quanto no curso da doença (Araújo et al., 2024; Gadelha et al., 2025).

Do ponto de vista fisiopatológico da doença, destaca-se a hipótese dopaminérgica, associada a um aumento da atividade dopaminérgica estriatal e redução em regiões pré-frontais, alterações que contribuem para sintomas positivos e negativos característicos (Araripe Neto; Bressan; Busatto Filho, 2007; Sonnenschein, 2020). Contudo, avanços recentes ampliaram essa compreensão, evidenciando a participação de outros sistemas neurotransmissores, especialmente a serotonina, que pode influenciar tanto o neurodesenvolvimento quanto a modulação de circuitos neurais envolvidos na esquizofrenia, reforçando a complexidade de sua base neurobiológica (Howes, 2022; Jiménez-Trejo et al., 2024).

A serotonina é um neurotransmissor amplamente distribuído no organismo, exercendo papel fundamental no sistema nervoso central, onde regula funções como humor, cognição, memória, sono e percepção (Conde; Fang; Xu, 2023). Durante o neurodesenvolvimento, participa de processos essenciais como migração neuronal, formação sináptica e maturação neural, além de atuar na neuroplasticidade e neurogênese (Pourhamzeh, 2022). Considerando que alterações neurodesenvolvimentais são centrais na etiologia da esquizofrenia, a participação da serotonina nesses processos reforça sua relevância na gênese e progressão do transtorno (Cummings; Arias; Stahl, 2025).

Evidências atuais indicam que o sistema serotoninérgico também contribui para a modulação dos sintomas positivos e negativos, por meio de sua interação com outros sistemas neurotransmissores, especialmente o dopaminérgico, sendo que disfunções em sua sinalização podem predispor ou agravar manifestações clínicas (Reynolds, 2022;

Jiménez-Trejo et al., 2024). Historicamente, essa associação foi inicialmente sugerida pela capacidade de substâncias como o LSD, estruturalmente semelhante à serotonina, de induzir sintomas psicóticos, e posteriormente reforçada pela eficácia de antipsicóticos atípicos com antagonismo em receptores 5-HT₂, como a clozapina (De Gregorio et al., 2016; Moreira; Guimarães, 2007).

Além disso, estudos clínicos, de neuroimagem e análises post-mortem demonstram alterações na neurotransmissão serotoninérgica em pacientes com esquizofrenia, indicando uma interação complexa entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico na fisiopatologia da doença (Abi-Dargham, 2007). Por fim, há evidências de que a disfunção serotoninérgica também pode estar associada a alterações estruturais cerebrais, como atrofia e perda de substância branca, possivelmente relacionadas ao estresse crônico e à hiperatividade desse sistema ao longo do curso da doença (Andreone et al., 2007; Eggers, 2013).

No entanto, apesar de múltiplas associações disponíveis na literatura convergirem para uma alteração do sistema serotoninérgico e a esquizofrenia, esse tipo de dado é frequentemente associado a determinados tipos de receptores, 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}. Existem outros tipos de receptores, com atribuições e funções diferentes (Charnay e Legger, 2010), que também necessitam de avaliação e organização de maneira rigorosa e sistemática. A última revisão sistemática feita no tópico (Selvaraj, et al. 2014), analisou estudos que avaliam densidade de receptores 5-HT em pacientes com esquizofrenia quando comparados a grupos controles. Esse tipo de estudo é particularmente importante, pois a análise da densidade de receptores juntamente da característica do radioligante nos permite ter uma ideia do comportamento funcional da serotonina no cérebro do paciente. Porém, esse estudo já possui mais de 10 anos e limita-se somente a receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}. Nesse contexto, essa revisão buscou entender se os achados mais recentes confirmam ou contradizem as conclusões anteriores, além de verificar se existem mudanças metodológicas, experimentais ou de entendimento por parte dos estudos da última década.

Motivado pela dispersão desses achados, que após a revisão mencionada não foram novamente sistematizados e plenamente expandidos, mesmo com o avanço metodológico crescente na área., essa revisão objetiva revisar e reunir informações sobre a densidade dos receptores 5-HT, através de métodos de imagem molecular, visando identificar padrões consistentes da densidade e comportamento do receptor, contribuindo assim, para o melhor entendimento da fisiopatologia da condição.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, que foi elaborada conforme os princípios metodológicos descritos por Gough, Oliver, Thomas (2012), Cooper (1982) e o Handbook Cochrane para revisões sistemáticas (Higgins et al., 2019). O protocolo para esta revisão foi registrado previamente na plataforma Open Science Framework (<https://archive.org/details/osf-registrations-p4evx-v1>).

Os elementos da questão de estudo foram organizados de acordo com a população, que inclui indivíduos diagnosticados com esquizofrenia, o desfecho de interesse, que diz respeito a alterações em receptores de serotonina, e a comparação, que focou no contraste entre pacientes e grupos controle saudáveis.

A busca dos artigos foi realizada nas através do PubMed, Embase e Web of Science (Core Collection), buscando por artigos de 2013 até setembro de 2025. As linhas de busca usadas em cada plataforma estão resumidas na Tabela 1. A estratégia de busca foi elaborada com base no artigo base (Selvaraj, et al. 2014), juntamente do refino pela adição dos termos mesh pesquisados no tesouro da plataforma do PubMed.

Tabela 1. Linhas de busca usadas em cada base de dados.

PubMed	("Serotonin"[Mesh] OR 5-HT* OR Serotonin* OR 5-Hydroxytryptamine OR "5 Hydroxytryptamine" OR Enteramine OR Hippophaine OR Hydroxytryptamine) AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR Schizo*) AND ("Autopsy"[Mesh] OR Post-mortem OR Postmortem OR autopsy OR necropsy OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR PET OR PET-CT OR SPECT OR SPET OR Positron OR "Emission tomography")
Web of Science	(5-HT* OR Serotonin* OR 5-Hydroxytryptamine OR "5 Hydroxytryptamine" OR Enteramine OR Hippophaine OR Hydroxytryptamine) AND (Schizo*) AND (Post-mortem OR Postmortem OR autopsy OR necropsy OR PET OR PET-CT OR SPECT OR SPET OR Positron OR "Emission tomography")

EMBASE	('serotonin'/exp OR '5-ht*' OR 'serotonin*' OR '5-hydroxytryptamine' OR '5 hydroxytryptamine' OR 'enteramine' OR 'hippophaine' OR 'hydroxytryptamine') AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizo*') AND ('autopsy'/exp OR 'post-mortem' OR 'postmortem' OR 'autopsy' OR 'necropsy' OR 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'pet' OR 'pet-ct' OR 'spect' OR 'spet' OR 'positron' OR 'emission tomography')
--------	---

A seleção dos artigos foi realizada na plataforma Rayyan (Ouzzani et al., 2016) em duas etapas, sempre de maneira independente por dois revisores (A.G.C e A.J.F.L). Na primeira etapa foram avaliados títulos e resumos. Na segunda, avaliaram-se textos completos. Em casos de discordância entre os dois revisores na primeira etapa, os artigos foram automaticamente aprovados para a segunda etapa. As discordâncias na segunda etapa foram analisadas por um terceiro revisor.

Os critérios de inclusão usados foram os seguintes:

- (1) Estudos observacionais originais.
- (2) Analisam pacientes diagnosticados com esquizofrenia ou algum subtipo clínico da doença, em vida ou post-mortem.
- (3) Analisam receptores 5-HT por métodos de imagem, PET e PET-CT, autorradiografia ou histologia, comparados a um grupo controle.

Os critérios de exclusão são correspondentes aos de inclusão, sendo:

- (7) Não ser estudo observacional original
- (8) Não reportar dados específicos de pacientes com esquizofrenia
- (9) Não realizar comparação com um grupo controle saudável

Quaisquer estudos que não corresponderam aos critérios de inclusão ou se encaixarem nos critérios de exclusão, são automaticamente removidos da análise final

Os estudos incluídos foram submetidos à avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta de Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies, desenvolvida pelo Joanna Briggs Institute (JBI), de acordo com Moola et al. (2020). Os dados de cada artigo

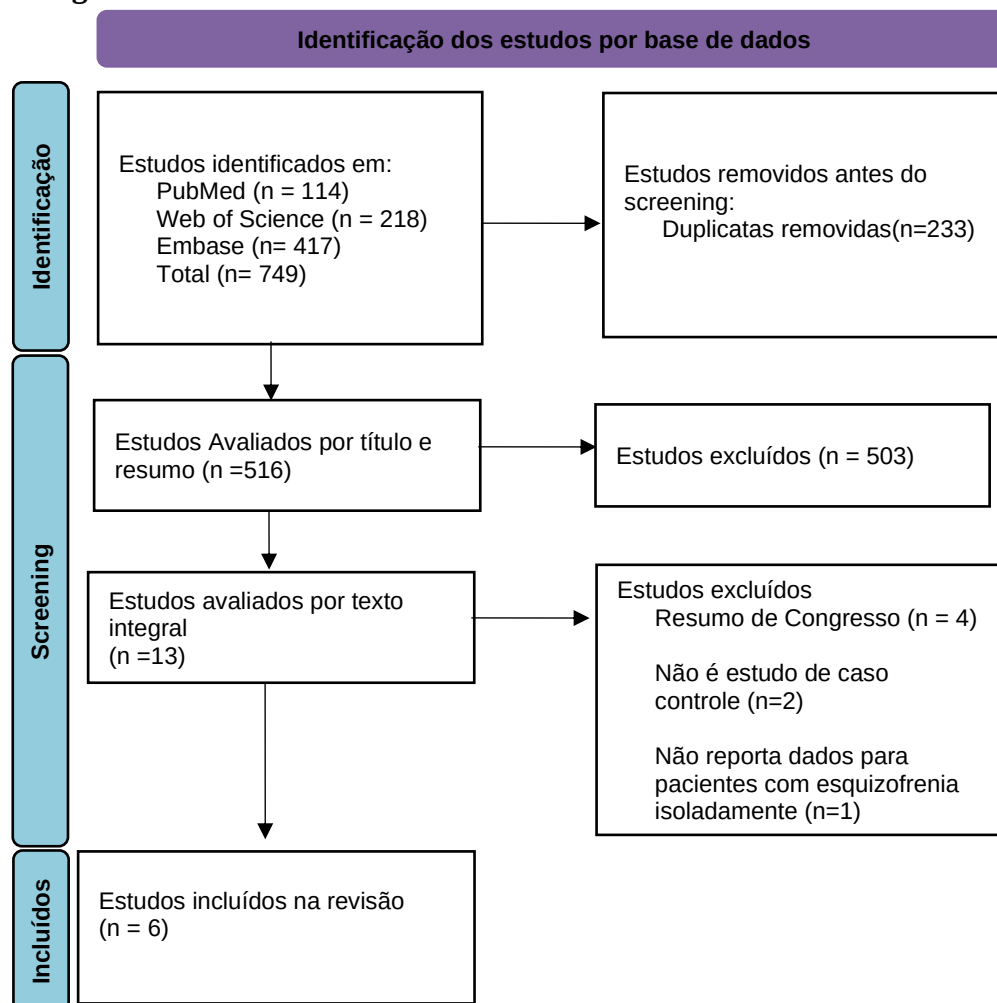
foram extraídos por um formulário personalizado, para a compilação e análise dos resultados. O formulário, assim como ferramentas de análise de viés podem ser encontrados nos Apêndices A e B.

Todos os dados dos estudos foram compilados em planilha eletrônica, mantendo a organização das planilhas de resultados da revisão anterior (Selvaraj et al., 2014), para fins de comparação. Foi realizada uma síntese narrativa dos resultados, com foco nos novos artigos encontrados na presente revisão e na sua consistência com a literatura anterior, levando em conta a heterogeneidade dos estudos e os resultados da avaliação de risco de viés.

3.Resultados

As buscas retornaram 516 artigos que eram potencialmente relevantes, destes, um total de 6 foram selecionados (ver Figura 1), e seus dados organizados em planilha eletrônica (ver Tabela 2 e para mais informações ver Apêndice C - Material suplementar).

Figura 1. Processo de Análise dos Estudos.



3.1 Características dos Estudos Incluídos

A área do cérebro mais analisada pelos estudos foi a região de córtex frontal, que foi analisada por todos os estudos. Em especial o córtex pré frontal, que foi enfoque específico de 3 dos artigos (Muguruza et al., 2013; Diez-Alarcia et al., 2021; García-Bea et al., 2019), e uma subdivisão, córtex cingulado anterior, sendo enfoque de mais um (Veldman et al., 2017). O córtex frontal como um todo também foi analisado em um estudo (Rasmussen et al., 2016), enquanto o último estudo aborda 8 áreas diferentes, incluindo regiões do lobo frontal e núcleos da base (Radhakrishnan et al., 2019). Os estudos analisam, em maioria, receptores 5-HT_{2A}. Dos 6 estudos selecionados, 5 abordam esse receptor (Muguruza et al., 2013; Diez-Alarcia et al., 2021; García-Bea et al., 2019, Radhakrishnan et al., 2019, Rasmussen et al., 2016), outro aborda 5-HT_{1B} (Veldman et al., 2017) e um estudo analisa além de 5-HT_{2A} também o receptor 5-HT₆ (Radhakrishnan et al., 2019).

Em relação aos radioligantes, Veldman et al. (2017) utilizou [3H]AZ10419369, um radioligante agonista parcial específico para 5-HT_{1B}, Radhakrishnan et al. (2019), que aborda receptores 5-HT_{2A} e 5-HT₆ utilizou [11C]GSK215083, um radioligante antagonista que abrange os dois tipos de receptores juntamente.

Dentre os 4 estudos restantes, 2 utilizaram 18F-altanserin (Diez-Alarcia et al., 2021; Rasmussen et al., 2016) e os outros 2 utilizaram [3H]ketanserin (Muguruza et al., 2013; García-Bea et al., 2019), ambos específicos para 5-HT_{2A}, sendo altanserin um agonista inverso e ketanserin um antagonista. O estudo de Diez-Alarcia et al. (2021) deve ser destacado pois utilizou 3 ligantes no total, o já mencionado [18F]altanserin, além de [3H]LSD e [3H]MDL100907, objetivando fazer uma análise mais robusta de comportamento dos receptores, através do uso de um agonista inverso, agonista parcial e um antagonista de receptores de serotonina, como discutido mais adiante.

A partir disso, os resultados da análise dos receptores serão descritos separadamente por subtipo analisado.

3.2 Receptor 5-HT_{1B}

Veldman et al. (2017) analisou a distribuição de receptores 5-HT_{1B} na região do córtex cingulado anterior cerebral, utilizando-se de um agonista parcial e amostras

cerebrais post-mortem de pacientes com esquizofrenia. Ao todo foram avaliados 13 pacientes controle e 13 amostras de pacientes com esquizofrenia, todos em tratamento com antipsicótico.

Foi observado um aumento discreto de capacidade de ligação máxima do radioligante no grupo com esquizofrenia, quando comparado ao grupo controle (177(158-184) pmol/g versus 169 (161-184) pmol/g), diferença que não foi estatisticamente significativa, representando ausência de diferenças na densidade de receptores entre os grupos.

3.3. Receptor 5-HT₆/5-HT_{2A}

Radhakrishnan et al. (2019) fez uma análise conjunta, com radioligante [¹¹C] GSK215083, um antagonista que tem afinidade por 5-HT₆ e 5-HT_{2A}, em pacientes vivos. Foi analisado o potencial de ligação do radioligante quando em uso de olanzapina, aripiprazol, quetiapina e risperidona, além de uma separação por área cerebral. Foi analisado isoladamente por antipsicótico, o núcleo ventral estriado, putamen, caudado, estriado e lobo frontal.

O estudo avaliou 9 pacientes com esquizofrenia comparando-os com 9 controles. Em todas as regiões de interesse analisadas houve redução potencial de ligação no grupo com esquizofrenia, mas com magnitude variável entre regiões e em função do tipo de antipsicótico utilizado.

3.4. Receptor 5-HT_{2A}

Rasmussen et al. (2016) analisou a distribuição de receptores 5-HT_{2A} na região do córtex frontal, utilizando-se do radioligante agonista inverso 18F-altanserin, em pacientes vivos. Foram avaliados 2 pares de gêmeos monozigóticos, discordantes entre si para esquizofrenia. Foi observado um potencial de ligação de 2.54 (1.14) com amplitude de 0.91-3.59 no grupo com esquizofrenia, quando comparado a 3.59 (1.13) com amplitude de 2.28-4.63 no grupo saudável. Apesar da baixa amostragem, o potencial de ligação é consistentemente menor (33%) no grupo com esquizofrenia.

Diez-Alarcia et al. (2021) realizou a análise com 18F-altanserin, [³H] LSD e [³H] MDL100907, só que sua observação foi feita na área do córtex pré-frontal, e com uma amostragem maior, 20 pacientes controle e 20 amostras cerebrais post-mortem de

pacientes com esquizofrenia. Quanto em relação ao 18F-altanserin, que é um agonista inverso da serotonina, foi observado uma capacidade de ligação máxima de 352 ± 15 fmol/mg no grupo com esquizofrenia, contra 410 ± 17 fmol/mg no grupo controle, havendo diminuição da capacidade máxima de ligação observada nos pacientes com esquizofrenia. Com radioligante [3H] MDL100907, que é um antagonista da serotonina, foi encontrado uma capacidade de ligação máxima de 324 ± 23 fmol/mg no grupo com esquizofrenia e 335 ± 16 fmol/mg no grupo controle, uma alteração tida como não significativa estatisticamente. Ao utilizar [3H] LSD, que é um radioligante agonista, observou-se 765 ± 47 fmol/mg entre os esquizofrênicos e 640 ± 23 fmol/mg no grupo controle, o que mostra um aumento de capacidade máxima de ligação observado no grupo com esquizofrenia.

Muguruza et al. (2013) realizou a sua análise com [3H] ketanserin, também observando o córtex pré-frontal, com um grupo experimental de 45 controles e 45 amostras post-mortem de pacientes com esquizofrenia, sendo o grupo com esquizofrenia separado por uso ou não de antipsicótico, N=29 e N=16, respectivamente.

Foi observado no grupo com esquizofrenia e sem uso de antipsicóticos uma capacidade máxima de ligação de $128 \pm 11\%$ quando comparado ao controle que foi expresso como 100%, um valor considerado aumentado em relação ao controle.

No grupo de esquizofrenia com uso de antipsicóticos foi encontrado um valor de $92 \pm 12\%$, novamente contra 100% no grupo controle, esse valor foi descrito como não significante estatisticamente.

García-Bea et al. (2019), analisa o córtex pré-frontal e separa grupos por uso ou não de antipsicótico, tendo 27 controles e 27 amostras post-mortem de pacientes com esquizofrenia, sendo 18 com ausência do tratamento e 9 com uso de antipsicóticos. Essa análise observou que a expressão do gene que codifica os receptores não apresenta alterações significativas entre os grupos, no entanto, particularmente em pacientes tratados, apresenta redução significativa de expressão, $60 \pm 9\%$ em relação aos controles. Além disso, foi constatada uma hiperssensibilidade da proteína G nos pacientes com esquizofrenia, há um aumento de cerca de 6% em relação aos controles. Isso conclui que pode haver uma diminuição na população geral dos receptores ou uma alteração conformacional deles e que o tratamento possui uma tendência de normalização ou

infrarregulação dos receptores.

Tabela 2.

Autoria	Critério Diagnóstico	Presença de Tratamento	Autópsia ou In vivo	Suicídio?	Método de Análise de Receptor	Marcador Radioativo	Subtipo de Receptor	Região de Interesse	Amostra	Resultados
Veldman et al.	Não reportado	Sim	Post mortem	Sim (4 de 13)	Autorradiografia	[3H]AZ10419369	5-HT1B	Córtex Cingulado Anterior	N grupo experimental: 13 N grupo controle: 13	Ausência de diferença significativa no grupo com esquizofrenia
Rasmussen et al	PANSS	Sim	In vivo	Não se aplica	PET scan	18F-altanserin	5-HT2A	Córtex Frontal	N grupo experimental: 4 N grupo controle: 4	Redução de BP no grupo com esquizofrenia
Radhakrishnan et al	Não reportado	Sim	In vivo	Não se aplica	PET scan	[11C] GSK215083	5HT6 e 5HT2A	Amígdala, cerebelo, núcleo caudado, hipocampo, núcleo putamen, globo pálido, núcleo estriado ventral e lobo frontal	N grupo experimental: 9 N grupo controle: 9	Redução de BP no grupo com esquizofrenia
Muguruza et al.	DSM III, IV	Sim	Post mortem	Sim (37 de 45)	Ensaio de radioligantes	[3H] ketanserin	5HT2A	Córtex Pré-Frontal	N grupo experimental: N=29 (sem antipsicóticos) e N=16 (com antipsicóticos) N grupo controle: N=45	Ausência de diferença significativa no grupo com esquizofrenia; Porém, BMax aumentado em subgrupo Livre de antipsicóticos

Diez-Alarcia et al	DSM IV	Sim	Post mortem	Sim (17 de 20)	PET scan	[18F]altanserin, [3H]LSD, [3H]MDL100907	5HT2A	Córtex Pré-Frontal	N grupo experimental: 20 N grupo controle: 20	Antagonista: Ausência de diferença significativa no grupo com esquizofrenia Agonista Inverso: Redução de BMax no grupo com esquizofrenia Agonista Parcial: Aumento de BMax no grupo com esquizofrenia
García-Bea et al	Não reportado	Sim	Post mortem	Sim (21 de 27)	Imunohistoquímica	[3H] ketanserin	5HT2A	Córtex Pré-Frontal	N grupo experimental: N= 18 (sem antipsicóticos) N= 9 (com antipsicóticos) N grupo controle: N=27	Redução de expressão no gene do receptor no subgrupo tratado com antipsicóticos

4. Discussão

Os achados reportados na literatura são heterogêneos, variam desde ausência de diferença significativa, diminuição do potencial de ligação a até um potencial variável conforme o uso ou não de antipsicóticos. Uma síntese dessa literatura exige uma interpretação cuidadosa na qual a interpretação dos potenciais de ligação de cada radioligante é de particular importância, como será discutido a seguir.

4.1. Radioligantes

A literatura atual é heterogênea quanto a às métricas usadas para descrever a densidade de receptores, reportando medidas como Bmax, BP e specific binding. Bmax reflete a concentração total de sítio de ligações disponíveis para ligação pelo radioligante, enquanto binding potencial (BP) é entendido como a disponibilidade dos receptores ao radioligante, onde um valor alto indica muitos receptores disponíveis e alta afinidade do ligante. E specific binding é a fração do radioligante que se ligou exclusivamente ao receptor alvo (Innis et al., 2007).

Além das diferentes interpretações para cada métrica, nenhuma dessas métricas é capaz de refletir, isoladamente, o comportamento do sistema serotoninérgico no cérebro. Para tanto, é necessário levar em conta a natureza do radioligante utilizado – algo que também é fonte de heterogeneidade na literatura. A natureza do radioligante é de extrema importância uma vez que um aumento de potencial de ligação possui um significado funcional diferente em um antagonista e um agonista, por exemplo.

Desta forma, antes de analisarmos os resultados reportados na literatura, iremos discutir como se dá a interpretação das métricas usadas de acordo com cada radioligante utilizado, de modo a esclarecer o seu significado prático em termos do comportamento do sistema serotoninérgico.

4.2. [18F] Altanserin

O [18F] Altanserin é um agonista inverso da serotonina, seletivo de 5-HT_{2A} (Azpiazu et al., 2025). Ele se liga e estabiliza o receptor em uma conformação inativa (Ali; 2024). Logo, o BP desse radioligante reflete a concentração de receptores inativos (Innis et al., 2007). Dessa forma, um potencial de ligação (BP) ou Bmax alto, para o altanserin, pode significar dois cenários, de acordo com a teoria farmacológica de

ocupação (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018): hipoatividade na secreção de serotonina ou suprarregulação da densidade de receptores.

No caso de hipoatividade, como os níveis de serotonina estão baixos, não existe competição para o radioligante, então há muitos receptores na conformação inativa disponíveis, resultando em alto BP/Bmax. O segundo cenário refletiria uma maior fabricação de receptores, o que, mesmo com serotonina normal, resultaria em uma disponibilidade maior de receptores em conformação inativa, gerando novamente alto BP/Bmax..

4.3. [3H] Ketanserin e [3H] MDL100907 e [11C] GSK215083

Os três radioligantes discutidos nesta seção são antagonistas (Azpiazu et al., 2025; Diez-Alarcia et al., 2021; Radhakrishnan et al., 2019), [3H] Ketanserin e [3H] MDL100907 são seletivos de 5-HT_{2A} e [11C] GSK215083 seletivo de 5-HT₆ e 5-HT_{2A} simultaneamente. Antagonismo, nesse sentido, significa que não fazem distinção de receptores em conformações ativas ou inativas, ligando-se a ambas (Ali; 2024). Logo, ao calcular o BP/Bmax para esse tipo de radioligante, valores altos indicariam alta densidade total de receptores, independente de seu estado funcional.

Desta forma, o uso desses radioligantes para comparar pacientes com esquizofrenia a controles, em situações de um controle bem feito e sem interferências, poderia nos dar uma ideia se existe algum tipo de remodelamento ou adaptação do sistema serotoninérgico em termos de densidade total de receptores (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018).

Importante destacar a competitividade do radioligante com serotonina, o que pode gerar uma confusão em interpretação de resultados, sendo por vezes difícil distinguir alterações por liberação de serotonina endógena ou por quantidade de receptores. Essas informações podem ser melhor contextualizadas a partir do desenho do estudo e da magnitude dessas variações quando comparadas a níveis basais endógenos.

4.4. [3H]AZ10419369 e [3H] LSD

Esses radioligantes comportam-se como agonistas parciais, um de receptores 5-HT_{1B}, [3H]AZ10419369, (Maier et al., 2009) e outro de 5-HT_{2A}, [3H] LSD, (Diez-Alarcia et al., 2021). Radioligantes agonistas tem uma alta afinidade para receptores em

estado ativo e competem com o neurotransmissor por eles, nos dando uma imagem funcional, que refletem uma responsividade sináptica e ativação do sistema na neurotransmissão (Colom; Vidal; Zimmer, 2019). Nesse contexto, agonistas parciais são particularmente úteis para checar se a maquinaria celular se encontra funcional e sensível ao neurotransmissor (Paterson et al., 2013).

Um BP alto significaria um estado de alta afinidade dos receptores, assim como um BP baixo pode nos revelar uma queda funcional do sistema, ou uma ativação aguda dele, que expulsaria o radioligante competitivamente (Paterson et al., 2013).

4.5. Entendendo os resultados

Vamos começar pelo estudo de Diez-Alarcia et al. (2021), que analisou receptores 5-HT_{2A} usando, as 3 classes de radioligantes, o que nos permite realizar uma análise integrada do significado dos achados, facilitando a interpretação do restante.

Ao utilizar um radioligante antagonista, Diez-Alarcia et al não observaram diferenças no B_{max} entre pacientes e controles. Ou seja, o radioligante que se ligaria a receptores em qualquer conformação, e com isso mediria a densidade total de receptores, permaneceu sem diferenças quando comparou-se os grupos. Isso nos diz que, em questão de número geral de receptores, não possuímos diferenças entre indivíduos saudáveis e com esquizofrenia.

Já no caso do agonista parcial, observou-se um aumento no B_{max} no grupo com esquizofrenia. O radioligante nesse caso se liga a receptores em conformação ativa, indicando que temos uma maior proporção de receptores em conformação ativa em indivíduos esquizofrênicos.

Por último, ao usar o agonista inverso, os autores observaram uma redução no B_{max} em pacientes quando comparados com o controle. Esse radioligante se liga ao estado inativo, uma queda de seu B_{max} reflete uma menor quantidade de receptores em conformação inativa no grupo com esquizofrenia. Esse radioligante se liga ao estado inativo do receptor e uma queda de seu B_{max} reflete uma menor quantidade de receptores em conformação inativa no grupo com esquizofrenia. É importante notar que esse resultado está em conformidade com o resultado do agonista parcial, ambos indicando um comportamento de uma modulação voltada para aumento da conformação ativa dos

receptores.

Em suma, os resultados desse estudo nos dizem que o número total dos receptores não diferiu de forma significativa entre os grupos, mas há uma maior ocorrência da conformação ativa dos receptores em pacientes com esquizofrenia quando comparados com o grupo controle. Farmacologicamente isso sugere um estado de hipoatividade do neurotransmissor e uma suprarregulação da conformação ativa dos receptores (possivelmente em resposta à hipoatividade em si).

Como o restante dos estudos utiliza somente um radioligante por vez, falaremos dos resultados obtidos com cada classe isoladamente.

Dos estudos que utilizaram de antagonistas (Muguruza et al., 2013; García-Bea et al., 2019, Radhakrishnan et al., 2019), 1 apresentou redução de BP no grupo com esquizofrenia ao analisar conjuntamente 5-HT₆ e 5-HT_{2A} (Radhakrishnan et al., 2019) e 2 (García-Bea et al., 2019, Muguruza et al., 2013) apresentaram ausência de diferença entre os grupos analisando 5-HT_{2A}, isso de maneira geral. Isso sugere uma ausência de diferenças reais em pacientes com esquizofrenia, ou uma redução no número de receptores nessa população, contrariando as observações de Diez-Alarcia et al. (2021). É importante destacar que no contexto de Radhakrishnan et al (2019), todos os pacientes estavam em vigência de tratamento, e para os outros estudos, a maioria dos pacientes era livre do uso de antipsicóticos, o que pode ter causado a diferença observada entre os resultados desses estudos.

Além disso, nos estudos com uso de antagonistas que fizeram análises separando os pacientes por uso de antipsicótico (Muguruza et al., 2013; García-Bea et al., 2019), houve um padrão comum. Em indivíduos não tratados com antipsicóticos o B_{max} encontra-se aumentado, mas quando em vigência de tratamento foram observados valores próximos ao controle ou levemente reduzidos. Isso indica que os antipsicóticos afetam a regulação da neurotransmissão serotoninérgica, realizando um remodelamento muito próximo ao fisiológico nos indivíduos, gerando essa similaridade com o grupo controle.

Esses achados estão em conflito com os de Diez-Alarcia et al. (2021), que apresentaram ausência de diferenças no B_{max} de radioligantes antagonistas em ambos os grupos, com e sem tratamento. Porém, o aumento de B_{max} no grupo não tratado observado nos demais estudos, que indica um aumento quantitativo de receptores, ainda

seria consistente com a ideia, sugerida pelos dados de Diez-Alarcia et al, de um estado de hipoatividade serotoninérgica, o qual poderia gerar uma suprarregulação no número de receptores e não somente da conformação ativa.

A respeito do estudo com o agonista inverso (Rasmussen et al., 2016), foi encontrado uma redução do BP no grupo com esquizofrenia. Em conformidade com a análise de Diez-Alarcia et al. (2021), novamente foi observado uma diminuição de receptores em conformação inativa, ou seja, o sistema encontra-se em estado de suprarregulação na conformação ativa dos receptores.

Por último, no estudo com o agonista parcial (Veldman et al., 2017), houve um discreto aumento de Bmax, que foi julgado como diferença não significativa. No entanto, diferentemente dos demais estudos, este analisa receptores 5-HT1B, e não sabemos se esse receptor poderia variar de forma independente dos níveis de outros receptores serotoninérgicos.

Em suma, as alterações observadas na doença apontam para uma exaustão do neurotransmissor, que gera um estado de hiperssensibilidade dos receptores a ele. À essa alteração conformacional nos receptores soma-se uma possível alteração no número total de receptores, apesar de sua presença não ter sido reportada de forma consistente entre os diferentes estudos

4.6. A revisão anterior

Após analisar os achados mais recentes, é necessário compará-los com o que foi compilado na literatura anterior, verificando se estão em conformidade com os achados da última revisão sistemática, conduzida por Selvaraj et al. em 2014.

Analisando mais a fundo os resultados encontrados, observa-se que dos 30 estudos, 21 utilizavam antagonistas, 4 utilizavam agonistas inversos e 5, utilizavam agonistas parciais. Isso sugere que as conclusões da revisão anterior se basearam majoritariamente em estudos com antagonistas ou agonistas inversos, para os quais uma redução na capacidade de ligação máxima observada está parcialmente em concordância com os estudos mais recentes, onde também foi observada queda na Bmax dos agonistas inversos e resultados que variaram entre estabilidade ou queda dos antagonistas.

É importante destacar que a dinâmica do aumento de Bmax para antagonistas em

pacientes sem uso de antipsicóticos, foi uma situação presente também na literatura analisada por Selvaraj et al. A queda do potencial foi observada em 14 estudos e ausência de diferença foi observada em 12 estudos. A prevalência dos dois achados, queda de Bmax ou igualdade, é muito parecida, nos levando a entender que em média, assim como observado nos estudos que possuímos, a tendência geral é um achado de redução ou ausência de diferença no Bmax quando em uso de antagonistas.

Os estudos analisados por Selvaraj et al. (2014), em média encontraram um efeito considerável na redução de Bmax – valores em torno de 30% de redução, quando comparados ao controle foram comuns. Além disso, a redução dos valores foi relativamente consistente em regiões cerebrais específicas, como o córtex frontal. Isso sugere, que, a depender da região cerebral analisada, o remodelamento do sistema serotoninérgico pode ocorrer também através de alterações no número absoluto de receptores.

A revisão sistemática de Selvaraj et al realizou sua análise sem levar em conta a natureza dos radioligantes, combinando suas informações de maneira indiscriminada. No entanto, os autores também descrevem uma redução do Bmax, com tamanho de efeito considerável, em uma meta análise realizada na mesma revisão, 8 estudos focando em receptores 5-HT_{2A} usando o mesmo radioligante, o ketanserin. Os resultados após redução da heterogeneidade dos estudos se mantiveram, sugerindo de fato a redução do Bmax, ou seja, do número total de receptores.

Os resultados encontrados por Selvaraj et al. (2014) são relativamente consistentes com os encontrados mais recentemente, com uma proporção parecida de estudos com ausência de diferenças e queda no Bmax. No entanto, dentre os estudos revisados por Selvaraj et al que reportaram quedas de Bmax, a magnitude das quedas foi considerável, diferente da literatura atual. Além disso, vale ressaltar que elementos como o uso de antipsicóticos e idade não foram levados em consideração.

4.7. Limitações

Há limitações consideráveis quanto à interpretação dos achados que temos. O número de estudos incluídos nessa revisão – que abarca a literatura publicada desde 2014 – foi muito pequeno, o que parece refletir uma queda de interesse na área.

Tecnicamente, existem diversos problemas que podem ser um fator de confusão na condução e interpretações de novos estudos. A limitação de cada tipo de radioligante é um problema recorrente, e parece só ter sido levado em consideração por Diez-Alarcia et al. (2021), que realizou um estudo com os três tipos de radioligante para uma análise mais completa. Isso foi reconhecido como um fator de complexidade dentro do próprio estudo, e pode ser utilizado para explicar parte das inconsistências prévias na literatura.

Tais problemas eram ainda agravados por casos de caracterização errônea de um radioligante, gerando resultados e conclusões pautados em informação equivocada (Diez-Alarcia et al., 2019). Por exemplo, era comum em estudos anteriores que, alantersin fosse tratado como um antagonista, quando na verdade é um agonista inverso.

Além disso, radioligantes podem ter características diferentes a depender da área cerebral usada (Parker et al., 2012), que pode gerar informações conflitantes a respeito de um receptor. Um exemplo é o caso de Radhakrishnan et al. (2019), o radioligante utilizado para análise detecta dois tipos de receptores diferentes, a expressão desses receptores varia de uma região do cérebro para outra, de modo que seu potencial de ligação será afetado por receptores diferentes a depender da área do cérebro. Esse elemento dificulta a caracterização exata de qual receptor está sendo analisado.

O uso de antipsicóticos também é uma limitação, visto que parece contrabalancear as alterações que os receptores sofreriam na esquizofrenia (Diez-Alarcia et al., 2019). Isso pode ser um fator de confusão na análise e gera dificuldades para o design de estudos na área. Estudos separando grupos com uso ou não de antipsicóticos são necessários para uma melhor caracterização, mas ainda são minoria na literatura. Existe também uma caracterização deficitária relativa ao tempo de uso, qual antipsicótico usado e a descrição no momento de morte, elementos que podem alterar os resultados na análise.

Fatores que influenciam os receptores de serotonina também são limitações importantes, sobretudo no controle da amostra. Suicídio é uma causa comum de morte entre pacientes com esquizofrenia. Esse comportamento gera alterações no sistema serotoninérgico, principalmente em relação a densidade e sensibilidade dos receptores (Underwood et al., 2018; Diez-Alarcia et al., 2019), podendo dificultar a identificação de alterações relacionadas apenas à esquizofrenia. Da mesma forma, a idade, que tende a causar um decréscimo geral de densidade de receptores, independente da doença

(Hurlemann et al., 2008; Iseroff et al., 1990; Muguruza et al., 2013). Dessa forma, as amostras precisam ser bem caracterizadas e esses fatores precisam ser levados em consideração em estudos futuros.

5. Conclusão

Há alterações no sistema serotoninérgico, que apontam para uma hipoatividade serotoninérgica, que passa por uma modulação que pode gerar alterações em números absolutos ou de conformação de receptores. A natureza dessa hipoatividade está relacionada com a esquizofrenia, no entanto não pode ser categoricamente afirmada, além de ser dependente de vários fatores extrínsecos que dificultam conclusões confiáveis. No entanto, não está claro a ordem das alterações e o grau de influência dos demais fatores. Essa questão precisa ser abordada por mais estudos, visto que o número realizado mais recentemente é muito pequeno. Apesar dos resultados consistentes entre si, o número baixo e heterogêneo de estudos e as novas compreensões acerca dos radioligantes, são elementos limitantes para uma conclusão definitiva. Estudos adicionais, sobretudo com grupos de pacientes separados por tratamento, assim como uma melhor caracterização por radioligantes, ajudarão a determinar se a consistência dos achados se manterá.

Apêndice A – Tabela de Extração de Dados

IDENTIFICAÇÃO	
Pesquisador Responsável	
Data	
ASPECTOS QUALITATIVOS	
Autoria	
Data de Publicação	
Comparação	
Critério para Diagnóstico	
PANSS score	
Duração da Doença	
Presença de Tratamento Antipsicótico	
Autópsia ou In Vivo	
Suicídio como causa da morte	
Método de Análise de Receptor	
Marcador Radioativo	
Subtipo de Receptor Analisado	
Região de Interesse	

Região de Referência	
ASPECTOS QUANTITATIVOS	
N Grupo Experimental	
N Grupo Controle	
RESULTADOS QUANTITATIVOS	

Apêndice B – Ferramenta de análise de viés

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer _____

Date _____

Author _____ Year _____
Number _____

Record

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	☐	☐	☐	☐
2. Were cases and controls matched appropriately?	☐	☐	☐	☐
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	☐	☐	☐	☐
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
6. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	☐	☐	☐	☐
10. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal:

Include ☐

Exclude ☐

Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Apêndice C – Material Suplementar

Autoria	Critério Diagnóstico	PANSS SCORE	Duração da doença	Presença de Tratamento	Autópsia ou In vivo	Suicídio?	Método de Análise de Receptor	Marcador Radioativo	Subtipo de Receptor	Região de Interesse	Região de Referência	Amostra	Resultados
Veldman et al.	Não reportado	Não reportado	Média de 21.5 +- 12.2 anos	Sim ((Média da 42.2+-50.4 g, uso cumulativo ao longo da vida em equivalentes de flufenazina))	Post mortem	Sim (4 de 13)	Autorradiografia	[3H]AZ10419369	5-HT1B	Córtex Cingulado Anterior	Não reportado	N grupo experimental: 13 N grupo controle:13	Ausência de diferença significativa no grupo com esquizofrenia
Rasmussen et al	PANSS	68.5(13.3) esquizofrenia 39.2 (9.2) saudáveis	Não reportado	Sim	In vivo	Não se aplica	PET scan	18F-altanserina	5-HT2A	Córtex Frontal; Amígdala, cerebelo, núcleo caudado, hipocampo, núcleo putamen, globo pálido, núcleo estriado ventral e lobo frontal	Cerebelo	N grupo experimental: 4 N grupo controle: 4	Redução de BP no grupo com esquizofrenia
Radhakrishnan et al	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	In vivo	Não se aplica	PET scan	[11C] GSK215083	5HT6 e 5HT2A	núcleo putamen, globo pálido, núcleo estriado ventral e lobo frontal	Cerebelo	N grupo experimental: 9 N grupo controle: 9	Redução de BP no grupo com esquizofrenia

Muguruza et al.	DSM III, IV	Não reportado	Não reportado	Sim	Post mortem	Sim (37 de 45)	Ensaio de radioligantes	[3H] ketanserin	5HT2A	Córtex Pré-Frontal	Não se aplica	N grupo experimental: N=29 (sem antipsicóticos) e N=16 (com antipsicóticos) N grupo controle: N=45	Ausência de diferença significativa no grupo com esquizofrenia; Porém, BMax aumentado em subgrupo Livre de antipsicóticos
Diez-Alarcia et al	DSM IV	Não reportado	Não reportado	Sim (10 eram “Antipsychotic-free” no momento da morte Restante em vigência de tratamento (haloperidol, quetiapina, levomepromazina, clotiapina, olanzapina, clozapina, sulpirida) (Ambos checado por nível de antipsicóticos sanguíneo))	Post mortem	Sim (17 de 20)	PET scan	[18F]altanserin, [3H]LSD, [3H]MDL100907	5HT2A	Córtex Pré-Frontal	Não reportado	N grupo experimental: 20 N grupo controle: 20	Antagonista: Ausência de diferença significativa no grupo com esquizofrenia Agonista Inverso: Redução de BMax no grupo com esquizofrenia Agonista Parcial: Aumento de BMax no grupo com esquizofrenia

García-Bea et al	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Post mortem	Sim (21 de 27)	Imunohistoquímica	[3H] ketanserin	5HT2A	Córtex Pré-Frontal	Não se aplica	N grupo experimental: N= 18 (sem antipsicóticos) N= 9 (com antipsicóticos) N grupo controle: N=27	Redução de expressão no gene do receptor no subgrupo tratado com antipsicóticos
------------------	---------------	---------------	---------------	-----	-------------	----------------	-------------------	-----------------	-------	--------------------	---------------	---	---

Apêndice D – Tabela Resultados quantitativos

Autoria	Resultados Quantitativos
Veldman et al.	Ligação Específica do radioligante (pmol/g) Grupo com esquizofrenia: 177(158-184) Ligação Específica do radioligante (pmol/g) Grupo controle:169(161-184) Os autores alegam ausência de diferenças significativas
Rasmussen et al	Potencial de ligação do radioligante grupo esquizofrenia (média e desvio padrão):2.54 (1.14) range 0.91-3.59 Potencial de ligação do radioligante grupo controle (média e desvio padrão):3.59(1.13) range 2.28-4.63
Radhakrishnan et al	Ver apêndice E
Muguruza et al.	Densidade de 5HT2A em ketanserin specific binding (10nM) expresso em porcentagem A: Grupo sem antipsicóticos (n=29) e controle (n=29) Controle 100%, Esquizofrenia 128+-11% B: Grupo com antipsicóticos (n=16) e controle (n=16) Controle 100%, Esquizofrenia 92+-12% (aproximadamente) Amostra anotada como não significativa
Diez-Alarcia et al	Ver apêndice F
García-Bea et al	Ausência de diferença significativas no geral, mas redução de $60 \pm 9\%$ de expressão do gene codificador do receptor no subgrupo tratado, assim como aumento de hipersensibilidade de proteína G de cerca de 6% no grupo com esquizofrenia

Apêndice E – Resultados quantitativos Radhakrishnan et al.

		Ventral Est	Putamen	Caudado	Estriado	Frontal
Olanzapina	% difer (baixa) Scz x controle	−94.58	−78.14	−89.01	−85.82	−53.25
Olanzapina	% difer (pico) Scz x controle	−91.69	−81.24	−90.69	−87.23	−70.28
Aripiprazol	% difer (baixa) Scz x controle	−31.95	−20.93	−28.08	−26.53	−12.88
Aripiprazol	% difer (pico) Scz x controle	−30.64	−38.10	−36.16	−54.74	−41.33
Quetiapina	% difer (baixa) Scz x controle	−40.50	−33.99	−45.15	−39.69	−31.89
Quetiapina	% difer (pico) Scz x controle	−56.68	−45.43	−54.97	−51.91	−32.48
Risperidona	% difer (baixa) Scz x controle	−32.15	−34.31	−26.11	−30.58	−34.32
Risperidona	% difer (pico) Scz x controle	−21.90	−34.16	−14.03	−14.88	−24.65

Apêndice F – Resultados quantitativos Diez-Alarcia et al.

	Esquizofrenia		Controle	
	Bmax(fmol/mg)	Kd(nM)	Bmax(fmol/mg)	Kd(nM)
Altanserin	352+-15	0.32+-0.05	410+-17	0.32+-0.05
[3H]LSD	765+-47	1.5+-0.32	640+-23	0.73+-0.11
[3H]MDL100907	324+-23	0.29+-0.07	335+-16	0.28+-0.04

Referências

- Abi-Dargham, Anissa. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. In: Grau, Maria A.;García-Borrón, José C.;García-Gil, Luis M.; et al. (Ed.). Handbook of Behavioral Neuroscience. Amsterdam: Elsevier, 2007. v. 78, p. 133–164.
- Ali, Y. Inverse agonists in pharmacology: mechanisms, clinical applications and therapeutic potential. *J Pharma Reports*, v. 8, p. 223, 2024.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR: texto revisado. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- Andreone, N. et al. Cerebral atrophy and white matter disruption in chronic schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Heidelberg, v. 257, n. 1, p. 3–11, fev. 2007.
- Araripe Neto, Ary Gadelha de Alencar; Bressan, Rodrigo Affonseca; Busatto Filho, Geraldo. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Arquivos de Clínica e Psiquiatria (São Paulo)*, São Paulo, v. 34, supl. 2, 2007
- Araújo, Gabriel de Lima et al. Esquizofrenia: aspectos etiológicos e fatores de riscos associados. *Journal of Social Issues and Health Sciences (JSIHS)*, [S. l.], v. 1, n. 5, 2024.
- Brunton, Laurence L.; Hilal-Dandan, Randa; Knollmann, Björn C. (org.). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.
- Charnay, Y.; Léger, Lucienne. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 471–487, 2010.
- Colom, Marc; Vidal, Benjamin; Zimmer, Luc. Is there a role for GPCR agonist radiotracers in PET neuroimaging? *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 12, p. 255, 2019. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00255.
- Conde, Kristine; Fang, Shuzheng; Xu, Yong. Unraveling the serotonin saga: from discovery to weight regulation and beyond – a comprehensive scientific review. *Cell & Bioscience*, v. 13, art. 143, 7 ago. 2023.
- Cooper, H. M. Scientific guidelines for conducting integrative research reviews. *Review of Educational Research*, v. 52, n. 2, p. 291–302, 1982
- Cummings, Michael A.; Arias, Ai-Li W.; Stahl, Stephen M. What is the neurobiology of schizophrenia? *CNS Spectrums*, v. 30, n. 1, p. e13, 2025.
- De Gregorio, D.; Comai, S.; Posa, L.; Gobbi, G. d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 11, p. 1953, 23 nov. 2016.
- Diez-Alarcia, R. et al. Big data challenges targeting proteins in GPCR signaling pathways; combining PTML-ChEMBL models and [35S]GTPγS binding assays. *ACS Chem.*

Neurosci. 10,4476–4491 (2019)

Diez-Alarcia, Rebeca *et al.* Opposite alterations of 5-HT_{2A} receptor brain density in subjects with schizophrenia: relevance of radiotracers pharmacological profile. *Translational Psychiatry*, v. 11, art. 350, 2021.

Eggers, Arnold E. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical Hypotheses*, [S.l.], v. 80, n. 6, p. 791–794, jun. 2013.

Gadelha, A.; Ziebold, C.; Lorencetti, P. G.; Da Silva, N. R.; Faisal-Cury, A.; Rodrigues, D.; Correll, C. U.; Mari, J.; Margolis, R.; Massuda, R. The prevalence of Schizophrenia in Brazil: Social Vulnerability as a Key Consideration for Care and Policy. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, 11 nov. 2025

García-Bea, A., et al. (2019). Serotonin 5-HT_{2A} receptor expression and functionality in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia... *European Neuropsychopharmacology*, 29(12), 1453-1463.

Gough, D.; Oliver, S.; Thomas, J. (Ed.). *An introduction to systematic reviews*. London: SAGE, 2012.

Gross-Isseroff, R., Salama, D., Israeli, M. & Biegon, A. Autoradiographic analysis of age-dependent changes in serotonin 5-HT₂ receptors of the human brain postmortem. *Brain Res.* 519,223–227 (1990).

Higgins, J. P. T. et al. (ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2. ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019

Howes, Oliver D.; Shatalina, Ekaterina. Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance. *Biological Psychiatry*, [S.l.], v. 92, n. 6, p. 501–513, 2022.

Hurlemann, R. et al. 5-HT_{2A} receptor density is decreased in the at-risk mental state. *Psychopharmacology* 195,579–590 (2008).

Innis, Robert B. *et al.* Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, v. 27, n. 9, p. 1533–1539, 2007.

Jiménez-Trejo, Francisco; Jiménez-García, Katia Lorena; Canul-Medina, Gustavo. Serotonin and schizophrenia: what influences what? *Frontiers in Psychiatry*, [S.l.], v. 15, artigo 1451248, 2024.

Muguruza, C. et al. Dysregulated 5-HT(2A) receptor binding in postmortem frontal cortex of schizophrenic subjects. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 852–864 (2013).

Maier, Donna L. *et al.* [N-methyl-³H₃]AZ10419369 binding to the 5-HT_{1B} receptor: in vitro characterization and in vivo receptor occupancy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 330, n. 1, p. 342–351, 2009.

Miranda-Azpiazu, Patricia et al. Distinctive patterns of G protein coupling induced by

the structurally similar 5-HT_{2A} receptor ligands ketanserin and altanserin in human prefrontal cortex. *Molecular Pharmacology*, v. 107, n. 11, p. 100075, 2025.

Moola, S.; Munn, Z.; Tufanaru, C.; Aromataris, E.; Sears, K.; Sfetcu, R.; Currie, M.; Qureshi, R.; Mattis, P.; Lisy, K.; Mu, P.-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris, E.; Munn, Z. (ed.). *JBIManual for Evidence Synthesis*. Adelaide: JBI, 2020.

Moreira, Fabrício A.; Guimarães, Francisco S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. *Medicina (Ribeirão Preto)*, [S.l.], v. 40, n. 1, p. 63–71, 2007.

Ouzzani, Mourad; Hammady, Hossam; Fedorowicz, Zbys; Elmagarmid, Ahmed. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 210, 2016.

Parker, C. A. *et al.* Radiosynthesis and characterization of ¹¹C-GSK215083 as a PET radioligand for the 5-HT₆ receptor. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 53, n. 2, p. 295–303, 2012.

Paterson, Louise M. *et al.* 5-HT radioligands for human brain imaging with PET and SPECT. *Medicinal Research Reviews*, v. 33, n. 1, p. 54–111, 2013.

Pourhamzeh, Mahsa; Ghasemi Moravej, Fahimeh; Arabi, Mehrnoosh; et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, [S.l.], v. 42, p. 1671–1692, 2022.

Radhakrishnan, R. *et al.* (2020). In vivo 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor availability in antipsychotic treated schizophrenia patients vs. unmedicated healthy humans measured with [¹¹C]GSK215083 PET. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 295, 111007.

Rasmussen, Hans *et al.* Low frontal serotonin 2A receptor binding is a state marker for schizophrenia? *European Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 7, p. 1248-1250, jul. 2016.

Reynolds, Gavin P. The neurochemical pathology of schizophrenia: post-mortem studies from dopamine to parvalbumin. *Journal of Neural Transmission*, [S.l.], v. 129, n. 5–6, p. 643–647, 2022

Selvaraj, S., Arnone, D., Cappai, A., & Howes, O. (2014). Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 45, 233–245.

Silva, Regina Cláudia Barbosa da. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP*, [S.l.], v. 17, n. 4, p. 263–285, 2006.

Soares, Isadora Veras Araújo *et al.* Aspectos clínicos e epidemiológicos da esquizofrenia: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S.l.], v. 6, n. 5, p. 2448–2461, 2024.

Sonnenschein, Susan F.; Gomes, Felipe V.; Grace, Anthony A. Dysregulation of midbrain dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 11, art. 613, 2020.

Underwood, M. D. et al. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity. *Transl. Psychiatry* 8, 279, 2018.

Veldman, E. R. et al. Distribution and levels of 5-HT_{1B} receptors in anterior cingulate cortex of patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, v. 27, n. 4, p. 377-388, 2017. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.02.011.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização do presente projeto proporcionou uma vasto aprendizado nas áreas de psiquiatria, farmacologia e radiologia, ressaltando a importância que a cooperação entre as áreas possui para pleno entendimento de uma condição, e como a ausência de domínio em uma área gera dificuldades instrumentais importantes. Além disso, reforça a importância das revisões sistemáticas de literatura como uma ferramenta de grande valor para o aprendizado da prática científica e para seu exercício na prática profissional.

Somado a isso, destaca-se a impacto que as atividades desenvolvidas durante as disciplinas de trabalho de curso possuem para influenciar uma prática clínica, sempre, baseada em evidência. Reiterando o papel que o profissional de saúde possui como representante e agente ativo no exercício da ciência, que pautará as ações tomadas em prol do bem estar da população.