

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

RITELE HERNANDEZ DA SILVA

**SINTOMAS DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE PROTEÍNA C REATIVA NA
COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

CRICIÚMA, JULHO DE 2022

RITELE HERNANDEZ DA SILVA

**SINTOMAS DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE PROTEÍNA C REATIVA NA
COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. João Luciano de Quevedo

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Gislane Zilli Réus

CRICIÚMA, JULHO DE 2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

S586s Silva, Ritele Hernandez da.

Sintomas depressivos e níveis de proteína C reativa na Covid-19 : um estudo transversal / Ritele Hernandez da Silva. - 2022.

76 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2022.

Orientação: João Luciano de Quevedo.

Coorientação: Gislaine Zilli Réus.

1. Transtorno depressivo maior. 2. Estresse.
3. Proteína C-Reativa. 4. Inflamação. 5. COVID-19 - Efeitos colaterais. I. Título.

CDD. 22. ed. 616.8527

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
– UNESC
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA -
PROACAD DIRETORIA DE
PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e
Doutorado) Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE –
Portaria Nº 609 de 14.03.2019

ATA DA 151ª DEFESA DE TESE

Ata da Defesa Pública da Tese de Doutorado de Ritele Hernandez da Silva. No dia 29 (vinte e nove) do mês de julho do ano de dois mil e vinte e dois às 09h, reuniram-se via ferramenta digital *Google Meet* os membros da Banca Examinadora, composta pelos (as) senhores (as) professores (as): **Dra. Alexandra Ioppi Zugno** (Membro Relator – UNESC), **Dra. Fabricia Cardoso Petronilho** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Karen Jansen** (Membro externo – UCPel) e **Dra. Manuella Pinto Kaster** (Membro Externo – UFSC), e designados pelo Colegiado de Coordenação, a fim de arguirm a tese de Doutorado de **Ritele Hernandez da Silva**, subordinada ao título: “**SINTOMAS DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE PROTEÍNA C REATIVA NA COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL**”. Aberta a sessão pelo Presidente da mesma, coube a candidata, de forma regimental, expor o tema de sua tese, findo o que, dentro do tempo regulamentar, foi questionada pelos membros da Banca Examinadora e, em seguida, procedeu às explicações que se faziam necessárias. Após esse procedimento, a Banca Examinadora reuniu-se individualmente, para avaliação final do candidato. Retornando à sessão, o Presidente, lendo o Termo de Apresentação de Tese, declarou **Ritele Hernandez da Silva Aprovada**.

**ALTERAÇÕES SUGERIDAS PELA BANCA
EXAMINADORA:**



Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

Prof. Dr. EMILIO LUIZ STRECK (Presidente do Colegiado de Coordenação)



Prof. Dr. João Luciano de Quevedo (Orientador)

Gislaine Zilli Réus

Profa. Dra. Gislaine Zilli Réus (Coorientadora)

BANCA EXAMINADORA:

Alexandra Zugno

Profa. Dra. ALEXANDRA IOPPI ZUGNO (Membro Relator - UNESC)

Fabricia Cardoso Petronilho

Profa. Dra. FABRICIA CARDOSO PETRONILHO (Membro Interno – UNESC)

Karen Jansen

Profa. Dra. KAREN JANSEN (Membro Externo – UCPel)

Manuella Pinto Kaster

Profa. Dra. MANUELLA PINTO KASTER (Membro Externo – UFSC)

CANDIDATA:

Ritele Hernandez da Silva

RITELE HERNANDEZ DA SILVA



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE –
UNESC PRÓ-REITORIA ACADÊMICA - PROACAD
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de

14.03.2019

PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Tese de **DOCTORADO** apresentada pela candidata **RITELE HERNANDEZ DA SILVA**, sob o título “**SINTOMAS DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE PROTEÍNA C REATIVA NA COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL**” do Curso de

Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e arguido a candidata, os membros são de parecer pela “**APROVAÇÃO**” da Tese.

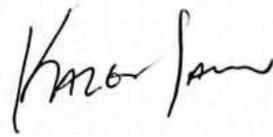
Criciúma, SC, 29 de julho de 2022.

Alexandra Zugno

Profa. Dra. ALEXANDRA IOPPI ZUGNO
Membro Relator – UNESC

Fabricia Cardoso Petronilho

Profa. Dra. FABRICIA CARDOSO PETRONILHO
Membro Interno – UNESC



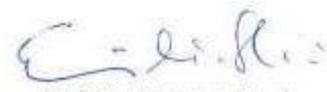
Profa. Dra. KAREN JANSEN
Membro Externo – UCPel



Profa. Dra. MANUELLA PINTO KASTER
Membro Externo – UFSC



Prof. Dr. João Luciano de Quevedo
Orientador



Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

Prof. Dr. Emilio Streck
Coordenador PPGCS

FOLHA INFORMATIVA

A Tese foi elaborada seguindo o estilo Vancouver com adaptações descritas na Resolução n. 7/2015 do Colegiado e será apresentada no formato tradicional.

Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Psiquiatria Translacional, pertencente ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) e no Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Psicopatologia do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Para meus amores Leandro, Gabriela e Henrique

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer imensamente à minha família! Razão de tudo!

Agradeço meu orientador Prof. Dr. João Luciano de Quevedo pelas oportunidades, apoio e confiança de sempre! A minha querida co-orientadora Prof^a. Dr^a. Gislaine Zilli Réus, cuja linda trajetória me inspira diariamente!

Aos meus colegas de laboratório, ao longo desses anos, meu muito obrigada pela parceria e aprendizados!

Agradeço aos professores e funcionários do PPGCS!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Esse trabalho representa o esforço e dedicação de muitos! E faz parte de um grande projeto, do qual me sinto muito honrada em participar!

RESUMO

Embora muitos estudos tenham indicado uma possível relação entre a covid-19 e o desenvolvimento de alterações neuropsiquiátricas, a associação direta da infecção por covid-19 com transtornos psiquiátricos, como a depressão não foi amplamente detalhada na literatura. A neuroinflamação causada pela infecção ou até mesmo diretamente pelo vírus causador da covid-19 podem ser fatores associados ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar níveis de estresse, sintomas depressivos e níveis da proteína C reativa (PCR) na covid-19, coletados de quatro a seis semanas após diagnóstico. Para isso foi realizado um estudo transversal que incluiu uma amostra pareada de indivíduos adultos com covid-19 (n=114) ou sem (controles; n=236). Utilizou-se a *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus) para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos. A gravidade dos sintomas depressivos foi avaliada por meio da Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D). O nível de estresse foi avaliado por um inventário de sintomas de estresse adaptado do Checklist-90-R. Amostras de sangue foram usadas para avaliar os níveis de PCR. Os achados do presente estudo mostraram maior gravidade do quadro depressivo ($p=0,034$) e maiores níveis de estresse ($p=0,020$) em indivíduos com covid-19 quando comparados aos controles. A gravidade dos sintomas depressivos ($p=0,005$) foi mais marcante em indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 do que os assintomáticos ou que apresentaram sintomas leves. Foi encontrada uma correlação positiva entre estresse e depressão em indivíduos com ou sem covid-19 ($p<0,001$). Indivíduos com covid-19 apresentaram níveis de PCR aumentados em comparação aos controles ($p=0,014$), e esse aumento nos níveis de PCR foi ainda mais pronunciado em indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 em comparação com indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves ($p=0,013$). Houve uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade da depressão e os níveis de estresse em indivíduos com covid-19. Em conclusão, indivíduos com infecção por covid-19 apresentaram maior gravidade dos sintomas psicológicos, o que pode impactar no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos no futuro. Estudos longitudinais são necessários para compreender as trajetórias clínicas desses indivíduos.

Palavras-chave: Estresse; transtorno depressivo maior; inflamação; proteína C-reativa; covid-19.

ABSTRACT

Although many studies have indicated a possible relationship between COVID-19 and the development of neuropsychiatric disorders, the direct association of COVID-19 infection with psychiatric disorders such as depression has not been extensively detailed in the literature. This study investigates stress, depression, and C-reactive protein (PCR) levels in COVID-19. This cross-sectional study included a matched sample of adult individuals with COVID-19 (n=114) or without (controls; n=236). We used Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus) for the diagnosis of psychiatric disorders. The severity of depressive symptoms were assessed using the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). The stress level was evaluated by an inventory of stress symptoms adapted from Checklist-90-R. Blood samples were used to assess PCR levels, collected four to six weeks after diagnosis. Results: Findings showed greater severity of depressive ($p=0.034$) and higher levels of stress ($p=0.020$) in individuals with COVID-19 when compared to controls. The severity of depressive ($p=0.005$) symptoms was more remarkable in individuals with moderate/severe COVID-19 symptoms than asymptomatic or presented mild symptoms. We found a positive correlation between stress, depression in individuals with or without COVID-19 ($p<0.001$). Individuals with COVID-19 had increased PCR levels as compared to controls ($p=0.014$), and this increased levels of PCR were even more pronounced in individuals with moderate/severe COVID-19 symptoms as compared to individuals that were asymptomatic or presenting mild symptoms ($p=0.013$). There was a positive correlation between PCR levels and severity depression and levels of stress in individuals with COVID-19. Individuals with COVID-19 infection showed greater severity of psychological symptoms, which may impact the development of psychiatric disorders in the future. Longitudinal studies are needed to understand the clinical trajectories of these individuals.

Keywords: Stress; major depressive disorder; inflammation; C-reactive protein; COVID-19.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	5-Hidroxitriptamina
ACTH	Adrenocorticotrofina
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
AR	Artrite Reumatoide
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BDNF	Fator Neurotrófico-Derivado Do Cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
CCA	Córtex Cingulado Anterior
CD8+	Linfócitos T Citotóxicos
CPF	Córtex Pré-Frontal
CoV	Coronavírus
DA	Dopamina
DI	Doenças Inflamatórias
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
E	Envelope
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina
EM	Esclerose Múltipla
EUA	Estados Unidos da América
HAM-D	Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IDO	Indoleamina 2,3-Dioxigenase
IL	Interleucina
IL-1Ra	Antagonista do Receptor da Interleucina-1
iMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
ISRND	Inibidor Seletivo da Receptação de Noradrenalina e Dopamina
ISRS	Inibidor Seletivo da Receptação de Serotonina

ISRSN	Inibidor Seletivo da Receptação de Serotonina e Noradrenalina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
M	Membrana
MAO	Monoaminaoxidase
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MINI-Plus	MINI <i>International Neuropsychiatric Interview</i>
mTOR	Proteína Alvo da Rapamicina em Mamíferos
NE	Noradrenalina
NK	Células Natural <i>Killer</i>
NF-κB	Fator Nuclear Kappa
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
S	Spike
SARA	Síndrome Da Angústia Respiratória Aguda
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SCL-90-R	Inventário de Sintomas Checklist-90-R
SNC	Sistema Nervoso Central
TB	Transtorno Bipolar
TC	Tempestade de Citocinas
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TLR4	Receptor <i>Toll-like 4</i>
TMPRSS2	Serina Protease Transmembranar
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TrkB	Receptores Tropomiosina Cinase B
TSPO	Proteína de Translocação
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

FOLHA INFORMATIVA	8
AGRADECIMENTOS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1 INTRODUÇÃO	9
1.1 HISTÓRICO E ASPECTOS GERAIS DA COVID-19	9
1.2 PROCESSO NEUROINFLAMATÓRIO NA COVID-19	12
1.3 ESTRESSE	14
1.4 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	15
1.5 PCR ULTRASSENSÍVEL	19
1.6 RELAÇÃO COVID-19 E TDM	21
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	26
4.2 RECRUTAMENTO	26
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5 RESULTADOS	30
5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	30
5.2 PRESENÇA DE DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO EM INDIVÍDUOS COM COVID-19	31
5.3 PRESENÇA DE DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO DE ACORDO COM A GRAVIDADE DOS SINTOMAS DA COVID-19	31
5.4 GRAVIDADE DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE ESTRESSE EM INDIVÍDUOS COM COVID-19	32
5.5 GRAVIDADE DOS SINTOMAS PSICOLÓGICOS E NÍVEIS DE ESTRESSE DE ACORDO COM A GRAVIDADE DOS SINTOMAS DA COVID-19	32
5.6 COVID-19, NÍVEIS DE PCR E CONDIÇÕES PSIQUIÁTRICAS ATUAIS	33
5.7 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESTRESSE E SINTOMAS DEPRESSIVOS	34
5.8 CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE PCR, A GRAVIDADE DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE ESTRESSE	35

5.9 CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE PCR E NÍVEIS DE ESTRESSE	36
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO E ASPECTOS GERAIS DA COVID-19

Ao longo da história muitas adversidades demonstraram impacto negativo para a saúde da humanidade. Dentre eles, é possível ressaltar a pandemia da gripe espanhola, que ocorreu entre os anos de 1918 e 1919, e foi ocasionada por uma variante do vírus de Influenza. Na época alguns indivíduos apresentaram quadros assintomáticos a leves, mas um grande percentual desenvolvia formas graves da doença e óbitos (Morens e Fauci, 2007). Além do impacto físico, as repercussões desses eventos na saúde mental foram relatadas na literatura. Estudos anteriores documentaram os efeitos de surtos infecciosos e ordens de quarentena subsequentes, relatando vários sintomas psiquiátricos, dentre eles quadros depressivos, além de estresse pós-traumático e psicológico (Hawryluck et al., 2004; Lau et al., 2005).

Ao longo do tempo, foram identificados dois tipos de coronavírus, relacionados a quadros epidêmicos. Em 2002 e 2003, o coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) causou uma epidemia de doenças respiratórias na China. Já o coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foi encontrado nessa região em 2012, sendo os sintomas típicos febre, tosse, dificuldade respiratória (Park et al., 2020). Nessa doença, a pneumonia é comum, mas pode não estar presente, e sintomas gastrintestinais, incluindo diarreia, também têm sido relatados, sendo a letalidade documentada de aproximadamente 36% (Zhang et al., 2020). Ambos os coronavírus são patógenos zoonóticos que podem causar doenças respiratórias graves em humanos, que podem progredir para a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (Liya et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Mais recentemente, em 11 de março de 2020, a doença de um novo coronavírus, denominado vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), foi declarada como uma pandemia global, sendo necessário determinações de distanciamento físico e quarentena para mitigar sua rápida transmissão. A doença foi denominada covid-19, sendo a sintomatologia variada, transitando entre quadros assintomáticos e sintomas leves, até quadros graves e óbito. Em um estudo realizado por Han et al. (2020) foi demonstrado que 94% dos pacientes infectados manifestaram

febre baixa, seguida de uma frequência de 60% de tosse seca e fadiga, que foi observada em 39% das infecções (Han et al., 2020). Porém, a apresentação clínica da covid-19 não se restringiu ao trato respiratório, evidenciando uma série de sintomas sistêmicos, com alterações na resposta imune, comprometimento neurológico, psiquiátrico entre outros (Liu et al., 2021).

O SARS-CoV-2 pode ser transmitido em grande parte por contato, de forma direta ou indireta. As partículas virais podem ser transmitidas através de gotículas infectadas por inalação. A contaminação pode ocorrer também por transmissão aérea, onde as partículas virais podem ficar suspensas no ar e, eventualmente, serem inaladas (Duval et al., 2022). Além disso, ainda que raras, outras formas de transmissão como fecal-oral, sanguínea, mãe-bebê e animal-humano foram descritas e seguem sendo estudadas (Hossain et al., 2020; Jeganathan e Paul 2022).

Os coronavírus são uma classe de vírus de RNA que podem causar infecções respiratórias e intestinais em animais e humanos. O SARS-CoV, MERS-CoV e o novo coronavírus (SARS-CoV-2 [2019-nCoV]) pertencem à família *Coronaviridae* e ao gênero *Betacoronavirus* (Liya et al., 2020). O nome de coronavírus (CoV) está relacionado a superfície externa do vírus, semelhante a uma coroa (Zhang e Liu, 2020).

Os coronavírus são partículas simétricas icosaédricas envelopadas, com aproximadamente 80 a 220 nm de diâmetro, contendo um genoma de RNA de sentido positivo não segmentado, de fita simples, de cerca de 26 a 32 KB de tamanho (Chan et al., 2020; Helmy et al., 2020). Nos coronavírus, o RNA genômico está associado a múltiplas cópias de nucleoproteína, formando um nucleocapsídeo helicoidal. Revestido por um envelope formado por uma bicamada lipídica, na qual estão ancoradas as glicoproteínas de espícula, *spike* (S), membrana (M) e envelope (E) (Helmy et al., 2020; Darmarajan et al., 2022). As glicoproteínas S dos coronavírus formam espículas na superfície do vírus (Helmy et al., 2020). Um dos principais receptores humanos disponíveis para as proteínas S do SARS-CoV-2 são os da enzima conversora de angiotensina (ECA2). Esses receptores são mais comumente encontrados no trato respiratório inferior, tornando o sistema pulmonar um local primário de infecção pelo vírus (Zhang et al., 2020; Zhou et al., 2020). Porém, os ECA2 são amplamente expressos nas células epiteliais das vias aéreas superiores, inferiores e no parênquima pulmonar, bem como em outros tipos de células e tecidos, como o tronco cerebral, endotélio vascular, células renais e trato gastrointestinal

(Camacho et al., 2021). De fato, foi comprovado o comprometimento de vários outros órgãos e sistemas, como o cardiovascular e cerebral (Jin et al., 2020; Camacho et al., 2021).

O SARS-CoV-2 utiliza o ECA2 como receptor de entrada (Hoffmann et al., 2020). Além disso, a entrada do vírus na célula é facilitada pela enzima serina protease transmembranar (TMPRSS2) (Hoffmann et al., 2020). A TMPRSS2 é expressa principalmente no tecido conjuntival, bem como no epitélio da córnea, propondo que as células da superfície ocular possam atuar como a porta de entrada do SARS-CoV-2 ou um reservatório para transmissão de contato próximo (Ishak et al., 2022; Rokni et al., 2022).

Após a ligação ao receptor de superfície celular da ECA2 pela glicoproteína S, o vírus entra no citoplasma da célula, onde libera o genoma de RNA e se replica, resultando na formação de novas partículas virais. Então, a célula se desintegra e o vírus, SARS-CoV-2, liberado pode invadir outras células (Yi et al., 2020) (Darmarajan et al., 2022).

À medida que o sistema imunológico reconhece os antígenos virais, as células apresentadoras de antígenos os exibem às células natural *killer* (NK) e linfócitos T citotóxicos (CD8+). Essa apresentação ativa tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, causando a produção de grandes quantidades de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (Paul and Lal, 2007). Mas em alguns casos, seja por defeito genético ou adquirido no sistema imunológico, tanto as células NK quanto as CD8+ são incapazes de eliminar as células infectadas, desencadeando e prolongando a reação imune. Portanto, as citocinas pró-inflamatórias são continuamente estimuladas, sem serem capazes de bloquear o processo, causando um aumento repentino de interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18), interleucina-33 (IL-33) e o fator de necrose tumoral (TNF), levando a chamada tempestade de citocinas (TC) (Soy et al., 2020).

A TC é um grupo de alterações que envolve uma reação exagerada do sistema imunológico, disfunção orgânica, instabilidade hemodinâmica e até morte. Foi relatado que os pacientes com covid-19 têm um nível significativamente alto de citocinas em seu plasma, especialmente os pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). De fato, um estudo conduzido por Huang et al. (2020) identificou a presença importante de IL-6 em pacientes de UTI em comparação com pacientes positivos para covid-19 que não necessitaram de UTI (Huang et al., 2020). A

expressão de monócitos e macrófagos está aumentada em pacientes com covid-19, o que pode explicar níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1, IL-8 e do TNF- α (Hasanvand, 2022). Um estudo publicado em 2019, comparou dados de pacientes com infecção grave e não grave, diagnosticados com covid-19, admitidos em um hospital chinês (10 de janeiro a 12 de fevereiro de 2020). Na amostra de 452 pacientes, 286 foram diagnosticados com infecção grave. Foi observado que 44,0% dos pacientes tinham pelo menos 1 distúrbio de base, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus (DM) ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os autores identificaram um percentual maior de HAS e outras doenças cardiovasculares nos casos graves em comparação aos casos leves. Além disso, a maioria dos pacientes considerados graves apresentou linfopenia (diminuição de linfócitos), comparados aos que apresentaram sintomatologia leve. Níveis séricos mais elevados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 foram encontrados em pacientes com covid-19 grave em comparação com indivíduos com a forma leve da doença (Qin et al., 2020). Demonstrando assim capacidade de comprometimento sistêmico da covid-19, indicando que suas consequências, ultrapassam os sintomas pulmonares.

1.2 PROCESSO NEUROINFLAMATÓRIO NA COVID-19

Complicações neurológicas e psiquiátricas agudas relacionadas a covid-19, foram relatadas na literatura, em variadas faixas etárias (Varatharaj et al., 2020), além de sequelas neurológicas e cognitivas (He et al., 2022). De fato, os sintomas clínicos comuns da covid-19 incluem além dos problemas respiratórios, cefaleia, disfunção olfativa e de paladar, delirium, acidente vascular encefálico (AVE) e encefalites (Camacho et al., 2021), indicando o acometimento neuronal na doença.

Duas rotas potenciais podem ser propostas para disseminação transneuronal: através dos nervos olfativos e disseminação hematogênica após cruzar a barreira hematoencefálica (BHE) (Achar e Ghosh 2020; Guo et al., 2022). As proteínas virais do SARS-CoV-2, através do receptor ECA2 nas células endoteliais microvasculares do cérebro humano (CEMCH), podem induzir inflamação endotelial e alterar a integridade da BHE, o que pode facilitar a neuroinvasão do SARS-CoV-2 (Reynolds e Mahajan, 2021). Essa invasão pode ocorrer por interações direta com os receptores ECA2 ou por endocitose não específica, ocasionando processos

neuroinflamatórios (Reynolds e Mahajan, 2021). A expressão elevada de ECA2 em células endoteliais cerebrais sugere que o SARS-CoV-2 possa ter uma capacidade neuroinvasiva maior do que outros vírus (Choe et al., 2022).

O vírus entra no cérebro infectando as células epiteliais da barreira sangue-líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou as células endoteliais da BHE, ou através das células inflamatórias decorrentes da TC como “cavalos de tróia” para obter acesso ao SNC, onde o vírus é transferido intracelularmente e é ocultado pelas células imunes do hospedeiro (Lima et al., 2020). Um estudo demonstrou a neuroinvasão pelo SARS-CoV-2, evidenciando a presença do vírus nas células endoteliais neurais e capilares do tecido do lobo frontal de um paciente infectado com SARS-CoV2 (Paniz-Mondolfi et al., 2020).

Após a invasão neuronal, as células microgliais são recrutadas. Essas desempenham ações imunes cerebrais semelhantes a macrófagos no sistema nervoso central (SNC). Tendo funções-chave na manutenção da homeostase cerebral e na rápida resposta à lesão e inflamação (Block et al., 2007; Jeong Gi et al., 2022). Quando a micróglia responde a estímulos imunológicos, ela é ativada e se transforma de uma morfologia ramificada em amebóide, liberando IL-1 β , IL-6 e TNF- α (Matschke et al., 2020). De fato, em cérebros de indivíduos com covid-19, observou-se microgliose e acúmulo de células imunes, indicando o envolvimento microglial (Matschke et al., 2020). Além disso, as células microgliais expressam receptores do SARS-CoV-2, como ECA2 e TMPRSS2 (Hoffmann et al., 2020; Singh et al., 2020; Guo et al., 2022).

Em relação a via neuronal ou axonal, acredita-se que os vírus neurotrópicos, como o SARS-CoV-2, infectem primeiro as terminações nervosas e depois migrem para o cérebro através de vias neuronais. O trato olfatório (bulbo olfatório e nervos olfatórios) fornece um canal importante para o SARS-CoV-2, geralmente nos estágios iniciais da doença (Choe et al., 2022).

O fator nuclear kappa B (NF- κ B) atua como um fator de transcrição primário que regula várias sinalizações celulares, como a ativação da resposta imune inata à infecção, e está relacionado a condições inflamatórias crônicas, infecções virais, síndrome do choque séptico e falência de múltiplos órgãos (Muhammad et al., 2019). Vários estudos sugeriram que em condições neurodegenerativas, há uma ativação de NF- κ B, que pode facilitar ainda mais as cascatas neuroinflamatórias, ativando as citocinas e quimiocinas (Kong et al., 2020; Choe et al., 2022). E na covid-19, através

da ativação da via do NF-KB, ocorre a TC, com liberação importante de fatores inflamatórios como citocinas e quimiocinas, TNF- α , interferon-gama (IFN- γ), IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-18, sendo correlacionada a gravidade dos sintomas (Zhang et al., 2020).

Estudos comprovaram o envolvimento e impacto neuronal na covid-19. Um estudo transversal em UTIs do Reino Unido, em abril de 2020, incluiu 125 pacientes, dos quais 77 (62%) tiveram um evento cerebrovascular, 74% isquêmico, 12% hemorragia intracerebral e 1 % de vasculite, enquanto 39 (31%) apresentaram o estado mental alterado (incluindo sintomas depressivos), sendo a segunda apresentação mais comum (Varatharaj et al., 2020). Outro estudo, realizado em Wuhan, China, com 214 pacientes diagnosticados com covid-19, identificou que 126 pacientes (58,9%) foram classificados como tendo infecção não grave e 88 pacientes (41,1%) com infecção grave de acordo com seu estado respiratório. No geral, 78 pacientes (36,4%) apresentaram manifestações neurológicas. Comparados com pacientes com infecção não grave, os pacientes com infecção grave eram mais velhos, apresentavam mais comorbidades, especialmente HAS, além de evidenciarem menos sintomas típicos de covid-19, como febre e tosse. Pacientes com infecção mais grave apresentaram manifestações neurológicas, como doenças cerebrovasculares agudas, alterações de consciência e músculo esqueléticas (Mao et al., 2020). Outro estudo robusto que avaliou sintomas persistentes da covid-19 em adultos com idade igual ou superior a 65 anos, publicado em 2021, evidenciou um risco aumentado para insuficiência respiratória, demência e fadiga pós viral, após a infecção aguda por SARS-CoV-2 (Cohen et al., 2022). Embora a fisiopatologia da covid-19 não seja amplamente conhecida é possível perceber seu impacto negativo a nível de SNC e por consequência nos transtornos psiquiátricos.

1.3 ESTRESSE

O estresse nocivo à saúde mental é descrito como resultado da avaliação do ambiente por parte do indivíduo, que percebe o contexto como excedente aos seus recursos pessoais, gerando sobrecargas (Saccaro et al., 2021). Além disso, situações de estresse prolongado podem impactar negativamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), com sobrecarga de corticosteroides e assim aumentar a suscetibilidade a contrair infecções virais (Grolli et al., 2021). A pandemia da covid-19 evidencia um extenso número de estressores potenciais que podem causar danos à

saúde mental (Grolli et al., 2021). De fato, um estudo publicado em 2020, que contou com 56.679 participantes em todas as 34 regiões da China, identificou que 27,9% dos participantes apresentaram sintomas depressivos, 31,6% sintomas ansiosos, 29,2% insônia e 24,4% sintomas de estresse agudo durante o surto. Fatores independentemente associados a resultados negativos de saúde mental incluíram ter confirmado ou suspeita de covid-19, ter um parente confirmado ou suspeito para doença, ter riscos de exposição ocupacional, morar na província de Hubei, passar por quarentena e tempo prolongado para retorno ao trabalho (Shi et al., 2020).

Fatores como tédio, quadros infecciosos, frustração, falta de informação e perdas financeiras parecem aumentar o risco de problemas de saúde mental na população em geral (Kshirsagar et al., 2021). Um estudo publicado em 2021, sobre dados brasileiros indicou que na população estudada 70,3% dos adultos apresentam sintomas depressivos e 67,2% apresentam sintomas de ansiedade. Mulheres e adultos mais jovens apresentaram maior probabilidade de apresentar esses sintomas, ainda que com uma amostra pequena e a possibilidade de viés em função do estudo ter sido realizado de forma on line (Zhang et al., 2021). Esses dados da literatura reforçam a ideia de que a experiência negativa com doenças infecciosas e vivências traumáticas em massa afetam negativamente o psiquismo da sociedade (Aslan e Pekince, 2021).

1.4 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Dados da organização mundial da saúde (OMS) indicam que o transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno mental frequente, sendo comum em todo o mundo. Estima-se que mais de 280 milhões de pessoas são acometidas. O que representa em torno de 3,8% da população mundial, correspondendo a 5,0% dos adultos e 5,7% com mais de 60 anos. Sendo a principal causa de incapacidade em todo o mundo e contribuindo de forma importante para a carga global de doenças. Em casos extremos o TDM pode levar ao suicídio. Em torno de 700 mil pessoas morrem por atos auto lesivos a cada ano - sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos (WHO, 2021).

Uma metanálise publicada em 2018 identificou que a prevalência geral do TDM entre adultos, combinando os dados de 1 milhão de participantes de 30 países de 1994 a 2014, seja de 12,9%, sendo ao longo do ano de 7,2% e ao longo da vida

de 10,8% (Lim et al., 2018). Nos Estados Unidos, um estudo publicado em 2019 identificou que 18,5% dos adultos (com 18 anos ou mais) relataram sintomas depressivos (2,8% da população estudada apresentou sintomas graves de depressão, 4,2% sintomas moderados e 11,5% sintomas leves nas últimas 2 semanas), sendo 15% homens e 21,8% mulheres. Estas foram mais propensas do que os homens a apresentar sintomas leves, moderados ou graves de depressão (Villarroel e Terlizzi 2020; Zare, Meyerson et al., 2022).

As diferenças de gênero parecem ser explicadas por vulnerabilidades biológicas (genes, hormônios), afetivas (temperamento) e cognitivas (características negativas, associadas a pessimismo e ruminações) (Hyde e Mezulis, 2020). De fato, uma revisão sistemática indicou que o abuso físico e sexual na infância e ou adolescência são fatores de risco para depressão e ansiedade na vida adulta e esse efeito pode ser maior para as mulheres (Gallo et al., 2018).

Para que seja realizado o diagnóstico do TDM é necessário que sejam preenchidos critérios pré-estabelecidos. O transtorno pode ser definido por um conjunto diversificado de sintomas e sinais, que vão desde humor deprimido e sentimentos de inutilidade até problemas de apetite e fadiga, sendo que os sintomas representam uma modificação em relação ao funcionamento prévio do indivíduo (DSM-5, 2014). Pelo menos um dos sintomas é humor deprimido ou anedonia (perda de interesse ou prazer), somado a outros sintomas como: alterações do peso, sono, desânimo, ideias de morte, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, capacidade diminuída de concentração ou raciocínio em variadas apresentações (DSM-5, 2014). De fato, Fried e Nesse (2015) identificaram numa metanálise a possibilidade de 227 perfis diferentes de apresentação dos quadros depressivos, considerando os nove critérios diagnósticos do DSM-5 (Fried e Nesse, 2015).

O tratamento do TDM pode ser psicoterápico ou medicamentoso, dependendo da gravidade do caso, esse último baseado na hipótese monoaminérgica, que foi formulada por volta de 1960 com base na eficácia de medicamentos com ação antidepressiva. Ela sugere deficiência ou desequilíbrio nos neurotransmissores, dopamina (DA), serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE) como a causa do TDM (Belmaker e Agam, 2008). Os tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), antidepressivos clássicos, surgiram no final dos anos 60. Outros como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e inibidores da

recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), surgiram no final dos anos 80. Embora o tratamento com antidepressivos seja seguro e efetivo, estima-se que mais de um terço dos indivíduos que sofrem de TDM sejam resistentes ao tratamento, situação conhecida como transtorno depressivo resistente ao tratamento (TDR) (Fekadu et al., 2018). Neste contexto, se faz necessário ampliar o conhecimento sobre as vias envolvidas com a neurobiologia do TDM, para dessa forma auxiliar na busca de novos modelos de tratamento.

A fisiopatologia do TDM ainda não foi totalmente compreendida. Combinações de múltiplos fatores genéticos parecem estar envolvidos, pois um único gene normalmente não induz a expressão dos sintomas do TDM (Shadrina et al., 2018). De fato, numa metanálise publicada em 2019, em que os autores avaliaram uma amostra de 1.306.354 indivíduos (414.055 casos com depressão e 892.299 controles), foram identificadas 102 variantes independentes, 269 genes e 15 conjuntos de genes associados à depressão, incluindo genes e vias gênicas associadas à estrutura sináptica e neurotransmissão (Howard et al., 2019). Além disso, vários fatores não genéticos, tais como, o estresse, trauma afetivo e infecções virais aumentam a complexidade da patogênese do transtorno (Lima-Ojeda et al., 2018; Li et al., 2021). O processo inflamatório e suas repercussões também têm sido relacionados à fisiopatologia do TDM.

Indivíduos portadores de DM e fibromialgia, as quais são doenças inflamatórias crônicas, têm uma maior probabilidade de apresentar sintomas depressivos, o que sugere que o TDM apresente um componente inflamatório (Pfau et al., 2018; Cakmak et al., 2022). Evidências indicam que a ativação de vias imuno-inflamatórias pode contribuir para o desenvolvimento TDM, em pelo menos um subconjunto de pacientes (Miller e Raison, 2016). De fato, um estudo com uma amostra de indivíduos portadores de TDM grave, identificou que a ativação microglial significativa, em regiões cerebrais relacionadas à depressão, como o córtex pré-frontal (CPF) e o córtex cingulado anterior (CCA) apresentou correlação positiva com a gravidade do episódio depressivo (Setiawan et al., 2015).

O receptor *toll-like 4* (TLR4) é expresso em uma variedade de células, incluindo macrófagos, neurônios e células gliais, tendo papéis regulatórios na resposta adrenal ao estresse e a estímulos inflamatórios, inclusive a nível de SNC (Kashima e Grueter 2017; Afridi e Suk, 2021). A ativação do receptor TLR4 parece estar relacionada à fisiopatologia do TDM associada ao estresse. De fato, um estudo com

roedores submetidos ao modelo de estresse crônico, evidenciou que a inibição da expressão de TLR4, e consequentemente diminuição da ativação da via do NF- κ B induzida por estresse, ocasionou a atenuação de citocinas pró-inflamatórias tanto no hipocampo quanto no CPF dos animais (Kashima e Grueter, 2017). Outro estudo com camundongos submetidos a modelo de estresse crônico e tratados com baicalina, um composto que apresenta propriedade anti-inflamatória, associada ao receptor TLR4, evidenciou uma redução no comportamento do tipo depressivo induzido, diminuiu os níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no hipocampo, além de diminuir significativamente a expressão de TLR4 nesses animais (Guo et al., 2019). Além disso, as células microgliais são as principais células de defesa cerebral, mantendo-se em constante atenção a possíveis insultos. Uma vez ativadas, atuam na liberação de citocinas/quimiocinas e fagocitose de restos celulares, correspondendo a um complexo mecanismo de defesa multicelular (Becher et al., 2017). Fatores ambientais ou estressores podem ativar o sistema imune e estar envolvidos com prejuízos no comportamento e na função neural (Réus et al., 2015). A microglia e os astrócitos são células gliais do SNC. Microglia são células mielóides que se originam de precursores do saco vitelino e colonizam o cérebro muito cedo durante a vida embrionária. Podem modular as respostas imunológicas e desempenhar um papel fundamental na manutenção das funções homeostáticas cerebrais, tanto durante o desenvolvimento fetal e pós-natal, bem como na vida adulta (Rahimian et al., 2022). Dentre as atividades desenvolvidas pelas micróglia estão: comunicar-se com outras células gliais (astrócitos, oligodendrócitos), atuar no refinamento sináptico, mielinização, poda sináptica, conectividade neuronal, fagocitose e apoptose neuronal. Além disso, as micróglia avaliam continuamente seu ambiente local e respondem dinamicamente à atividade neuronal e às perturbações cerebrais locais, regulando assim a resposta inflamatória (Wright-Jin e Gutmann 2019; Deng et al., 2020; Wang et al., 2022).

Parecem existir relações bidirecionais entre os transtornos mentais comuns (TMC), que incluem o TDM e as alterações inflamatórias ou autoimunes. Um estudo publicado em 2018, com uma amostra de 28.384 indivíduos com doenças inflamatórias (DI), como artrite reumatoide (AR), esclerose múltipla (EM) e doença inflamatória intestinal (DII) identificou uma relação positiva entre as DI e o TMC. Bem como aumento da mortalidade nessa associação. Além disso, os casos com DI com qualquer TMC apresentaram um risco aumentado de suicídio, em relação aos casos sem TMC (Marrie et al., 2018).

De fato, em indivíduos com TDM há um aumento nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, o interferon- γ (IFN- γ) e o TNF- α (Barnes et al., 2017). A citocina anti-inflamatória IL-10 foi encontrada elevada no soro de pacientes com TDM, sendo indicada como um possível biomarcador (Wiener et al., 2019). O aumento da IL-6 na infância parece estar relacionado com um risco elevado de desenvolver depressão ao longo da vida. Da mesma forma foi evidenciado uma relação entre altos níveis de IL-6 e TDM na idade adulta (Conti et al., 2018; Guo et al., 2019).

Uma revisão sistemática com metanálise de 82 estudos que avaliaram citocinas e/ou quimiocinas em indivíduos com TDM e controles saudáveis, evidenciou que níveis de IL-6, TNF- α , o receptor de interleucina-2 (IL-2) solúvel, IL-13, IL-18, IL-12, o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1-ra) e o receptor 2 de TNF estavam elevados, enquanto os níveis de interferon- γ (IFN- γ) estavam reduzidos em indivíduos com TDM em comparação com controles (Köhler et al., 2017). O aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias pode levar ao aumento da atividade da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), responsável pela degradação de triptofano, o precursor da 5-HT. A IDO também ativa genes pró-inflamatórios, levando a um ciclo vicioso, aumentando cada vez mais a neuroinflamação (Réus et al., 2015). Em última análise, pacientes que apresentam essa alteração têm uma diminuição de disponibilidade de 5-HT em fenda sináptica e, em tese, seriam menos respondedores aos antidepressivos que atuam principalmente nesse neurotransmissor. Porém, é improvável que a inflamação seja relevante para todos os pacientes com depressão (Perry et al., 2020).

1.5 PCR ULTRASSENSÍVEL

A PCR é um marcador inflamatório não específico de resposta de fase inflamatória aguda. Tem sido usada mais extensivamente como uma medida de inflamação de baixo grau em condições psiquiátricas, inclusive na TDM (Salagre et al., 2016; Chamberlain et al., 2019). Apresenta concentrações plasmáticas alteradas em resposta a estímulos inflamatórios de qualquer natureza, como infecções, necroses, doenças malignas, queimaduras, cirurgias, traumas, doenças inflamatórias, exercícios vigorosos e estresse (Li et al., 2017; Sun et al., 2020, Mattioli et al., 2021).

Ocorre rápido aumento de sua concentração durante a fase aguda da inflamação, sendo capaz de elevar-se 1.000 vezes em 24 a 48 horas e tendo retorno igualmente rápido à concentração normal (Volanakis 2001). A IL-6 é o principal indutor de liberação da PCR, enquanto IL-1, glicocorticóides e alguns outros fatores, incluindo produtos de ativação do complemento, atuam sinergicamente com IL-6 para aumentar seu efeito (Toniatti et al., 1990; Szalai et al., 2000). A elevação da expressão da PCR ocorre várias horas após o início do aumento da IL-6. Essa resposta é aumentada em combinação com IL-1 β . Este fenômeno sinérgico ocorre devido à regulação da síntese de PCR no nível translacional pela IL-1 β (Suffredini et al., 1999; Szalai et al., 2000).

A relação da PCR ultrasensível com o TDM tem sido evidenciada na literatura. De fato, metanálises de estudos transversais confirmam que as concentrações médias de PCR circulante e citocinas inflamatórias como a IL-6 são maiores em pacientes com TDM em comparação com controles (Howren et al., 2009; Haapakoski et al., 2015; Osimo et al., 2019). Além disso, uma metanálise publicada em 2019, compreendendo 13.541 pacientes deprimidos e 155.728 controles, identificou a partir de 30 estudos, que a prevalência de inflamação de baixo grau (PCR >3 mg/L) na depressão foi de 27%. A prevalência de PCR elevada (> 1 mg/L) na depressão foi de 58%, e a razão de chances meta-analítica para PCR elevada na depressão em comparação com os controles foi de 1,47 (Osimo et al., 2019). Indicando que o processo inflamatório está presente em parte dos pacientes com TDM, mas não em sua maioria (Khandaker et al., 2017).

A possibilidade de indicar um processo inflamatório de baixo grau, ainda que sem especificidade, fez com que pesquisadores buscassem avaliar a PCR ultrasensível como preditor de resposta aos antidepressivos. Um estudo com pacientes ambulatoriais deprimidos com níveis de PCR abaixo de 1 mg/L, mostrou que tais pacientes tiveram diminuição na gravidade dos sintomas depressivos em uso de escitalopram, um ISRS exclusivamente de ação serotoninérgica, enquanto aqueles com níveis de pelo menos 1 mg/L tiveram melhor resposta à nortriptilina, um medicamento antidepressivo tricíclico (TCA), com ação noradrenérgica (Uher et al., 2014). Adicionalmente um estudo publicado em 2017 identificou que pacientes deprimidos com PCR <1 mg/L responderam melhor à monoterapia com ISRS, enquanto aqueles com níveis mais altos responderam melhor à combinação de bupropiona, um inibidor da recaptção de dopamina e noradrenalina (IRDN) (Jha et al., 2017). Outro estudo identificou que pacientes com níveis basais de PCR mais

baixos eram mais propensos a apresentar remissão com tratamento com escitalopram, indicando a possibilidade de considerar o PCR baixa como preditor do resultado do tratamento com escitalopram no TDM (Zhou et al., 2022).

Já em relação a covid-19, vários estudos buscaram evidenciar a correlação da PCR com a doença. A análise multivariada mostrou que níveis séricos elevados de PCR (índice de corte 2,75 mg/dL) e outros marcadores inflamatórios foram associados ao surgimento de hipóxia durante o curso clínico. Indicando a importância desse marcador na evolução da doença (Miyata et al., 2022). E também sendo utilizado como fator de risco independente associado à mortalidade pela doença (Luo et al., 2020).

Dessa forma a PCR demonstra sua importância nos diversos processos inflamatórios, podendo corresponder a um ponto de inflexão entre as várias patologias e transtornos com características inflamatórias.

1.6 RELAÇÃO COVID-19 E TDM

Diversos estudos buscaram identificar se a covid-19 seria capaz de impactar negativamente a saúde mental da população. Bem como, sua relação tanto do estresse promovido pela pandemia e suas repercussões, como pelo vírus em si. De fato, uma revisão publicada recentemente evidenciou que os sintomas depressivos pós covid-19 foram relatados em cerca de 35% dos pacientes em acompanhamento de curto, médio e longo prazo após a infecção. Sendo os mecanismos fisiopatológicos dos sintomas depressivos possivelmente relacionados à resposta imune-inflamatória periférica, desencadeada pela infecção viral (Mazza et al., 2022).

Uma pesquisa longitudinal na República Tcheca mostrou um aumento na prevalência de transtornos mentais durante a pandemia, indicando que a proporção de indivíduos com pelo menos um transtorno mental foi mais alta durante a segunda onda da pandemia, quando comparada com a linha de base em novembro de 2017 e a primeira onda em maio de 2020 (Winkler et al., 2021). Outro estudo inglês que avaliou a saúde mental da população ao longo do tempo na pandemia da covid-19 identificou que a prevalência populacional de problemas de saúde mental aumentou 13,5 pontos percentuais - de 24,3% em 2017-2019 para 37,8% em abril de 2020 e permaneceu elevada em maio (34,7%) e junho (31,9%) de 2020 (Daly et al., 2020). Indicando o impacto da pandemia nos transtornos mentais.

Por outro lado, um levantamento epidemiológico observacional transversal foi realizado de junho a outubro de 2021, com uma amostra representativa da população adulta na Sérvia (1.203 sujeitos entre 18 e 65 anos) no segundo ano da pandemia, em um momento em que grande parte da população havia sido afetada pela pandemia de diferentes maneiras, não identificou nenhuma evidência de que a prevalência de transtornos mentais tenha excedido a faixa de dados pré-pandemia relatada na literatura. Os autores concluíram que os estressores relacionados à covid-19, embora relatados com frequência, não influenciaram drasticamente a prevalência de transtornos mentais na população estudada (Marić et al., 2022).

Outra metanálise que incluiu 28 estudos, realizada na Espanha, buscou identificar risco de sintomas de ansiedade, depressão e insônia durante a pandemia da covid-19. A prevalência combinada de sintomas ansiosos em 22 estudos compreendendo uma amostra populacional de 82.024 foi de 20%, a de sintomas depressivos em 22 artigos com uma amostra total composta por 82.890 indivíduos foi de 22%, e a de sintomas de insônia em três artigos com uma população amostral de 745 foi de 57%. Indicando taxas elevadas de prevalência de sintomas mentais no período avaliado (Zhang et al., 2022). Além desse estudo, uma revisão sistemática robusta com 341 estudos com um total de 1.704.072 participantes, de 40 dos 167 países em desenvolvimento na África, Ásia (Leste, Sudeste, Sul e Oeste), Europa e América Latina, que teve entre seus objetivos resumir a prevalência de ansiedade, depressão, angústia, insônia e transtorno de estresse pós trauma (TEPT) na população adulta durante o primeiro ano da pandemia de covid-19 nos países em desenvolvimento, foi publicada em 2022. Seus resultados indicaram que África (39%) e Ásia Ocidental (35%) tiveram os piores sintomas gerais de saúde mental, seguidos pela América Latina (32%). As taxas de prevalência de sintomas gerais de saúde mental de estudantes de medicina (38%), estudantes adultos em geral (30%) e profissionais de saúde da linha de frente (27%) foram maiores do que as de profissionais de saúde geral (25%) e populações em geral (23%). Entre cinco sintomas de saúde mental, angústia (29%) e depressão (27%) foram os mais prevalentes. Curiosamente, nesses resultados os indivíduos de países menos desenvolvidos sofreram menos do que aqueles em países emergentes e em outros países em desenvolvimento (Chen et al., 2022).

Outro estudo que comparou indivíduos com diagnóstico de covid-19 e controles saudáveis não infectados e não vacinados contra doença, evidenciou que

os níveis de ansiedade e depressão nos sobreviventes da covid-19 aumentaram ao longo do tempo durante a pandemia. Além disso, foi identificado que os metabólitos da via da quinurenina, foram identificados nos indivíduos pós covid-19 (Kucukkarapinar et al., 2022). Indicando uma preocupação em relação à evolução dos sintomas psiquiátricos nos pacientes com covid-19, não só de forma aguda, mas ao longo do tempo, já que a via das quinurerinas está associada a fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, incluindo o TDM (Réus et al., 2015).

Ainda considerando os processos inflamatórios envolvidos na fisiopatologia do TDM e também na covid-19, uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2021 buscou esclarecer se os transtornos de humor preexistentes estariam associados a um maior risco de infecção por covid-19, hospitalizações, complicações graves e morte. Foram selecionados artigos de pesquisa primária que relataram dados sobre covid-19 em indivíduos com transtornos de humor comparados aqueles sem transtornos de humor de qualquer idade, sexo e nacionalidade. Dos 1.950 artigos identificados, 21 estudos foram incluídos na análise, correspondendo a uma amostra de 91 milhões de pessoas. Os autores concluíram que indivíduos com transtornos de humor preexistentes, em comparação com aqueles sem transtornos de humor, apresentaram razões de chances combinadas significativamente mais altas para hospitalização e morte por covid-19. Não houve associações entre transtornos de humor preexistentes e risco de infecção por covid-19 (Ceban et al., 2021). Indicando uma possível susceptibilidade de indivíduos com diagnósticos prévios de transtornos de humor de desenvolverem formas graves da doença. Concluindo, os estudos evidenciam uma relação positiva da covid-19 com o TDM (Ceban et al., 2021).

2 JUSTIFICATIVA

A pandemia da covid-19 tem demonstrado seu impacto em vários aspectos da vida da população mundial. Somado às questões clínicas já citadas no texto, o estresse psicológico promovido pelas condições que a pandemia impôs têm suscitado um impacto na saúde mental. Aspectos fisiopatológicos envolvidos na covid-19 parecem se correlacionar aos do TDM. Indicando a necessidade de estudos que investiguem essa possível ligação, em busca de alvos terapêuticos, que possam diminuir o sofrimento dos indivíduos depressivos.

Além disso, a identificação de possíveis biomarcadores que auxiliem na indicação do prognóstico e possíveis ajustes de conduta tem sido uma busca constante na psiquiatria. Dessa forma, o entendimento da interligação entre processos inflamatórios identificados em ambas fisiopatologias, tanto do TDM como da covid-19, pode auxiliar na compreensão desse mecanismo complexo e conseqüente auxílio na busca de novas alternativas de tratamento para os sintomas depressivos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar sintomas depressivos, estresse e níveis de PCR numa amostra de sujeitos positivos para covid-19 e controles saudáveis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar sintomas depressivos em indivíduos positivos para covid-19, comparando com controles;
- Correlacionar sintomas depressivos com a gravidade da covid-19;
- Correlacionar níveis de estresse com sintomas depressivos em indivíduos positivos para covid-19, comparando com controles;
- Avaliar níveis da PCR em plasma de indivíduos positivos para covid-19, comparando com controles;
- Correlacionar níveis da PCR com a gravidade da covid-19;
- Correlacionar níveis da PCR com níveis de estresse e sintomas de depressão.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este é um estudo transversal incluindo uma amostra pareada de indivíduos com covid-19 (casos) e indivíduos sem covid-19 (controles).

4.2 RECRUTAMENTO

O recrutamento dos participantes ocorreu entre setembro de 2020 e julho de 2021 em dois locais: (1) Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) e (2) Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética de ambas as instituições sob protocolo número 4.172.382 e 4.298.662, respectivamente (Apêndices 1 e 2).

4.3 PARTICIPANTES

A amostra foi selecionada por conveniência. Os casos foram previamente identificados pelas secretarias de saúde das duas cidades (Chapecó e Criciúma) e encaminhados para o estudo. Em seguida, a equipe do estudo entrou em contato com os indivíduos para avaliar sua elegibilidade. Além disso, o recrutamento de participantes também ocorreu por meio da divulgação nas redes sociais. Para o grupo de casos, os critérios de inclusão foram (1) ter idade entre 18 e 90 anos, (2) ter o diagnóstico de covid-19 confirmado quatro a seis semanas antes da inclusão no estudo e (3) residir na região Sul do Brasil. Os critérios de exclusão foram: (1) ter o diagnóstico de Transtorno Bipolar (TB) e (2) apresentar condição física ou cognitiva que impedisse o indivíduo de participar do estudo (ou seja, os indivíduos não conseguiam entender os questionários).

Os controles foram recrutados na vizinhança dos casos incluídos. Essa estratégia foi adotada para recrutar controles o mais semelhantes possível aos casos em termos de características sociodemográficas. Os critérios de inclusão dos controles foram: (1) ter idade entre 18 e 90 anos, (2) ter resultado negativo no teste rápido para infecção por covid-19 e (3) residir na região Sul do Brasil. Os critérios de exclusão foram: (1) ter o diagnóstico de TB e (2) apresentar condição física ou

cognitiva que impedisse o indivíduo de participar do estudo (ou seja, os indivíduos não conseguiam entender os questionários).

4.4 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS

A coleta de dados foi realizada no período de quatro a seis semanas após o diagnóstico de covid-19 e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por parte do indivíduo. Neste momento foram registradas informações para identificação do indivíduo, bem como coletada amostra sanguínea.

No que tange a aplicação de questionário sócio-demográfico, informações prévias de saúde e aplicações das escalas para transtornos psiquiátricos, as mesmas foram realizadas de forma presencial ou virtual via ferramenta *google meet*. Para tanto, foi agendada uma data de comum acordo entre o pesquisador e o voluntário.

Foram realizados questionamentos referentes ao perfil sócio-demográfico dos sujeitos participantes da pesquisa, as quais incluem idade, sexo, estado civil, escolaridade, endereço, classificação econômica, além de informações relacionadas à sintomas e tratamentos para a covid-19. Estes dados são importantes para entendimento da saúde prévia, condição de vida e no pareamento de perfil sócio-demográfico durante a análise de dados.

Os desfechos investigados neste estudo foram: (1) o diagnóstico de TDM atual (2) gravidade dos sintomas depressão e (3) níveis de estresse.

O diagnóstico de TDM atual foi avaliado por meio do *MINI International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus), que é uma entrevista clínica estruturada com base nos critérios do DSM-IV (Amorim, 2000).

A gravidade dos sintomas depressivos foi avaliada usando a Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D). O instrumento é composto por 17 questões classificadas quantitativamente de acordo com a gravidade dos sintomas; a pontuação total cria uma variável discreta, onde pontuações mais altas indicam maior gravidade.

Os níveis de estresse foram avaliados por meio do inventário de sintomas de estresse. O inventário consistiu em uma adaptação, com itens obtidos do Checklist-90-R (Derogatis, 1994). Inventário de Sintomas Checklist-90-R (SCL-90-R) é composto por 90 itens, dos quais 24 foram eleitos, com pontuação variando de zero a cinco pontos em cada item. O SCL-90-R foi escolhido por ser prático, de fácil

administração e utilizado para avaliação psicológica em indivíduos com diversas patologias e avaliados em clínica geral (Henna e Zilberman, 2016).

A entrevista e aplicação de escalas foram realizadas por um profissional treinado e qualificado.

4.5 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

A coleta de sangue foi realizada por um pesquisador habilitado e ocorreu com agendamento prévio na residência dos indivíduos ou nas dependências da UNESC ou da UFFS com um intervalo de no máximo duas semanas da aplicação dos questionários pelo psicólogo. Após a assinatura do TCLE dos participantes foi coletado 6 mL de sangue venoso periférico em tubo seco (sem anticoagulante) para obtenção do soro e 4 mL de sangue venoso periférico em tubo com anticoagulante EDTA para obtenção do plasma EDTA. O sangue foi transportado até o laboratório de Psiquiatria Translacional da UNESC ou para o Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Fisiopatologia da UFFS em caixa térmica com gelo reciclável, onde foi processado. O processamento se deu pela centrifugação, tanto do tubo seco quanto do tubo com EDTA a 3.000 rpm durante 10 min, 1 mL do soro obtido a partir do tubo seco e 1 mL do plasma EDTA obtido a partir do tubo com anticoagulante EDTA foram aliquotados em microtubos eppendorf. O soro foi imediatamente utilizado para o teste rápido de pesquisa de anticorpos. As alíquotas de plasma EDTA foram armazenadas em freezer-80 até que as análises dos níveis de PCR fossem realizadas.

4.6 TESTE RÁPIDO COM PESQUISA DE ANTICORPOS PARA SARS-COV-2

O sangue coletado no tubo seco foi imediatamente centrifugado a 3.000 rpm por 10 min e usado imediatamente para o teste rápido com pesquisa de anticorpos para SARS-CoV-2 (*colloidal gold immunochromatography*) seguindo as instruções do fabricante (*Leccurate, Lepu Technology*).

4.7 ANÁLISE DE PCR

As amostras de plasma EDTA foram enviadas para um laboratório de apoio e os níveis de PCR foram medidos utilizando um ensaio imunoturbidimétrico de PCR ultrasensível.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada por meio do SPSS 21. A normalidade das variáveis contínuas foi testada por meio do Shapiro Wilk Test, e todas as variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal. Os dados contínuos foram apresentados como mediana e intervalo interquartil, e a comparação entre os grupos foi testada pelo teste U de Man-Whitney. Os dados apresentados como frequência absoluta relativa foram comparados por meio do teste qui-quadrado. A verificação contínua de *Spearman* foi utilizada para testar a associação entre duas variáveis. Os gráficos foram criados usando o Graph Pad Prism 6.0.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Este estudo incluiu 350 indivíduos (114 casos com covid-19 e 236 controles sem covid-19). As características da amostra estão descritas na tabela 1. Não houve diferença entre casos e controles quanto ao sexo, idade e anos de escolaridade. No grupo de indivíduos com infecção por covid-19, a maioria apresentou sintomas leves (68,8%) e relatou ter feito uso de medicação para tratar a infecção por covid-19 (79,8%) (Tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas entre os grupos e características clínicas para indivíduos com covid-19.

	Controle covid-19 negativo n= 236	Caso covid-19 positivo n= 114	p-valor
Sexo*			0,765
Feminino	157 (66,5%)	74 (64,9%)	
Masculino	79 (33,5%)	40 (35,1%)	
Idade**,#	37,11-13,68	40,13-15,03	0,062
Anos de educação**,+	15,63-5,67	14,78- 6,50	0,240
Gravidade dos sintomas da covid- 19##			
Assintomáticos	-	12 (10,7%)	-
Sintomas leves	-	77 (68,8%)	
Sintomas moderados	-	20 (17,9%)	
Sintomas graves	-	3 (2,7%)	
Uso de medicamentos durante a covid-19			-
Não	-	23 (20,2%)	

Sim	-	91 (79,8%)
-----	---	------------

Legenda: *Dados mostrados como absoluto (n) e relativo (%); **Dados mostrados como média e desvio padrão; #A variável contém 1 dado ausente no grupo de casos; +A variável contém 7 dados ausentes no grupo de controle e 3 dados ausentes no grupo de casos; ##A variável contém 2 dados ausentes no grupo de casos.

5.2 PRESENÇA DE DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO EM INDIVÍDUOS COM COVID-19

A tabela 2 mostra a proporção de diagnóstico psiquiátrico entre casos e controles. Embora os indivíduos com infecção por covid-19 tivessem uma proporção maior de TDM atual (21,9%) para os casos e (16,1%) para os controles, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,184$) para TDM atual (Tabela 2).

Tabela 2: Diagnóstico de TDM entre os grupos.

	Controle covid-19 negativo n= 236	Caso covid-19 positivo n = 114	p-valor
Episódio atual de			
TDM*			0,184
Não	198 (83,9%)	89 (78,1%)	
Sim	38 (16,1%)	25 (21,9%)	

Legenda: TDM: Transtorno Depressivo Maior; *Dados apresentados como absolutos (n) e relativos (%).

5.3 PRESENÇA DE DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO DE ACORDO COM A GRAVIDADE DOS SINTOMAS DA COVID-19

Ao analisar o diagnóstico psiquiátrico apenas em indivíduos com covid-19 dividindo-os em dois grupos quanto à gravidade dos sintomas de covid-19 (assintomáticos ou apresentando sintomas leves *versus* indivíduos com sintomas moderados/graves), não foi encontrada diferença entre os grupos para o TDM atual ($p=0,745$) (Dados não mostrados nas tabelas).

5.4 GRAVIDADE DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE ESTRESSE EM INDIVÍDUOS COM COVID-19

A figura 1 apresenta a gravidade dos sintomas psicológicos e os níveis de estresse entre casos e controles. A figura 1A mostra uma maior gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com infecção por covid-19 (5,00 [IQR: 2,00 – 8,00]) em comparação aos controles (3,50 [IQR: 1,00 – 7,00], $p=0,034$). A figura 1B mostra maiores níveis de estresse em indivíduos com covid-19 (21,50 [IQR: 12,00 – 31,00]) em comparação aos controles (17,00 [IQR: 9,00 – 29,00], $p=0,020$).

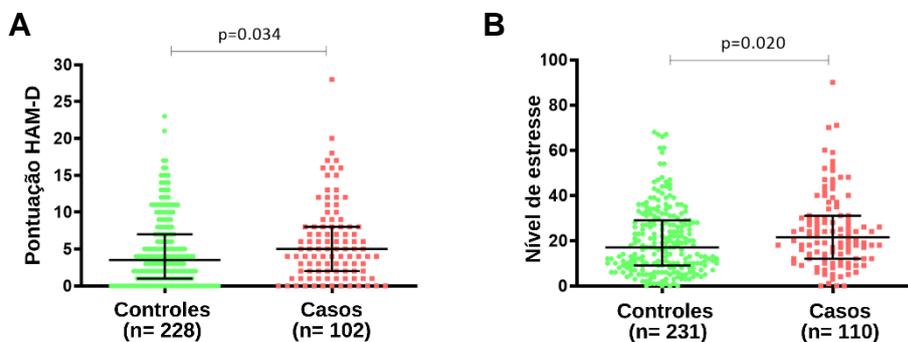


Figura 1: **Gravidade dos sintomas psicológicos e níveis de estresse entre indivíduos com covid-19 (casos) e indivíduos sem covid-19 (controles).** HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; As linhas estão mostrando a mediana e intervalo interquartil. A figura 1A mostra uma maior gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com covid-19 em comparação aos controles. A figura 1B mostra maiores níveis de estresse em indivíduos com covid-19 em comparação aos controles.

5.5 GRAVIDADE DOS SINTOMAS PSICOLÓGICOS E NÍVEIS DE ESTRESSE DE ACORDO COM A GRAVIDADE DOS SINTOMAS DA COVID-19

A figura 2 mostra a gravidade dos sintomas psicológicos e níveis de estresse em indivíduos com infecção por covid-19 de acordo com a gravidade dos sintomas de covid-19. A figura 2A mostra uma maior gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 (8,00 [IQR: 4,25 – 12,00]) em comparação com indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves (4,00 [IQR: 1,00 – 7,00], $p=0,005$). A figura 2B mostra que não há diferença entre indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 (22,50 [IQR: 13,50 – 35,25])

e indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves (21,00 [IQR: 12,00 – 30,25], $p=0,588$) quanto aos níveis de estresse.

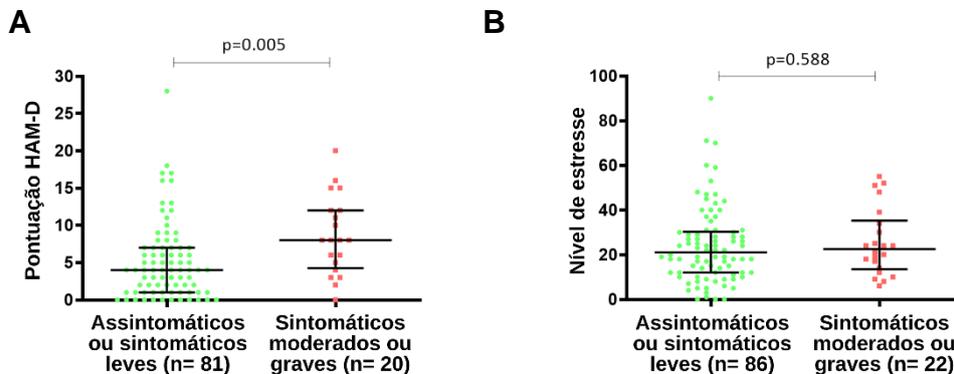


Figura 2: **Gravidade dos sintomas psicológicos e níveis de estresse em indivíduos com covid-19 de acordo com a gravidade dos sintomas da covid-19.** HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; As linhas estão mostrando a mediana e intervalo interquartil. Esse número inclui apenas indivíduos com covid-19 e os divide em dois grupos: (1) sintomas assintomáticos / leves de covid-19 e (2) indivíduos com sintomas moderados / graves de covid-19. A figura 2A mostra uma maior gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 em comparação com indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves. A figura 2B mostra que não há diferença entre indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 e indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves em relação aos níveis de estresse.

5.6 COVID-19, NÍVEIS DE PCR E CONDIÇÕES PSIQUIÁTRICAS ATUAIS

A figura 3 mostra a associação entre infecção por covid-19, TDM atual e níveis de PCR. A figura 3A mostra níveis mais altos de PCR em indivíduos com infecção por covid-19 (1,72 [IQR: 0,77 – 4,14] em comparação com indivíduos sem infecção por covid-19 (1,18 [IQR: 0,56 – 2,87], $p = 0,014$). A figura 3B está incluindo apenas indivíduos com infecção por covid-19 e os está dividindo em dois grupos: (1) sintomas assintomáticos/leves de covid-19 e (2) indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19. Níveis maiores de PCR em indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 (2,62 [IQR: 1,60 – 11,41]) em comparação com indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves (1,48 [IQR: 0,57 – 3,55], $p=0,013$) foram relatados. A figura 3C está mostrando que indivíduos com covid-19 e TDM apresentaram níveis de PCR maiores (2,99 [IQR: 1,66 – 12,48]) em comparação com indivíduos com covid-19 sem TDM (1,47 [IQR: 0,60 – 3,50], $p = 0,023$) e em comparação com indivíduos sem covid-19 e TDM (1,10 [IQR: 0,49 – 2,42], $p = 0,001$). Além disso, indivíduos sem covid-19 com presença de TDM apresentaram maiores

níveis de PCR (1,58 [IQR: 0,84 – 5,82]), em comparação com indivíduos sem covid-19 e TDM (1,10 [IQR: 0,49 – 2,42], $p = 0,010$).

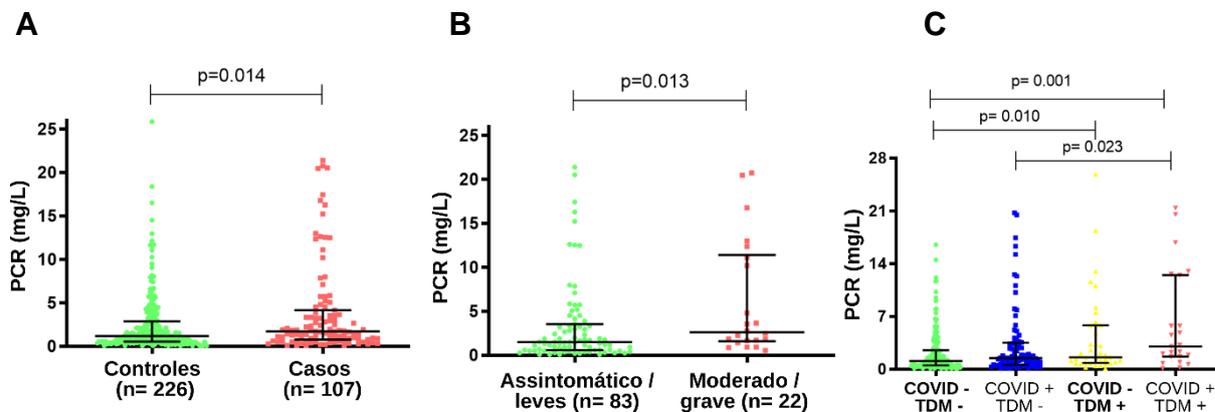


Figura 3: **PCR, covid-19 e TDM.** PCR: Proteína C-Reativa; TDM: Transtorno Depressivo Maior; As linhas estão mostrando a mediana e o intervalo interquartil. A figura 3A mostra níveis mais altos de PCR em indivíduos com covid-19 em comparação com controles. A figura 3B inclui apenas indivíduos com covid-19, e está dividindo-os em dois grupos: (1) sintomas assintomáticos/leves de covid-19 e (2) indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19. Este número mostra níveis mais altos de PCR em indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 em comparação com indivíduos assintomáticos/sintomas leves. A figura 3C mostra que indivíduos com covid-19 e TDM tiveram maiores níveis de PCR em comparação com indivíduos com covid-19 sem TDM e em comparação com indivíduos sem covid-19 e TDM. Além disso, indivíduos sem covid-19 com TDM apresentaram maiores níveis de PCR em comparação com indivíduos sem covid-19 e TDM.

5.7 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ESTRESSE E SINTOMAS DEPRESSIVOS

A figura 4 mostra a correlação entre os níveis de estresse e a gravidade dos sintomas depressivos. A Figura 4A mostra uma correlação positiva entre o estresse e a gravidade dos sintomas depressivos na amostra total (*Spearman* $r = 0,663$, $p < 0,001$, $n = 323$). A Figura 4B mostra uma correlação positiva entre o estresse e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com covid-19 (*Spearman* $r = 0,716$, $p < 0,001$, $n = 100$). A Figura 4C mostra uma correlação positiva entre o estresse e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos sem covid-19 (*Spearman* $r = 0,623$, $p < 0,001$, $n = 223$).

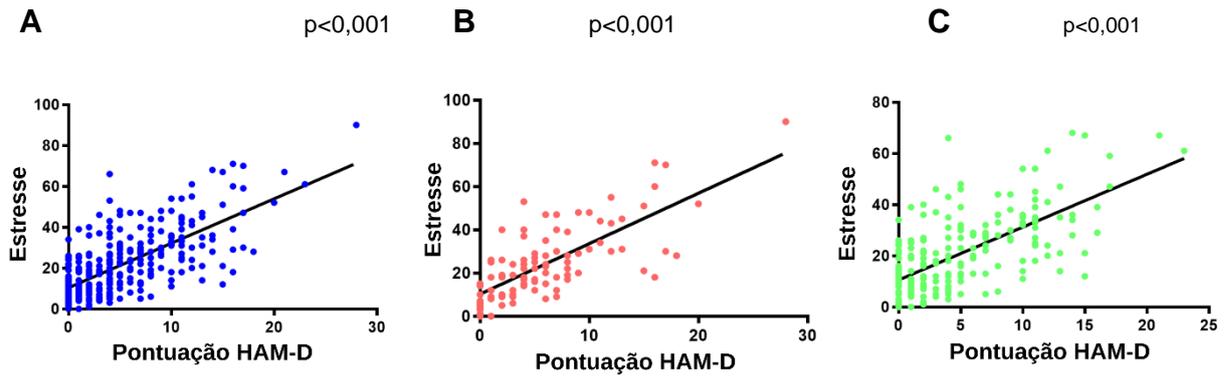


Figura 4: **Correlação entre estresse e gravidade dos sintomas depressivos.** HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton. A figura 4A mostra uma correlação positiva entre o estresse e a gravidade dos sintomas depressivos na amostra total. A figura 4B mostra uma correlação positiva entre o estresse e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com covid-19. A figura 4C mostra uma correlação positiva entre o estresse e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos sem covid-19.

5.8 CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE PCR E A GRAVIDADE DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

A figura 5A mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas depressivos na amostra total (*Spearman* $r = 0,177$, $p = 0,002$, $n = 315$). A figura 5B mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com covid-19 (*Spearman* $r = 0,216$, $p = 0,035$, $n = 96$). A figura 5C mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos sem covid-19 (*Spearman* $r = 0,141$, $p = 0,037$, $n = 219$).

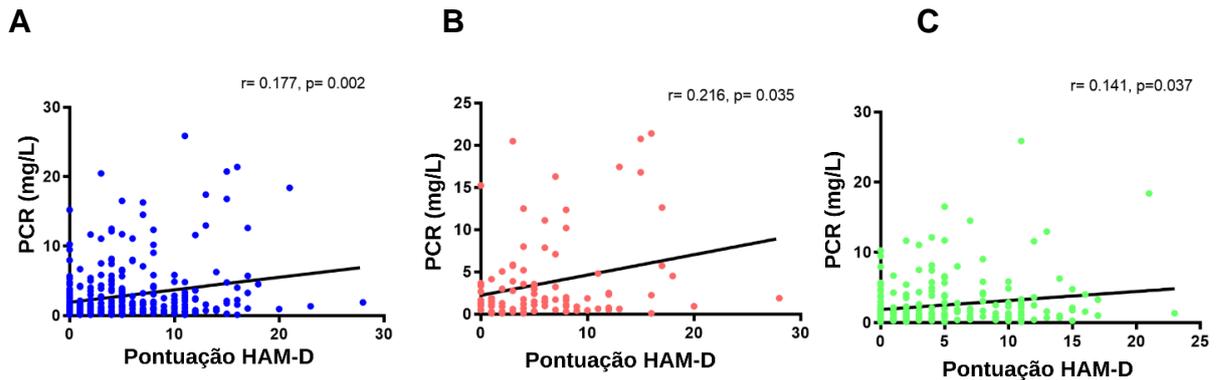


Figura 5: **Correlação entre níveis de PCR e severidade dos sintomas depressivos.** HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; PCR: Proteína C-Reativa. A figura 5A mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas depressivos na amostra total. A figura 5B mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com covid-19. A figura 5C mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos sem covid-19.

5.9 CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE PCR E NÍVEIS DE ESTRESSE

A figura 6 mostra a correlação entre os níveis de PCR e de estresse. A figura 6A mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e de estresse na amostra total (*Spearman* $r = 0,163$, $p = 0,003$, $n = 326$). A figura 6B está mostrando uma correlação positiva entre os níveis de PCR e os níveis de estresse em indivíduos com covid-19 (*Spearman* $r = 0,215$, $p = 0,029$, $n = 103$). A figura 6C mostra que a correlação entre os níveis de PCR e os níveis de estresse em indivíduos sem covid-19 não é estatisticamente significativa (*Spearman* $r = 0,113$, $p = 0,093$, $n = 223$).

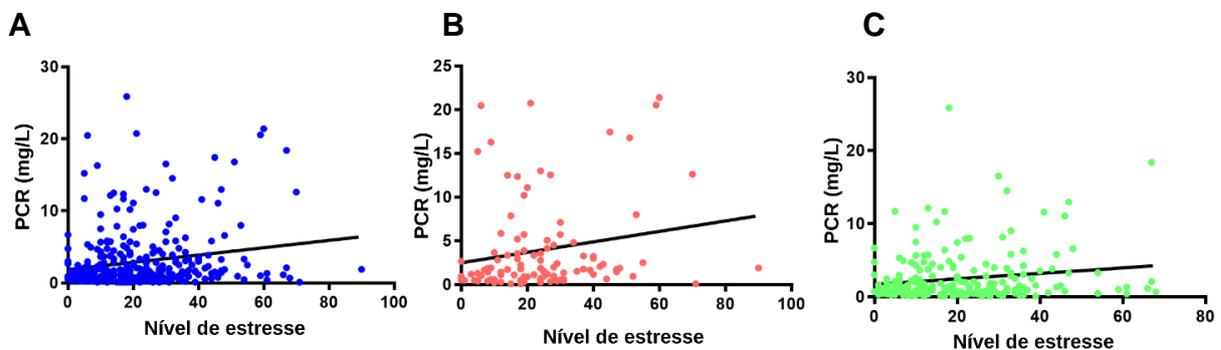


Figura 6: **Correlação entre os níveis de PCR e estresse.** PCR: Proteína C-Reativa. A figura 6A mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e os níveis de estresse na amostra total. A figura 6B está mostrando uma correlação positiva entre os níveis de PCR e os níveis de estresse em indivíduos

com covid-19. A figura 6C mostra que a correlação entre os níveis de PCR e os níveis de estresse em indivíduos sem covid-19 não é estatisticamente significativa.

6 DISCUSSÃO

A relação da covid-19 na saúde mental segue sendo alvo de vários estudos, uma revisão sistemática avaliou a prevalência global e impacto do TDM e de ansiedade em 204 países e territórios, associados à pandemia de covid-19. Nela, 48 estudos preencheram os critérios de inclusão (46 estudos preencheram os critérios para TDM e 27 para transtornos de ansiedade), publicados entre 1º de janeiro de 2020 e 29 de janeiro de 2021. Dois indicadores de impacto da covid-19, especificamente taxas diárias de infecção por SARS-CoV-2 e reduções na mobilidade humana, foram associados ao aumento do TDM. Os grupos etários mais jovens foram mais afetados do que grupos etários mais velhos para o TDM. Os autores estimaram um adicional de 53,2 milhões (44,8 a 62,9) casos de TDM em todo o mundo (um aumento de 27,6% [25,1 a 30,3]) devido à pandemia de covid-19, sendo que a prevalência total foi de 3.152.9 casos (2.722.5 a 3.654.5) por 100.000 habitantes (Santomauro, 2021), demonstrando o impacto negativo da doença nos transtornos mentais.

Nos resultados evidenciados na tabela 2, que indicam a relação de diagnóstico psiquiátrico em indivíduos com covid-19 não houve diferença estatisticamente significativa entre os diagnósticos atuais de TDM, em comparação entre os casos positivos para covid-19 e controles. Embora os casos tivessem uma proporção maior de TDM atual (21,9%) em comparação aos controles (16,1%). Esse resultado provavelmente esteja relacionado ao número da amostra. Cabe aqui ressaltar que a grande maioria dos estudos no período foi realizado em forma de auto relato através do preenchimento de questionários realizados pelo próprio participante da pesquisa, diferentemente da pesquisa aqui apresentada, que foi realizada por um profissional de saúde.

Ao analisar o diagnóstico psiquiátrico apenas em indivíduos com covid-19 dividindo-os em dois grupos, quanto à gravidade dos sintomas clínicos, assintomáticos ou apresentando sintomas leves comparados com indivíduos com sintomas moderados a graves, não houve diferença entre os grupos para o TDM atual. Esses resultados estão em consonância com os encontrados num estudo italiano publicado em junho de 2022. Os autores buscaram avaliar a relação da gravidade dos sintomas da covid-19 com a sintomatologia psiquiátrica. A coorte avaliou 196 indivíduos sobreviventes de covid-19, através de abordagem multidisciplinar, para alterações psiquiátricas aos quatro meses e 12 meses após a alta hospitalar. Os

autores identificaram que a gravidade da doença na fase aguda não foi um fator determinante para o risco de desenvolver ansiedade e depressão clinicamente relevantes como consequência da covid-19 (Gramaglia et al., 2022). Além disso, afirmam que gravidade da doença aguda e consequente hospitalização por covid-19 não foi uma questão relevante para os sintomas depressivos, em comparação com outros fatores gerais, como a persistência de sintomas físicos (especialmente respiratórios) em quatro meses de acompanhamento (Gramaglia et al., 2022).

As consequências psiquiátricas da infecção por covid-19 foram amplamente discutidas e uma recente revisão sistemática e metanálise resumiu a literatura atual mostrando que a depressão foi a condição psiquiátrica mais prevalente entre os sobreviventes de covid-19, afetando 18,3% dos indivíduos. Isso indica que a depressão é uma consequência comum da infecção por covid-19, no entanto, deve-se interpretar esses dados com algumas limitações: (i) a metanálise não possui um grupo controle de indivíduos sem covid-19, portanto, não está claro se os sobreviventes de covid-19 têm uma taxa aumentada de depressão em comparação com indivíduos sem covid-19 e (ii) a maioria dos estudos incluídos avaliou sintomas psiquiátricos usando avaliações auto relatadas, o que pode superestimar a taxa de depressão (Zeng et al., 2022). Além disso, um grande estudo de coorte prospectivo recente, incluindo 1.164 sobreviventes de covid-19 e 1.164 controles pareados, mostrou que os sobreviventes de covid-19 tiveram uma prevalência aumentada de depressão/ansiedade auto relatada (26%) em comparação com indivíduos sem covid-19 (5%) no seguimento de 12 meses (Huang et al., 2021).

A relação entre a gravidade dos sintomas depressivos e o nível de estresse e a covid-19 foi investigada nesse estudo. Os resultados evidenciaram uma maior gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com infecção por covid-19 em comparação aos controles. Além disso, foram identificados maiores níveis de estresse em indivíduos com covid-19 em comparação aos controles. De fato, a literatura tem indicado resultados semelhantes, como o relatado em um estudo que agrupou 18 metanálises com o objetivo de avaliar o impacto da pandemia de covid-19 nos sintomas depressivos e de estresse, sofrimento psicológico, TEPT e distúrbios do sono, relatando sua prevalência no público em geral e profissionais de saúde. A prevalência de estresse psicológico, foi maior para profissionais de saúde (38%) do que para público em geral (21%). Em relação a depressão a prevalência identificada foi de 26,93% (geral), a análise de subgrupo populacional mostrou prevalências

semelhantes para profissionais de saúde (depressão: 27,05%) e população geral (depressão: 26,7%) (de Sousa et al., 2021).

Os resultados do presente estudo também evidenciaram uma maior gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com sintomas moderados a graves de covid-19, em comparação aos com sintomatologia leve ou assintomáticos. Corroborando com resultados evidenciados na literatura. Um estudo publicado em 2022, investigou o desenvolvimento de novas condições de saúde física e mental, com 778.738 veteranos de guerra nos EUA que realizavam acompanhamento de saúde em serviço local. Da amostra 149.205 (19,2%) eram pacientes internados e 629.533 (80,8%) eram pacientes ambulatoriais, desses 123.757 (15,9%) foram diagnosticados com covid-19. Todos apresentaram teste positivo para covid-19 entre 20 de fevereiro de 2020 e 27 de março de 2021. Em relação aos transtornos mentais, na coorte de pacientes hospitalizados, o diagnóstico de covid-19 foi associado a uma incidência significativamente maior de TDM, transtorno de adaptação, insônia e demência em comparação com os pacientes covid-19 negativos. Além de outras alterações físicas também avaliadas, não houve diferença na coorte ambulatorial. Os autores concluíram que, em uma grande análise de pontuação de propensão, os veteranos que sobreviveram a covid-19 desenvolveram novas comorbidades de saúde física e mental numa taxa muito maior em comparação com aqueles que foram hospitalizados sem covid-19 e aqueles com covid-19 sem hospitalização (Patel et al., 2022).

Com relação ao nível de estresse relatado pelos pacientes, esse estudo não evidenciou relação com a gravidade dos sintomas da covid-19. Podendo indicar a participação de outros fatores além do estresse emocional no impacto dos sintomas depressivos nos sujeitos positivos para covid-19, com sintomatologia moderada a grave. Um estudo realizado na China, avaliou uma amostra de pacientes adultos com diagnóstico de covid-19 com quadro leve que evoluíram para quadros graves (7,7% - 16 pacientes, numa amostra de 209) após a admissão em serviço de saúde. Em comparação com pacientes não graves, os pacientes que evoluíram negativamente tinham níveis mais elevados de PCR, quando comparados àqueles que não evoluíram para formas graves da doença. Uma análise de regressão mostrou que a PCR foi significativamente associada ao agravamento de pacientes não graves com covid-19, considerando um valor limite de 26,9 mg/L para a PCR (Wang et al., 2020). Cabe lembrar que a PCR se eleva rapidamente dentro de 6 a 8 horas do estímulo

inflamatório e apresenta o pico de ação em 48 horas desde o início da doença. Sua meia-vida é de cerca de 19 horas e sua concentração diminui quando os estágios inflamatórios terminam e o paciente está se recuperando. Quando a inflamação ou dano tecidual é resolvido, a concentração de PCR cai, tornando-se um marcador útil para monitorar a gravidade da doença (Young et al., 1991, Ali 2020). Essa característica é importante, uma vez que as avaliações realizadas nesse estudo não compreendem a fase aguda da covid-19, mas em um intervalo entre quatro e seis semanas do diagnóstico. Sendo que nessa fase, em tese, a PCR já deveria estar normalizada. Porém, os resultados encontrados nesse trabalho indicam níveis mais altos de PCR ultrasensível em indivíduos com infecção por covid-19 em comparação com indivíduos sem infecção por covid-19. Além disso, quando avaliados apenas os indivíduos positivos para covid-19 foi encontrado níveis mais elevados de PCR em indivíduos com sintomas moderados/graves de covid-19 em comparação com indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves, indicando uma possível manutenção do processo inflamatório crônico. De fato, num primeiro momento ocorreria uma reação inflamatória dependendo do estágio da covid-19 com uma resposta mista inata e adaptativa na fase aguda também caracterizada pela TC e, ao longo do tempo, um estado inflamatório crônico de baixo grau (Mazza et al., 2022).

Os resultados do presente estudo também evidenciaram que indivíduos com covid-19 e TDM apresentaram níveis de PCR maiores em comparação com indivíduos sem TDM, e em comparação com indivíduos sem covid-19 e TDM. Conforme já discutido no parágrafo anterior, a PCR encontra-se elevada em casos graves de covid-19, e a literatura tem indicado de forma consistente elevação da PCR ultrasensível em parte dos pacientes com TDM (Smith et al., 2018). Desse modo, o lapso de tempo entre o diagnóstico da covid-19 e a manutenção do processo inflamatório parece sugerir um possível ponto de convergência entre as fisiopatologias do TDM e a covid-19. De fato, uma recente revisão indica que os pacientes com covid-19 evidenciaram as mesmas vias inflamatórias moleculares em infecções graves e não graves associadas ao TDM, sugerindo um resultado comum entre depressão e infecção por SARS-CoV-2 para ativação imune inata e aumento de marcadores pró-inflamatórios (Mazza et al., 2022). Marcadores inflamatórios periféricos, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, aumentam a permeabilidade da BHE, afetando as células endoteliais, permitindo a entrada potencial de microrganismos e outros mediadores inflamatórios no cérebro (Cheng et al., 2018). Esses fatores podem por fim causar diversas

alterações nos neurocircuitos cerebrais e na neurogênese, comprometendo o funcionamento de regiões do sistema límbico, levando então a sintomas depressivos (Halaris, 2019; Mazza et al., 2022).

Uma associação entre PCR e depressão foi encontrada na literatura, indicando que cerca de um quarto dos pacientes com depressão apresentam evidências de inflamação de baixo grau, e mais da metade dos pacientes apresentam níveis levemente elevados de PCR (Osimo et al., 2019), reforçando a hipótese de que a inflamação pode contribuir para o desenvolvimento de alguns, mas não de todos quadros depressivos. No entanto, a causalidade e a direção do efeito não são claras, podendo preceder aos sintomas depressivos, como descrito num estudo publicado em 2019, que afirma que a PCR e o fibrinogênio elevados predizem um pior curso clínico do TDM (Eswarappa et al., 2019).

O estresse tem sido evidenciado como um fator de risco para o TDM. De fato, evidências indicam que os traumas precoces possam ter relação direta com os processos inflamatórios, relacionados à ativação microglial (Monnat e Chandler 2015; Ringwald et al., 2022). Outras situações traumáticas ao longo da vida também podem repercutir de forma negativa e ter associação com sintomas depressivos (Monroe et al., 2014). É importante considerar que indivíduos que vivenciaram situações de estresse na infância, como abuso físico e verbal, e negligência, podem desenvolver comportamentos de enfrentamento relacionados ao estresse, como tabagismo, obesidade e falta de exercício. E esses fatores relacionam-se a vários processos inflamatórios sistêmicos (Monnat e Chandler 2015). Nesse estudo, os resultados evidenciaram uma correlação entre os níveis de estresse e a gravidade dos sintomas depressivos. Tanto na amostra total, como na gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com covid-19. Bem como uma correlação positiva entre o estresse e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos sem covid-19.

Na figura 5 estão descritos os resultados a correlação positiva da PCR ultrasensível e a gravidade dos sintomas depressivos. Esses resultados estão em consonância com os descritos na literatura. De fato, um estudo, publicado em 2017 investigou a associação entre PCR, a gravidade dos sintomas depressivos e possíveis diferenças de gênero. Foram incluídos 231 indivíduos com TDM. No início do estudo, foram avaliados os níveis de PCR ultrasensível e psicopatologia com a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery Aasberg (MADRS). Na análise de regressão linear para investigar a associação entre os níveis basais de PCR com a gravidade

geral do MADRS e sintomas específicos no início, e ajustados para idade, sexo, tratamento com fármacos anti-inflamatórios e psicotrópicos, IMC, tabagismo, e doenças inflamatórias. Os níveis elevados de PCR foram significativamente associados com maior gravidade geral dos sintomas MADRS, o que foi significativo entre as mulheres, mas não entre os homens. Entre as mulheres, a PCR mais alta foi associada ao aumento da gravidade do humor, piora dos sintomas cognitivos e suicídio (Köhler-Forsberg et al., 2017). Além disso, A Figura 7B mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com covid-19. Fato também identificado em outros estudos (He et al., 2022; Mazza et al., 2022). A Figura 7C mostra uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos sem covid-19. Esse resultado está de acordo com um estudo publicado em 2021, onde os níveis de PCR foram significativamente maiores em pacientes com depressão em relação aos controles (2,4 mg/L em comparação com 2,1 mg/L, respectivamente), e mais casos do que indivíduos controle tinham níveis de PCR > 3 mg/L (21,2% em comparação com 16,8%, respectivamente), indicando inflamação de baixo grau. A associação entre depressão e aumento do nível de PCR foi substancialmente reduzida, mas ainda permaneceu significativa, após ajuste para os fatores clínicos e sociodemográficos (Pitharouli et al., 2021).

Um estudo de coorte longitudinal de base populacional na América do Norte, contou com 30.239 participantes com idade ≥ 45 anos na linha de base (2003–2007) sendo 44% da amostra composta por homens e 64% por mulheres. Nele os autores tinham o objetivo de investigar a relação entre parâmetros metabólicos de saúde e sintomas depressivos e estresse, concluindo então que os níveis de estresse e sintomas depressivos elevados foram relacionados positivamente ao aumento da circunferência da cintura, elevação da PCR ($>3\text{mg/ml}$) e lipoproteína de baixa densidade (HDL) (Gowey et al., 2019). Friend et al. (2022) propõem um potencial mecanismo da PCR na resposta ao trauma na periferia e no SNC: um estressor emocional ou gatilho inflamatório daria início a resposta imune e a liberação de citocinas inflamatórias, como IL-1 β ou IL-6, atuando sobre o fígado para sintetizar a PCR. No endotélio vascular, a PCR poderia ativar o sistema complemento e o receptor Fc gama (Fc γ) de monócitos para promover a ativação de macrófagos e induzir a cascata de sinalização inflamatória. Citocinas atuariam aumentando na permeabilidade da BHE, aumentando o tráfego de macrófagos e PCR para o SNC. A

PCR também pode induzir a ruptura da BHE pela ativação de receptores Fcγ endoteliais. A micróglia e os astrócitos também expressam receptores Fcγ que podem ser ativados por qualquer nível de PCR dentro do SNC. Ambos os neurônios e astrócitos podem regular a expressão de PCR com estados inflamatórios agudos e crônicos. Correlacionando dessa forma situações de estresse e respostas inflamatórias (Friend et al., 2022). Corroborando com os resultados desse estudo apresentados na figura 5, que mostram uma correlação positiva entre os níveis de PCR e os níveis de estresse na amostra total e em indivíduos com covid-19, um estudo recente, publicado em julho de 2022, que contou com 90 pacientes pós covid-19 e 59 controles, submetidos a avaliações com um questionário on-line que incluiu a escala de depressão, ansiedade e estresse-21 (DASS-21) e de metabólitos da via da quinurenina, identificou que 32,2% dos participantes com covid-19 apresentaram sintomas depressivos graves e extremamente graves, 21,1% apresentaram ansiedade grave e extremamente grave e 33,3% apresentaram sinais de estresse grave e extremamente grave no acompanhamento, enquanto 6,6% dos participantes exibiram sintomas graves e extremamente graves. Além disso, a quinurenina foi um preditor positivo de ansiedade e estresse (Kucukkarapinar et al., 2022). Cabe lembrar o envolvimento da via das quinureninas nos processos inflamatórios relacionados ao TDM, já citados no texto.

Os achados do presente estudo devem ser interpretados considerando algumas limitações. Primeiro, por se tratar de um estudo transversal, não se pode inferir causalidade. Em segundo lugar, a maioria da amostra de covid-19 incluída no estudo foi assintomática ou apresentava sintomas leves, o que pode limitar a generalização dos achados para casos moderados/graves. Finalmente, foi investigado apenas um biomarcador clinicamente relevante na covid-19 e saúde mental. Assim, estudos sobre o envolvimento de outros biomarcadores se faz necessário, em função da complexidade do tema. Apesar dessas limitações, o presente estudo tem muitos pontos fortes. Primeiro, esse estudo avaliou o diagnóstico psiquiátrico usando uma entrevista clínica padronizada, que é uma avaliação padrão-ouro para diagnóstico psiquiátrico em pesquisa, enquanto outros estudos descritos na literatura têm se concentrado em ferramentas de triagem que fornecem apenas a informação sobre a presença de um indicativo de doença mental comum, em vez de um diagnóstico clínico. Em segundo lugar, o desenho desse estudo permitiu avaliar indivíduos com covid-19 em uma janela curta (de quatro a seis semanas de sua

infecção), o que controla o impacto da duração da infecção nos resultados estudados. Por fim, o início do estudo foi muito oportuno, pois teve início em setembro de 2020. Em resumo, os achados do presente estudo mostraram que a infecção por covid-19 está associada a uma maior gravidade dos sintomas depressivos, estresse e níveis de PCR. Além disso, os níveis de PCR foram maiores em indivíduos com TDM e covid-19, em comparação com indivíduos com covid-19 sem TDM. Esses resultados podem contribuir para o desenho de futuros estudos de coorte prospectivos destinados a avaliar o desenvolvimento de transtornos mentais comuns após a infecção por covid-19, bem como os fundamentos biológicos para as condições psiquiátricas devido à infecção por covid-19.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que, embora indivíduos com covid-19 não apresentaram maiores taxas de TDM, eles já exibem maior gravidade de sintomas depressivos, níveis de estresse e níveis de PCR em comparação com indivíduos sem covid-19. Além disso, entre os indivíduos com covid-19, aqueles com sintomas moderados/graves apresentaram maior gravidade dos sintomas depressivos, bem como maiores níveis de PCR em relação aos sintomas assintomáticos/leves. Curiosamente, indivíduos com TDM e covid-19 aumentaram os níveis de PCR em comparação com indivíduos com covid-19 sem TDM. Além disso, foi descoberto que quanto maiores os níveis de estresse, maior a gravidade dos sintomas depressivos. Por fim, os achados desse estudo mostraram que quanto maiores os níveis de PCR, maior a gravidade dos sintomas depressivos em ambos os casos e controles e quanto maiores os níveis de PCR, maior a gravidade dos sintomas de estresse, mas apenas em indivíduos com covid-19.

REFERÊNCIAS

Achar A, Ghosh CJC. COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain barrier relevance. 2020;9(11):2360.

Afridi R, Suk K. Neuroinflammatory Basis of Depression: Learning From Experimental Models. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2021;15:691067.

Amorim P. Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(3):106–115.

Aslan H, Pekince H. Nursing students' views on the COVID-19 pandemic and their perceived stress levels. *Perspectives in psychiatric care*. 2021;57(2):695-701.

Barnes J, Mondelli V, Pariante CM. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):81-98.

Becher B, Spath S, Goverman J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nature reviews Immunology*. 2017;17(1):49-59.

Bilbo SD, Schwarz JM. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2012;33(3):267-86.

Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature reviews Neuroscience*. 2007;8(1):57-69.

Cakmak JD, Liu L, Poirier SE, Schaefer B, Poolacherla R, Burhan AM, et al., The functional and structural associations of aberrant microglial activity in major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2022;47(3):E197-e208.

Camacho RC, Alabed S, Zhou H, Chang SL. Network Meta-analysis on the Changes of Amyloid Precursor Protein Expression Following SARS-CoV-2 Infection. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2021;16(4):756-69.

Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al., Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-36.

Choe K, Park HY, Ikram M, Lee HJ, Park TJ, Ullah R, et al., Systematic Review of the Common Pathophysiological Mechanisms in COVID-19 and Neurodegeneration: The Role of Bioactive Compounds and Natural Antioxidants. *Cells*. 2022;11(8).

Cohen K, Ren S, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Guo Y, et al., Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during

the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. 2022;376:e068414.

Conti P, Caraffa A, Ronconi G, Conti CM, Kritas SK, Mastrangelo F, et al., Impact of mast cells in depression disorder: inhibitory effect of IL-37 (new frontiers). Immunologic research. 2018;66(3):323-31.

Darmarajan, Thiviya, et al. "Autoantibodies and autoimmune disorders in SARS-CoV-2 infection: pathogenicity and immune regulation." Environmental Science and Pollution Research (2022): 1-16.

Deng SL, Chen JG, Wang F. Microglia: A Central Player in Depression. Current medical science. 2020;40(3):391-400.

Derogatis LR. SCL-90-R: lista de verificação de sintomas-90-R: manual de administração, pontuação e procedimentos. Minneapolis: Sistemas Nacionais de Computadores; 1994:123.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 (5th edition). Reference Reviews. 2014;28(3):36-7.

Duval D, Palmer JC, Tudge I, Pearce-Smith N, O'Connell E, Bennett A, et al., Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. BMJ (Clinical research ed). 2022;377:e068743.

Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. BMC Psychiatry. 2018;18(1):100.

Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. Journal of affective disorders. 2015;172:96-102.

Gallo EAG, Munhoz TN, Loret de Mola C, Murray J. Gender differences in the effects of childhood maltreatment on adult depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. Child abuse & neglect. 2018;79:107-14.

Grolli RE, Mingoti MED, Bertollo AG, Luzardo AR, Quevedo J, Réus GZ, et al., Impact of COVID-19 in the Mental Health in Elderly: Psychological and Biological Updates. Molecular neurobiology. 2021;58(5):1905-16.

Guo LT, Wang SQ, Su J, Xu LX, Ji ZY, Zhang RY, et al., Baicalin ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behavior through inhibition of toll-like receptor 4 expression via the PI3K/AKT/FoxO1 pathway. Journal of Neuroinflammation. 2019;16(1):95.

Guo P, Benito Ballesteros A, Yeung SP, Liu R, Saha A, Curtis L, et al., COVCOG 2: Cognitive and Memory Deficits in Long COVID: A Second Publication From the COVID and Cognition Study. Frontiers in Aging Neuroscience. 2022;14.

Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *American Journal of Roentgenology*. 2020;215(2):338-43.

Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):789-98.

Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(7):1206-12.

Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(4):1225.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.

Hossain MF, Hasana S, Mamun AA, Uddin MS, Wahed MII, Sarker S, et al., COVID-19 Outbreak: Pathogenesis, Current Therapies, and Potentials for Future Management. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11.

Howard DM, Adams MJ, Clarke T-K, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, et al., Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature neuroscience*. 2019;22(3):343-52.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, Hu P, Guo L, Liu M, Xu J, Zhang X, Qu Y, Fan Y, Li X, Li C, Yu T, Xia J, Wei M, Chen L, Li Y, Xiao F, Liu D, Wang J, Wang X, Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-758.

Hyde JS, Mezulis AH. Gender Differences in Depression: Biological, Affective, Cognitive, and Sociocultural Factors. *Harvard Review of Psychiatry*. 2020;28(1).

Ishak A, Mehendale M, AlRawashdeh MM, Sestacovschi C, Sharath M, Pandav K, et al., The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. *Gene*. 2022;836:146674.

Jeganathan K, Paul AB. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A systematic review. *Obstetric medicine*. 2022;15(2):91-8.

Jeong Gi U, Lyu J, Kim K-D, Chung Young C, Yoon Gun Y, Lee S, et al., SARS-CoV-2 Infection of Microglia Elicits Proinflammatory Activation and Apoptotic Cell Death. *Microbiology Spectrum*. 2022;0(0):e01091-22.

Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al., *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19*. 2020;12(4):372.

Kashima DT, Grueter BA. Toll-like receptor 4 deficiency alters nucleus accumbens synaptic physiology and drug reward behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(33):8865-70.

Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al., *Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(5):373-87.

Kong F, Jiang X, Wang R, Zhai S, Zhang Y, Wang D. Forsythoside B attenuates memory impairment and neuroinflammation via inhibition on NF- κ B signaling in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):305.

Kshirsagar MM, Dodamani AS, Dodamani GA, Khobragade VR, Deokar RN. Impact of Covid-19 on Mental Health: An Overview. *Reviews on recent clinical trials*. 2021;16(3):227-31.

Abernethy TJ, Avery OT, Joem. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with c polysaccharide of pneumococcus. 1941;73(2):173-82.

Ablij HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *European Journal of Internal Medicine*. 2002;13(7):412-22.

Lau JT, Yang X, Pang E, Tsui HY, Wong E, Wing YK. SARS-related perceptions in Hong Kong. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(3):417-24.

Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull*. 2021;37(6):863-80.

Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep*. 2018;8(1):2861.

Lima M, Siokas V, Aloizou A-M, Liampas I, Mentis A-FA, Tsouris Z, et al., *Unraveling the Possible Routes of SARS-COV-2 Invasion into the Central Nervous System. Current Treatment Options in Neurology*. 2020;22(11):37.

Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2018;19(5):349-59.

Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. 2021;33(2):155-62.

Liya G, Yuguang W, Jian L, Huaiping Y, Xue H, Jianwei H, et al., *Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review*. *APMIS*. 2020;128(6):423-32.

Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al., Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020;77(6):683-90.

Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Patten SB, Singer A, et al., Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *General Hospital Psychiatry*. 2018;53:65-72.

Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al., Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919-29.

Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews Immunology*. 2016;16(1):22-34.

Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *The Journal of infectious diseases*. 2007;195(7):1018-28.

Muhammad T, Ikram M, Ullah R, Rehman SU, Kim MO. Hesperetin, a Citrus Flavonoid, Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation, Apoptosis and Memory Impairments by Modulating TLR4/NF- κ B Signaling. *Nutrients*. 2019;11(3).

Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.

Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al., Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of medical virology*. 2020;92(7):699-702.

Park HY, Park WB, Lee SH, Kim JL, Lee JJ, Lee H, et al., Posttraumatic stress disorder and depression of survivors 12 months after the outbreak of Middle East respiratory syndrome in South Korea. *BMC public health*. 2020;20(1):605.

Perry BI, Oltean BP, Jones PB, Khandaker GM. Cardiometabolic risk in young adults with depression and evidence of inflammation: A birth cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;116:104682.

Pfau ML, Ménard C, Russo SJ. Inflammatory Mediators in Mood Disorders: Therapeutic Opportunities. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2018;58:411-28.

Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al., Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):762-8.

Rahimian R, Belliveau C, Chen R, Mechawar N. Microglial Inflammatory-Metabolic Pathways and Their Potential Therapeutic Implication in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2022;13:871997.

Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, et al., The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300:141-54.

Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020;92(11):2409-11.

Ceban F, Nogo D, Carvalho IP, Lee Y, Nasri F, Xiong J, et al., Association Between Mood Disorders and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2021;78(10):1079-91.

Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, Jones DNC, Drevets WC, et al., Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2019;214(1):11-9.

Chen J, Zhang SX, Yin A, Yáñez JA. Mental health symptoms during the COVID-19 pandemic in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12:05011.

Cheng Y, Desse S, Martinez A, Worthen RJ, Jope RS, Beurel E. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain, behavior, and immunity*. 2018;69:556-67.

Daly M, Sutin AR, Robinson E. Longitudinal changes in mental health and the COVID-19 pandemic: evidence from the UK Household Longitudinal Study. *Psychological medicine*. 2020:1-10.

Eswarappa M, Neylan TC, Whooley MA, Metzler TJ, Cohen BE. Inflammation as a predictor of disease course in posttraumatic stress disorder and depression: A prospective analysis from the Mind Your Heart Study. *Brain, behavior, and immunity*. 2019;75:220-7.

Fisher BA, Veenith T, Slade D, Gaskell C, Rowland M, Whitehouse T, et al., Namilumab or infliximab compared with standard of care in hospitalised patients with COVID-19 (CATALYST): a randomised, multicentre, multi-arm, multistage, open-label, adaptive, phase 2, proof-of-concept trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2022;10(3):255-66.

Friend SF, Nachnani R, Powell SB, Risbrough VB. C-Reactive Protein: Marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery. *The European journal of neuroscience*. 2022;55(9-10):2297-310.

Santomauro, DF. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10312):1700-12.

Gowey MA, Khodneva Y, Tison SE, Carson AP, Cherrington AL, Howard VJ, et al., Depressive symptoms, perceived stress, and metabolic health: The REGARDS study. *International journal of obesity (2005)*. 2019;43(3):615-32.

- Gramaglia C, Gattoni E, Gambaro E, Bellan M, Balbo PE, Baricich A, et al., Anxiety, Stress and Depression in COVID-19 Survivors From an Italian Cohort of Hospitalized Patients: Results From a 1-Year Follow-Up. *Front Psychiatry*. 2022;13:862651.
- Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2015;49:206-15.
- Halaris A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from? *Current opinion in psychiatry*. 2019;32(5):422-8.
- He X, Zhang D, Zhang L, Zheng X, Zhang G, Pan K, et al., Neurological and psychiatric presentations associated with COVID-19. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2022;272(1):41-52.
- Henna E, Zilberman ML. Instrumentos de Avaliação de Aspectos Adicionais Relacionados à Saúde Mental. In: Gorenstein C, Wang YP, Hungerbühler I. Org, editores. *Instrumentos de Avaliação em Saúde Mental*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2016;432–435.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.
- Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer T, Grannemann B, Soyombo A, et al., Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:105-13.
- Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychological medicine*. 2017;47(13):2229-37.
- Köhler-Forsberg O, Buttenschøn HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, et al., Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;62:344-50.
- Kucukkarapinar M, Yay-Pence A, Yildiz Y, Buyukkoruk M, Yaz-Aydin G, Deveci-Bulut TS, et al., Psychological outcomes of COVID-19 survivors at sixth months after diagnose: the role of kynurenine pathway metabolites in depression, anxiety, and stress. *Journal of neural transmission*. 2022:1-13.
- Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, et al., Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;259:75-82.
- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al., Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;127:104370.

Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al., Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(16):2174-9.

Pitharouli, MC, Hageaars, SP, Glanville, KP, et al., "Elevated C-reactive protein in patients with depression, independent of genetic, health, and psychosocial factors: results from the UK biobank." *American Journal of Psychiatry* 178.6 (2021): 522-529.

Marić NP, Lazarević LJB, Priebe S, Mihić LJ, Pejović-Milovančević M, Terzić-Šupić Z, et al., Covid-19-related stressors, mental disorders, depressive and anxiety symptoms: a cross-sectional, nationally-representative, face-to-face survey in Serbia. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2022;31:e36.

Mattioli AV, Coppi F, Manenti A, Farinetti A. Subclinical Vascular Damage: Current Insights and Future Potential. *Vascular health and risk management*. 2021;17:729-38.

Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS drugs*. 2022;36(7):681-702.

Miyata Y, Inoue H, Hirai K, Ishikawa F, Ohta S, Sato H, et al., Serum cystatin C and CRP are early predictive biomarkers for emergence of hypoxia in COVID-19. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2022.

Monnat SM, Chandler RF. Long Term Physical Health Consequences of Adverse Childhood Experiences. *The Sociological quarterly*. 2015;56(4):723-52.

Monroe SM, Slavich GM, Georgiades K. The social environment and depression: The roles of life stress. 2014.

Notter, T., S. M. Schalbeter, N. E. Clifton, D. Mattei, J. Richetto, K. Thomas, U. Meyer and J. Hall (2021). "Neuronal activity increases translocator protein (TSPO) levels." *Mol Psychiatry* 26(6): 2025-2037.

Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological medicine*. 2019;49(12):1958-70.

Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological medicine*. 2019;49(12):1958-70.

Patel N, Dahman B, Bajaj JS. Development of New Mental and Physical Health Sequelae among US Veterans after COVID-19. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(12).

Paul, S. and G. Lal (2017). "The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy." *Front Immunol* 8: 1124.
Réus GZ, Jansen K, Titus S, Carvalho AF, Gabbay V, Quevedo J. Kynurenine

pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies. *J Psychiatr Res.* 2015 Sep;68:316-28

Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, et al., The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2015;300:141-54.

Reynolds JL, Mahajan SD. SARS-COV2 Alters Blood Brain Barrier Integrity Contributing to Neuro-Inflammation. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology.* 2021;16(1):4-6.

Ringwald KG, Pfarr JK, Schmitt S, Stein F, Brosch K, Meller T, et al., Interaction of recent stressful life events and childhood abuse on orbitofrontal grey matter volume in adults with depression. *Journal of affective disorders.* 2022;312:122-7.

Rokni M, Heidari Nia M, Sarhadi M, Mirinejad S, Sargazi S, Moudi M, et al., Association of TMPRSS2 Gene Polymorphisms with COVID-19 Severity and Mortality: a Case-Control Study with Computational Analyses. *Applied biochemistry and biotechnology.* 2022;194(8):3507-26.

Saccaro LF, Schilliger Z, Dayer A, Perroud N, Piguet C. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2021;127:184-92.

Shadrina, M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry.* 2018;9: 334.

Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Statins for the treatment of depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of affective disorders.* 2016;200:235-42.

Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al., Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry.* 2015;72(3):268-75.

Shi L, Lu ZA, Que JY, Huang XL, Liu L, Ran MS, et al., Prevalence of and Risk Factors Associated With Mental Health Symptoms Among the General Population in China During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA network open.* 2020;3(7):e2014053.

Singh M, Bansal V, Feschotte C. A Single-Cell RNA Expression Map of Human Coronavirus Entry Factors. *Cell reports.* 2020;32(12):108175.

Smith KJ, Au B, Ollis L, Schmitz NJEg. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta-analysis. 2018;102:109-32.

de Sousa GM, Tavares VDO, de Meiroz Grilo MLP, Coelho MLG, de Lima-Araújo GL, Schuch FB, Galvão-Coelho NL. Mental Health in COVID-19 Pandemic: A Meta-Review of Prevalence Meta-Analyses. *Front Psychol.* 2021; 12:703838.

Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(7):2085-94.

Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *Journal of clinical immunology*. 1999;19(4):203-14.

Sun F, Zhao Z, Li Q, Zhou X, Li Y, Zhang H, et al., Detrimental Effect of C-Reactive Protein on the Cardiometabolic Cells and Its Rectifying by Metabolic Surgery in Obese Diabetic Patients. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2020;13:1349-58.

Szalai AJ, van Ginkel FW, Wang Y, McGhee JR, Volanakis JE. Complement-dependent acute-phase expression of C-reactive protein and serum amyloid P-component. 2000;165(2):1030-5.

Tillett WS, Francis Jr T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. 1930;52(4):561.

Tillett WS, Francis T. Serological Reactions In Pneumonia With A Non-Protein Somatic Fraction Of Pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52(4):561-71.

Toniatti C, Arcone R, Majello B, Ganter U, Arpaia G, Ciliberto G, et al., Regulation of the human C-reactive protein gene, a major marker of inflammation and cancer. 1990;7(3):199-212.

Uher R, Tansey KE, Dew T, Maier W, Mors O, Hauser J, et al., An Inflammatory Biomarker as a Differential Predictor of Outcome of Depression Treatment With Escitalopram and Nortriptyline. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(12):1278-86.

Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al., Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82.

Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al., Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82.

Villarreal MA, Terlizzi EP. Symptoms of depression among adults: United States, 2019. Hyattsville, MD, USA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2020.

Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology*. 2001;38(2):189-97.

Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al., C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open forum infectious diseases*. 2020;7(5):ofaa153.

Wang H, He Y, Sun Z, Ren S, Liu M, Wang G, et al., Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):132.

Wiener CD, Moreira FP, Portela LV, Strogulski NR, Lara DR, da Silva RA, et al., Interleukin-6 and Interleukin-10 in mood disorders: A population-based study. *Psychiatry research*. 2019;273:685-9.

Winkler P, Mohrova Z, Mlada K, Kuklova M, Kagstrom A, Mohr P, et al., Prevalence of current mental disorders before and during the second wave of COVID-19 pandemic: An analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. *Journal of psychiatric research*. 2021;139:167-71.

Wright-Jin EC, Gutmann DH. Microglia as Dynamic Cellular Mediators of Brain Function. *Trends in molecular medicine*. 2019;25(11):967-79.

World Health Organization. Depression [acesso em 20 jul 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Yi C, Sun X, Ye J, Ding L, Liu M, Yang Z, et al., Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cellular & molecular immunology*. 2020;17(6):621-30.

Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology*. 1991;23(2):118-24.

Zare H, Meyerson NS, Nwankwo CA, Thorpe RJ, Jr. How Income and Income Inequality Drive Depressive Symptoms in U.S. Adults, Does Sex Matter: 2005-2016. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6227.

Zeng N, Zhao YM, Yan W, Li C, Lu QD, Liu L, Ni SY, Mei H, Yuan K, Shi L, Li P, Fan TT, Yuan JL, Vitiello MV, Kosten T, Kondratiuk AL, Sun HQ, Tang XD, Liu MY, Lalvani A, Shi J, Bao YP, Lu L. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Mol Psychiatry*. 2022; 6:1–11.

Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(5):105954.

Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology*. 2020;92(5):479-90.

Zhang SX, Chen RZ, Xu W, Yin A, Dong RK, Chen BZ, et al., A Systematic Review and Meta-Analysis of Symptoms of Anxiety, Depression, and Insomnia in Spain in the COVID-19 Crisis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2).

Zhang SX, Huang H, Li J, Antonelli-Ponti M, Paiva SF, da Silva JA. Predictors of Depression and Anxiety Symptoms in Brazil during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13).

Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, et al., Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):99.

Zhou J, Zhou J, Sun Z, Feng L, Feng Y, Xiao L, et al., The association of C-reactive protein with responses to escitalopram antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2022;306:32-8.

Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al., Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. 2020.

APÊNDICE A – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE MARCADORES DE DANO NEURONAL E NEUROINFLAMATÓRIOS E SUAS RELAÇÕES COM TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EM SUJEITOS POSITIVOS PARA COVID-19

Pesquisador: Gislaine Zilli Réus

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35443820.2.1001.0119

Instituição Proponente: Universidade do Extremo Sul Catarinense

Patrocinador Principal: Universidade do Extremo Sul Catarinense

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.172.382

Apresentação do Projeto:

Estudo caso-controle, que pretende investigar a formação de marcadores inflamatórios associados a dano neuronal, e suas relações com transtornos neuropsiquiátricos em sujeitos positivos para COVID-19. A população do estudo será composta por indivíduos adultos entre 18 e 90 anos residentes na região sul do Brasil que tenham resultado positivo para Coronavírus SARS-CoV-2 e não sejam indivíduos com diagnóstico psiquiátrico. A amostra mínima, pareada, será constituída por 450 participantes, sendo 150 positivos para Covid-19 e 300 negativos, como duplo controle. Os procedimentos metodológicos incluem prospecção de participantes que atendam ao critério amostral, por mídia, seguido de três períodos de coleta de dados após a definição dos participantes da pesquisa com resultado positivo para Covid-19 e reaplicação de teste por PCR para confirmação: o primeiro, ocorrerá de 4 a 6 semanas após diagnóstico comprovado para COVID-19. Neste momento, será aplicado um questionário para determinação do perfil sociodemográfico e registro retrospectivo sobre a saúde integral do indivíduo e escalas para a investigação de transtornos psiquiátricos e alterações do ritmo biológico. Além disso, serão obtidas medidas biométricas e amostras de material biológico através da coleta de sangue e fezes. O segundo ocorrerá da 24 a 26 semanas e o terceiro na 48 a 50 semanas após o primeiro período, incluindo em ambos, além da aplicação das escalas para transtornos

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

UF: SC

Município: CRICIUMA

CEP: 88.806-000

Telefone: (48)3431-2606

E-mail: cetica@unesc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 4.172.382

psiquiátricos, medidas biométricas e coletadas amostras de material biológico (sangue e fezes) para monitoramento de marcadores neuroinflamatórios, dano neuronal e análise da microbiota intestinal. Os instrumentos de coleta de dados incluem o Mini International Neuropsychiatric Interview Plus, a Escala de Hamilton para ansiedade e depressão, o Biological Rhythm Interview, o Functional Assessment Short Test, o Inventário de sintomas de estresse. Dos materiais biológicos serão analisados: HDL, LDL, triglicerídeos, colesterol total, glicemia glicada, CCL23, IL-6, IL-1 β , IL-17, TNF-, IL-10, IL-17 IL-1ra, ACTH, cortisol, caspase 3, caspase 8, BDNF, concentração de acetilcolinesterase, marcadores de estresse oxidativo/nitrosativo, níveis de free DNAm, mitofusins 2, Opa1, Fis-1, Drp-1, PINK1, Parkin, Bnip3, Beclin-1, P62/SQSTM1 LC3 A/B, número de cópias de DNA mitocondrial, dinâmica mitocondrial e análise da microbiota intestinal. A coleta de dados e teste/exames laboratoriais serão coletados na residência do participante ou nas dependências da UNESC. A coleta de dados prevista é de agosto de 2010 a maio de 2021.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Investigar a associação de marcadores inflamatórios e de dano neuronal e suas relações com transtornos neuropsiquiátricos em sujeitos positivos para COVID19.

Objetivos Específicos

- 1) Analisar os níveis periféricos de CCL23 (marcador envolvido em respostas inflamatórias após lesões cerebrais), das citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 β , IL-17, fator de necrose tumoral alfa (TNF-)) e das anti-inflamatórias IL-10, IL-17 IL-1ra, as quais são envolvidas em ativação de células gliais em sujeitos positivos para COVID-19;
- 2) Avaliar os níveis periféricos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol e receptor de glicocorticoide (GR), os quais estão associados a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), em sujeitos positivos para COVID19;
- 3) Avaliar os níveis periféricos de caspase 8 e do fator neurotrófico-derivado do cérebro (BDNF) (associados a danos no SNC) além da concentração enzimática da enzima acetilcolinesterase em sujeitos positivos para COVID-19;

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2606

E-mail: cetica@unesc.net

Continuação do Parecer: 4.172.382

- 4) Avaliar perifericamente marcadores de estresse oxidativo/nitrosativo (os quais são associados com inflamação e ativação de células gliais) em sujeitos positivos para COVID-19;
- 5) Verificar parâmetros físicos e laboratoriais indicadores de síndrome metabólica.
- 6) Analisar a microbiota intestinal (a qual está associada com inflamação) em sujeitos positivos para COVID-19;
- 7) Avaliar os níveis de free DNAmT e o número de cópias de DNA mitocondrial, assim como o processo de dinâmica mitocondrial e mitofagia através da avaliação do imunoconteúdo das proteínas mitofusins 1, mitofusins 2, Opa1, Fis1, Drp-1, PINK1, Parkin, Bnip3, Beclin-1, P62/SQSTM1 LC3 A/B em sujeitos positivos para COVID-19;
- 8) Investigar a ocorrência de sintomas de estresse, ansiedade, depressão, ritmo biológico e funcionalidade em sujeitos positivos para COVID-19;
- 9) Aplicar ferramentas de bioinformática e análises estatísticas robustas para avaliar correlações entre marcadores inflamatórios e mitocondriais, assim como para integrar os marcadores periféricos com dados clínicos e neuropsicológicos relevantes

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os entrevistados podem se sentir desconfortáveis com a aplicação dos questionários, os quais envolvem aspectos emocionais. Caso ocorra, os psicólogos e/ou psiquiatras da equipe avaliarão a necessidade de interrupção momentânea da entrevista e darão o suporte necessário. O indivíduo não será excluído da pesquisa, a não ser que opte por isso, e poderá dar continuidade num segundo momento. Além disso, as entrevistas serão realizadas em local reservado, confortável e higienizado. Há também o risco da perda da confidencialidade dos dados e este risco será amenizado pelo comprometimento dos pesquisadores em manter a privacidade dos dados pessoais do participante da pesquisa. Também pode haver um pequeno desconforto na coleta de sangue e pequeno hematoma local, ambos transitórios. O risco de infecção será minimizado com a coleta sendo realizada por um profissional da saúde capacitado. Além disso, será aplicado o protocolo de

Endereço: Avenida Universitária, 1.105	CEP: 88.806-000
Bairro: Universitário	
UF: SC	Município: CRICIUMA
Telefone: (48)3431-2606	E-mail: celica@unesc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 4.172.382

segurança preconizado pela OMS, com o uso de procedimentos e equipamentos de segurança adequados de acordo com norma nacional de biossegurança devido à alta virulência do SARS-CoV-2.

Será oferecido um lanche para evitar desconforto após o procedimento. Existe também o risco de ter dificuldade em atingir o "n" previsto para o recrutamento conforme cálculo estatístico, pois os indivíduos podem se negar a participar da pesquisa devido a exigência de coleta sanguínea e de amostra de fezes. Além disso, muitos voluntários podem ser perdidos pois podem se enquadrar nos critérios de exclusão.

Obs. garantir o anonimato dos participantes da pesquisa.

Benefícios:

Os indivíduos participantes da pesquisa serão voluntários e não terão qualquer ganho financeiro ou de atendimento do profissional da área da saúde. No entanto, serão ressarcidos os custos com transporte dos participantes. A pesquisa de dados gerais e das bases biológicas servirá de subsídio para o entendimento do comportamento da nova doença COVID-19 na população da região sul do Brasil. Os casos que forem identificados sintomas depressivos importantes, serão encaminhados para atendimento especializado em unidades de saúde. Será salientado para os participantes a importância de sua participação na pesquisa e que trará a possibilidade de busca de soluções para o tratamento e entendimento do curso da COVID-19. Os resultados da pesquisa serão divulgados em formato acessível à população em geral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa muito relevante, pela temática abordada e pela metodologia adotada, tendo em vista a necessidade de compreensão do impacto do vírus SARS-CoV-2 na saúde humana e na sociedade,

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. Ajustar o TCLE, detalhando os procedimentos metodológicos.

Descrever de forma detalhada a garantia de transporte, alimentação e seguro para do participante da pesquisa, se este tiver que se deslocar para a coleta de dados.

Detalhar os procedimentos metodológicos.

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2806

E-mail: cetica@unesc.net

Continuação do Parecer: 4.172.382

Recomendações:

Ajustar o TCLE, detalhando os procedimentos metodológicos.

Descrever de forma detalhada a garantia de transporte, alimentação e seguro para do participante da pesquisa, se este tiver que se deslocar para a coleta de dados.

Detalhar os procedimentos metodológicos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, em consonância com o comunicado do CONEP, ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19).

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1599019.pdf	22/07/2020 17:00:52		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_COVID.docx	22/07/2020 16:42:28	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_aceite_UFFS.pdf	22/07/2020 16:41:37	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_aceite_UNESC.pdf	22/07/2020 16:41:29	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Outros	MINI_Plus.pdf	22/07/2020 16:39:13	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo_3.pdf	22/07/2020 16:34:37	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_2.pdf	22/07/2020 14:59:22	Gislaine Zilli Réus	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Universitária, 1.105
 Bairro: Universitário CEP: 88.806-000
 UF: SC Município: CRICIUMA
 Telefone: (48)3431-2606 E-mail: cetica@unesc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 4.172.382

CRICIUMA, 24 de Julho de 2020

Assinado por:
Marco Antônio da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

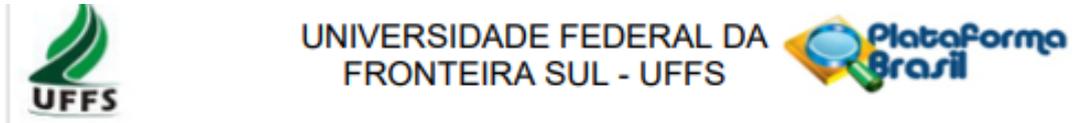
UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2606

E-mail: celica@unesc.net

APÊNDICE B – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE MARCADORES DE DANO NEURONAL E NEUROINFLAMATÓRIOS E SUAS RELAÇÕES COM TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EM SUJEITOS POSITIVOS PARA COVID-19

Pesquisador: ZULEIDE MARIA IGNACIO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35443820.2.2001.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Universidade do Extremo Sul Catarinense

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.298.662

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO – RESUMO

A pandemia causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), causador da COVID-19 cresce a níveis alarmantes trazendo graves problemas de saúde pública, além dos próprios problemas ocasionados pelo vírus, que incluem graves problemas respiratórios. Além disso, tanto o vírus quanto as consequências da pandemia podem levar ao surgimento de problemas neurológicos e transtornos psiquiátricos. Estudos recentes apontam que indivíduos infectados apresentam alterações neurológicas, mas os mecanismos pelos quais essas alterações e outras que possivelmente ocorrerão tardiamente ainda não foram elucidadas. Há evidências de que o processo inflamatório decorrente da infecção, bem como do estresse psicológico causado pela pandemia levaria a alterações importantes em vários sistemas biológicos e que afetaria o sistema nervoso central (SNC), levando então ao surgimento de transtornos psiquiátricos. Assim, o presente projeto tem como objetivo investigar a associação de marcadores inflamatórios e de dano neuronal e suas relações com transtornos neuropsiquiátricos em sujeitos positivos para COVID-19. O estudo será um caso-controle em que os casos serão indivíduos sintomáticos e assintomáticos positivos para COVID-19 e os controles serão indivíduos negativos para COVID-19. Serão aplicadas escalas para avaliação da presença de estresse, depressão, ansiedade e alterações do ritmo biológico. Além disso, será investigado periféricamente marcadores de dano neuronal,

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

bem como de inflamação, dano mitocondrial e microbiota intestinal, os quais também se relacionam com inflamação. Será correlacionado esses marcadores com a ocorrência dos transtornos psiquiátricos. Os resultados da pesquisa poderão trazer o entendimento de como o vírus afeta o SNC além de identificar a presença de transtornos que já são por si um problema de saúde pública. As correlações entre os escores de transtornos e a expressão de marcadores biológicos serão também relevantes, tanto para subsídio dos serviços de saúde, quanto para elencar novos estudos que apontem para possíveis tratamentos.

COMENTÁRIOS:

Adequado

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – HIPÓTESE:

• A COVID-19 tem gerado estressores psicológicos importantes que podem levar ao surgimento de transtornos psiquiátricos e alterações no ritmobiológico• A COVID-19 pode causar danos neuronal e mitocondrial. • A COVID-19 pode alterar o sistema imunológico e o SNC. • A COVID-19 pode aumentar a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. • A COVID-19 pode influenciar na microbiota intestinal.

HIPÓTESE – COMENTÁRIOS:

Adequada

TRANSCRIÇÃO – OBJETIVOS:

Objetivo Primário: Investigar a associação de marcadores inflamatórios e de dano neuronal e suas relações com transtornos neuropsiquiátricos em sujeitos positivos para COVID-19. Objetivo Secundário: 1) Analisar os níveis periféricos de CCL23 (marcador envolvido em respostas inflamatórias após lesões cerebrais), das citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 β , IL-17, fator de necrose tumoral alfa (TNF-)) e das anti-inflamatórias IL-10, IL-17 IL-1ra, as quais são envolvidas em ativação de células gliais em sujeitos positivos para COVID-19; 2) Avaliar os níveis periféricos

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

sangue e pequeno hematoma local, ambos transitórios. O risco de infecção será minimizado com a coleta sendo realizada por um profissional da saúde capacitado. Além disso, será aplicado o protocolo de segurança preconizado pela OMS, com o uso de procedimentos e equipamentos de segurança adequados de acordo com norma nacional de biossegurança devido à alta virulência do SARS-CoV-2. Será oferecido um lanche para evitar desconforto após o procedimento. Existe também o risco de ter dificuldade em atingir o "n" previsto para o recrutamento conforme cálculo estatístico, pois os indivíduos podem se negar a participar da pesquisa devido a exigência de coleta sanguínea e de amostra de fezes. Além disso, muitos voluntários podem ser perdidos pois podem se enquadrar nos critérios de exclusão.

RISCOS – COMENTÁRIOS:

Adequados

TRANSCRIÇÃO – BENEFÍCIOS:

Os indivíduos participantes da pesquisa serão voluntários e não terão qualquer ganho financeiro ou de atendimento do profissional da área da saúde. No entanto, serão ressarcidos os custos com transporte dos participantes. A pesquisa de dados gerais e das bases biológicas servirá de subsídio para o entendimento do comportamento da nova doença COVID-19 na população da região sul do Brasil. Os casos que forem identificados sintomas depressivos importantes, serão encaminhados para atendimento especializado em unidades de saúde. Será salientado para os participantes a importância de sua participação na pesquisa e que trará a possibilidade de busca de soluções para o tratamento e entendimento do curso da COVID-19. Os resultados da pesquisa serão divulgados em formato acessível à população em geral.

BENEFÍCIOS – COMENTÁRIOS:

Adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – DESENHO:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

Delineamento Estudo caso-controle. **População em estudo** A população a ser estudada será composta por indivíduos adultos entre 18 e 90 anos residentes na região sul do Brasil. **Amostra** Considerando uma amostra pareada com 2 controles para cada caso, um Odds ratio de 2, exposição dos controles de 20%, risco alfa de 5% e poder de 80%, chegou-se a um tamanho estimado de amostra de 150 casos e 300 controles (total de 450). Os casos serão indivíduos com COVID-19, comprovados por teste, que tenham ou não manifestado os sintomas para a doença. Esses serão contatados e convidados a participar da pesquisa a partir de um banco de dados de pesquisa prévia realizadas pela Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS e também por procura espontânea após divulgação da pesquisa por diversos meios de comunicação. Os controles serão indivíduos saudáveis sem diagnóstico de COVID-19, comprovados por teste. Os indivíduos serão pareados por idade, sexo, cor ou raça, grau de escolaridade e condição econômica, preferencialmente vizinhos dos casos na proporção de um controle para cada caso. **Variáveis** 1. Dependente: Possuir diagnóstico para COVID-19. 2. Independentes: níveis de CCL23, IL-6, IL-1 β , IL-17, TNF-, IL-10, IL-17 IL-1ra, ACTH, cortisol, caspase 3, caspase 8, BDNF, concentração de acetilcolinesterase, marcadores de estresse oxidativo/nitrosativo, microbiota intestinal, níveis de free DNAm, mitofusins 2, Opa1, Fis-1, Drp-1, PINK1, Parkin, Bnip3, Beclin-1, P62/SQSTM1 LC3 A/B, número de cópias de DNA mitocondrial, dinâmica mitocondrial, IMC, HDL, LDL, triglicerídeos, colesterol total, glicemia glicada, estresse, depressão, funcionalidade, transtornos de ansiedade e ritmo biológico.

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA PROPOSTA:

Procedimentos para Coleta de Dados As avaliações serão realizadas de forma prospectiva em três ondas. A coleta de dados para a primeira onda (baseline) ocorrerá de 4 a 6 semanas após diagnóstico comprovado para COVID-19 e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Neste momento, será aplicado um questionário para determinação do perfil sociodemográfico e registro retrospectivo sobre a saúde integral do indivíduo e escalas para a investigação de transtornos psiquiátricos e alterações do ritmo biológico. Além disso, serão obtidas medidas biométricas e amostras de material biológico através da coleta de sangue e fezes. Nas segunda (de 24 a 26 semanas após baseline) e terceira (de 48 a 50 semanas após baseline) ondas, além da aplicação das escalas para transtornos psiquiátricos, serão obtidas medidas biométricas e coletadas amostras de material biológico para monitoramento de marcadores neuroinflamatórios e de dano neuronal. Serão computados apenas óbitos ocasionados por COVID-

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

19. Demais casos, serão excluídos do estudo. Instrumentos Os indivíduos da pesquisa serão entrevistados com data pré-agendada em salas disponibilizadas na UNESCO e na UFFS. Em alguns casos os pesquisadores poderão ir até a residência do participante, quando o mesmo optar por isso. A amostra de sangue será coletada antes de iniciar a entrevista. A coleta da amostra de fezes poderá ser realizada no mesmo dia ou coletada na residência do indivíduo pelo pesquisador em um outro momento. Os procedimentos para a coleta dos materiais biológicos serão realizados em locais apropriados para tais. A entrevista, a aplicação das escalas (Anexo 1), a obtenção de medidas biométricas, as coletas de materiais biológicos serão realizadas em três momentos por psiquiatras, psicólogos e/ou enfermeiros e com uso de procedimentos e equipamentos de segurança adequados de acordo com norma nacional de biossegurança devido à alta virulência do SARS-CoV-2. Será garantido ao participante o entendimento de que os resultados obtidos através da aplicação dos instrumentos de pesquisa não servirão como diagnóstico. Perfil sociodemográfico dos sujeitos (Idade, sexo, estado civil, escolaridade, endereço, classificação econômica pela ABEP) e informações relacionadas à sintomas e tratamentos para a COVID-19. M.I.N.I. Plus (Mini International Neuropsychiatric Interview Plus) – avaliação dos transtornos psiquiátrico do eixo I. HAM-A (Escala de Hamilton para ansiedade) - avaliação dos sintomas de ansiedade. HAM-D (Escala de Hamilton para TDM) - avaliação dos sintomas depressivos. BRIAN (Biological Rhythm Interview) – avaliação do ritmo biológico. FAST (Functional Assessment Short Test) – avaliação da funcionalidade. ISE (Inventário de sintomas de estresse) – para avaliação de sintomas de estresse. Amostra de sangue venoso para análise de: HDL, LDL, triglicérides, colesterol total, glicemia glicada, CCL23, IL-6, IL-1 β , IL-17, TNF-, IL-10, IL-17IL-1ra, ACTH, cortisol, caspase 3, caspase 8, BDNF, concentração de acetilcolinesterase, marcadores de estresse oxidativo/nitrosativo, níveis de free DNAm, mitofusins 2, Opa1, Fis-1, Drp-1, PINK1, Parkin, Bnip3, Beclin-1, P62/SQSTM1 LC3 A/B, número de cópias de DNA mitocondrial, dinâmica mitocondrial. Amostra de fezes para a análise da microbiota intestinal

DESENHO e METODOLOGIA PROPOSTA – COMENTÁRIOS:

Explicar como os participantes serão selecionados e convidados a participar da pesquisa.

Informar como será realizada a devolutiva dos resultados aos participantes e ao local de coleta de dados.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

Informar quando, onde e como os dados serão arquivados pela equipe de pesquisa e o destino a ser dado a eles posteriormente ao tempo de guarda (5 anos)

TRANSCRIÇÃO – CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

Ter diagnóstico para COVID-19, comprovado por teste.- Possuir idade entre 18 e 90 anos.- Residir na região sul do Brasil.- Aceitar participar da pesquisa.- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CRITÉRIO DE INCLUSÃO – COMENTÁRIOS:

Adequado

TRANSCRIÇÃO – CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

- Presença de Transtorno de Humor Bipolar pela M.I.N.I. Plus.- Presença de Transtorno de Uso de Substância Psicoativa nos últimos 6 meses (exceto nicotina, cafeína e álcool) pela M.I.N.I. Plus.- Apresentar alguma condição física ou cognitiva que dificulte a participação da pessoa nas etapas do projeto.- Não aceitar participar da pesquisa.- Não assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO – COMENTÁRIOS:

Adequado

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

A análise preliminar dos dados inspecionará as relações entre as variáveis basais/demográficas, variáveis preditoras (ex. [COVID-19 vs. controle]) e índices de função mitocondrial, inflamação, etc. por meio de testes estatísticos tradicionais (ex., qui-quadrado). As análises preliminares também avaliarão a confusão por variáveis demográficas correspondentes. As análises formais usarão principalmente a modelagem linear generalizada com componentes multiníveis para observações correlacionadas e funções de link apropriadas conforme necessário. A avaliação das premissas distributivas usará gráficos residuais, testes estatísticos formais e verificação preditiva posterior. As violações de premissas serão tratadas por meio de transformação, estimativa robusta, estratificação e/ou escalonamento de coeficientes, quando apropriado. Técnicas de agrupamento serão usadas para discriminar pontuações para grupos de diagnóstico. As análises serão realizadas separadamente em homens e mulheres e em casos e controles para explorar as possíveis associações específicas de sexo e fenótipo entre os marcadores e as variáveis mencionadas.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS – COMENTÁRIOS:

Adequada

TRANSCRIÇÃO – DESFECHOS

Desfecho Primário: Agregar conhecimento a respeito da carga da doença COVID-19 na população da região sul do Brasil. Investigar a associação de marcadores inflamatórios e de dano neuronal e suas relações com transtornos neuropsiquiátricos em sujeitos positivos para COVID-19. **Desfecho Secundário:** Os dados obtidos possibilitarão a divulgação em eventos, revistas, ou congressos científicos relacionados à área e para públicos não-especializados. Além de contribuir para o entendimento global da carga da doença COVID-19.

DESFECHOS – COMENTÁRIOS:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899
UF: SC Município: CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.298.662

Adequados

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Período previsto para coleta de dados – 06-10-2020

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO – COMENTÁRIOS:

Pesquisadora precisa ficar atenta a data de início da coleta de dados para após a aprovação do protocolo pelo CEP-UFFS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO:

Adequada

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido (para maiores de 18 anos), e/ou Termo de assentimento (para menores de 18 anos), e/ou Termo de consentimento livre e esclarecido para os pais ou responsáveis:

- Nominar o pesquisador responsável da UFFS no TCLE;
 - Informar como se dará a devolutiva dos resultados aos participantes e/ou ao local de coleta de dados;
- Não incluir informações de CPF dos participantes.

OBS: O pesquisador salienta que:

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco? Sim

Justificativa: Serão coletadas amostra de sangue venoso para análise de: HDL, LDL, triglicérides,

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899
UF: SC Município: CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

colesterol total, glicemia glicada, CCL23, IL-6, IL-1 β , IL-17, TNF-, IL-10, IL-17 IL-1ra, ACTH, COVID-19, cortisol, caspase 3, caspase 8, BDNF, concentração de acetilcolinesterase, marcadores de estresse oxidativo/nitrosativo, níveis de free DNAm, mitofusins 2, Opa1, Fis-1, Drp-1, PINK1, Parkin, Bnip3, Beclin-1, P62/SQSTM1 LC3 A/B, número decópias de DNA mitocondrial, dinâmica mitocondrial. Além de amostra de fezes para a análise da microbiota intestinal

Nesse sentido, considerando que a pesquisadora irá armazenar material biológico para uso em pesquisas futuras salienta-se, conforme Resolução nº 441 de 12 de maio de 2011, que tal procedimento trata de um biorrepositório, assim faz-se necessário:

"Art. 2 Sempre que houver previsão de armazenamento de material biológico humano, no País ou no exterior, visando à possibilidade de utilização em investigações futuras, além do cumprimento dos requisitos da Resolução CNS no 196/96 e complementares, devem ser apresentados:

I - justificativa quanto à necessidade e oportunidade para utilização futura;

II - consentimento do sujeito da pesquisa, autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano;

III - declaração de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); e

IV - regulamento aprovado pela instituição depositária destinado à constituição e ao funcionamento do banco de material biológico humano

Recomendações:

Considerando a atual pandemia do novo coronavírus, e os impactos imensuráveis da COVID-19 (Coronavirus Disease) na vida e rotina dos/as Brasileiros/as, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) recomenda cautela ao/à pesquisador/a responsável e à sua equipe de pesquisa, de modo que atentem rigorosamente ao cumprimento das orientações amplamente divulgadas pelos órgãos oficiais de saúde (Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde). Durante todo o desenvolvimento de sua pesquisa, sobretudo em etapas como a coleta de dados/entrada em campo e devolutiva dos resultados aos/às participantes, deve-se evitar contato físico próximo aos/às participantes e/ou aglomerações de qualquer ordem, para minimizar a elevada transmissibilidade desse vírus, bem

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

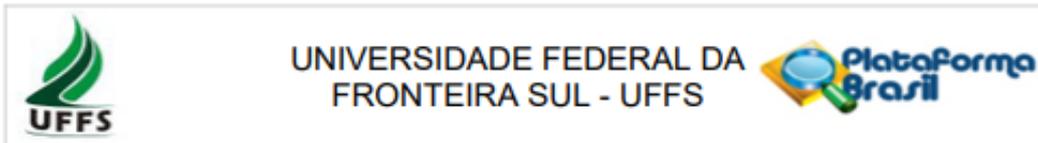
CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.298.662

como todos os demais impactos nos serviços de saúde e na morbimortalidade da população. Sendo assim, sugerimos que as etapas da pesquisa que envolvam estratégias interativas presenciais, que possam gerar aglomerações, e/ou que não estejam cuidadosamente alinhadas às orientações mais atuais de enfrentamento da pandemia, sejam adiadas para um momento oportuno. Por conseguinte, lembramos que para além da situação pandêmica atual, continua sendo responsabilidade ética do/a pesquisador/a e equipe de pesquisa zelar em todas as etapas pela integridade física dos/as participantes/as, não os/as expondo a riscos evitáveis e/ou não previstos em protocolo devidamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Para completa adequação do protocolo de pesquisa à legislação vigente, o/a pesquisador/a DEVERÁ atender as pendências listadas pelo CEP neste parecer. Tais respostas deverão ser apresentadas ao CEP obrigatoriamente em carta de pendências a ser anexada à Plataforma Brasil como 'Outros', contendo a sinalização de onde foram modificadas as pendências emitidas, como também inseridas/corrigidas nos documentos a serem novamente anexados, inclusive nos respectivos campos desta Plataforma para que o sistema possa gerar o documento 'informações básicas do projeto' com as adequações. Não se deve deletar nenhuma informação dos campos da Plataforma Brasil (que não for solicitado aqui), tampouco excluir documentos já inseridos (mesmo que inadequados), apenas inserir/modificar o que solicitado neste parecer:

METODOLOGIA PROPOSTA:

1. Explicar como os participantes serão selecionados e convidados a participar da pesquisa.
2. Informar como será realizada a devolutiva dos resultados aos participantes e ao local de coleta de dados.
3. Informar quando, onde e como os dados serão arquivados pela equipe de pesquisa e o destino a ser dado a eles posteriormente ao tempo de guarda (5 anos)
4. Inserir a informação de que o material coletado será armazenado em banco de dados para utilização futura, sendo que aqui é importante justificar o armazenamento.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

complementações apresentadas no Parecer Consubstanciado do CEP, mas que por se tratarem de alterações consideradas simples, o protocolo poderá ser avaliado "ad referendum", não precisando aguardar até a próxima reunião.

Para que o seu projeto não continue em Pendência, o(a) pesquisador(a) deverá efetuar as alterações solicitadas pelo CEP.

No campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" estão listadas de forma objetiva as pendências que devem ser alteradas ou explicadas. Estas alterações devem estar numeradas na mesma sequência das pendências no Parecer Consubstanciado do CEP e apresentadas de forma objetiva como um documento em anexo na Plataforma Brasil ("outros documentos").

Caso o pesquisador discorde de alguma(s) recomendação(ões) solicitada(s), responda a questão da mesma forma que as outras, identificando-a na carta de resposta às pendências do CEP e justifique os motivos da sua discordância, sob pena de ter o seu projeto arquivado - vide artigo X.3.8 da resolução 466 de 12/12/2012 e Normativa 001/2013 item 2.2.E e F.

Para reavaliação devem ser reenviados todos os documentos do Protocolo de Pesquisa nos quais foram solicitadas alterações (Por exemplo: Projeto, TCLE, termo de Concordância, Termo de uso de imagem, termo de Assentimento). Não é necessário alterar o FUP ou TCC.

As respostas às pendências devem ser enviadas no prazo máximo de 30 dias, para que o projeto não seja RETIRADO. Caso seja necessário um prazo maior para adequação, o(a) pesquisador(a) deve enviar um e-mail à secretaria do CEP antes do término deste prazo.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Bom trabalho!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1601204.pdf	21/09/2020 15:01:45		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_UFFS.pdf	21/09/2020 13:24:45	ZULEIDE MARIA IGNACIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_COVID.docx	22/07/2020 16:42:28	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Outros	MINI_Plus.pdf	22/07/2020 16:39:13	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo_3.pdf	22/07/2020 16:34:37	Gislaine Zilli Réus	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 24 de Setembro de 2020

Assinado por:
Fabiane de Andrade Leite
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br