

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LIA DRAGO RIGUETTE BROSEGHINI

**EFEITOS DA COVID-19 NOS NÍVEIS DE CASPASES E DO FATOR
NEUROTRÓFICO-DERIVADO DO CÉREBRO E SUAS RELAÇÕES COM A
SAÚDE MENTAL**

**CRICIÚMA
AGOSTO, 2024**

LIA DRAGO RIGUETTE BROSEGHINI

**EFEITOS DA COVID-19 NOS NÍVEIS DE CASPASES E DO FATOR
NEUROTRÓFICO-DERIVADO DO CÉREBRO E SUAS RELAÇÕES COM A
SAÚDE MENTAL**

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

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Gislaine Zilli Réus

**CRICIÚMA
AGOSTO, 2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

B874e Broseghini, Lia Drago Rigquette.

Efeitos da COVID-19 nos níveis de caspases e do fator neurotrófico-derivado do cérebro e suas relações com a saúde mental / Lia Drago Rigquette Broseghini. - 2024.

82 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2024.

Orientação: Gislaine Zilli Réus.

1. Caspases. 2. Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro. 3. Transtornos mentais. 4. Transtorno depressivo maior. 5. COVID-19, Pandemia de, 2020.
I. Título.

CDD 23. ed. 616.89

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



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609 de 14.03.2019

PARECER


No dia 9 (nove) do mês de agosto de 2024, às 14 (quatorze) horas, na bloco R1, sala 108, após o cumprimento legal de conclusão das disciplinas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado), realizaram-se a apresentação e a conseqüente defesa da tese intitulada: **“EFEITOS DA COVID-19 NOS NÍVEIS DE CASPASES E DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO E SUAS RELAÇÕES COM A SAÚDE MENTAL”**, da candidata **Lia Drago Riguette Broseghini**. A Banca examinadora foi composta pelos(as) professores(as): **Dra. Alexandra Ioppi Zugno** (Membro Relator – UNESC), **Dr. Eduardo Pacheco Rico** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Gislaïne Tezza Rezin** (Membro Externo – UNISUL) e **Dra. Michelle Lima Garcez** (Membro Externo – UFSC). Após a apresentação, a candidata foi arguida pela Banca Examinadora, que assim expressou o resultado final da tese:

Trabalho aprovado

Trabalho não aprovado

Observações:


Criciúma, SC, 9 de agosto de 2024.

Documento assinado digitalmente
 **ALEXANDRA IOPPI ZUGNO**
Data: 12/08/2024 20:41:25-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>


Profa. Dra. ALEXANDRA IOPPI ZUGNO
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **EDUARDO PACHECO RICO**
Data: 14/08/2024 10:58:21-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>


Prof. Dr. EDUARDO PACHECO RICO
Membro Interno – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **GISLAINE TEZZA REZIN**
Data: 12/08/2024 17:53:32-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. GISLAINE TEZZA REZIN
Membro Externo – UNISUL

Documento assinado digitalmente
 **MICHELLE LIMA GARCEZ**
Data: 12/08/2024 11:08:36-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. MICHELLE LIMA GARCEZ
Membro Externo – UFSC

Documento assinado digitalmente
 **GISLAINE ZILLI RÉUS**
Data: 12/08/2024 08:54:33-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. GISLAINE ZILLI RÉUS
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente
 **EMILIO LUIZ STRECK**
Data: 15/08/2024 10:24:25-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. EMILIO LUIZ STRECK
Coordenador do PPGCS

FOLHA INFORMATIVA

A tese foi elaborada seguindo o estilo ABNT com adaptações descritas na Resolução n. 04/2024 do Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da (PPGCS) e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Psiquiatria Translacional do PPGCS da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) e na Universidade Federal da Fronteira Sul.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que tornaram possível a realização deste trabalho acadêmico. Primeiramente, agradeço a Deus pela força, sabedoria e direção ao longo desta jornada.

Ao meu marido Neacil, por seu apoio inabalável, paciência e compreensão durante as longas horas dedicadas a este estudo, sou imensamente grata.

Ao meu querido filho Miguel, por ser minha inspiração diária e por trazer alegria aos meus dias, obrigada por entender os momentos em que precisei me ausentar para focar neste projeto.

Aos meus amados pais, Pedro e Marineti, cujo amor incondicional e apoio incansável foram fundamentais em cada passo do caminho, dedico minha mais sincera gratidão. A minha irmã Pietra que sempre me apoiou nas dificuldades enfrentadas com o inglês e por estar ao meu lado quando mais precisei.

À minha estimada orientadora Gislaine Zilli Réus, pela orientação acadêmica excepcional, encorajamento constante e insights valiosos que foram essenciais para o desenvolvimento desta tese, meu profundo agradecimento.

Ao Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC, minha profunda gratidão por proporcionar meu crescimento profissional e pelo suporte institucional ao longo deste estudo. Agradeço aos colegas de trabalho pelo constante apoio, em especial ao meu supervisor Augusto pela orientação, pela compreensão e pela ajuda fundamental na organização do meu trabalho interno no UNESC e às minhas parceiras de aulas Adriene e Kelly pela colaboração e amizade. Sinto-me imensamente grata por fazer parte desta comunidade acadêmica.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão ao Professor Geraldo Magela Freitas dos Santos por sua criteriosa revisão e valiosas sugestões para a melhoria desta tese.

E às minhas amigas queridas Mayara, Thaise, Valéria, Bruna, Luana, Tatiana, Talita e Andrea por seu apoio emocional, palavras de incentivo e por estarem ao meu lado nos desafios e nas conquistas, meu sincero agradecimento por tornarem essa jornada mais leve e significativa.

Cada um de vocês contribuiu de maneira única para este momento especial em minha vida. Sou imensamente grata por todo o amor, apoio e compreensão que recebi ao longo desta jornada acadêmica.

"A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo."

— Nelson Mandela

RESUMO

A pandemia da COVID-19 trouxe desafios significativos para a saúde global, não apenas devido aos sintomas respiratórios, mas também pelo impacto nos transtornos psiquiátricos. A compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes às manifestações psiquiátricas em indivíduos com COVID-19 é crucial. Este estudo teve como objetivo investigar as possíveis alterações nos níveis das caspases 3 e 8 e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em indivíduos com COVID-19. Além disso, foi avaliada a associação desses marcadores com saúde mental. Para isso foi conduzido um estudo transversal que incluiu indivíduos com COVID-19 (casos) e indivíduos sem COVID-19 (controles), com distribuição semelhante de idade e sexo. As características sociodemográficas foram comparadas entre os grupos, e os níveis de marcadores de dano neuronal (caspases 3, caspases 8 e BDNF) foram medidos no plasma por meio de kits comerciais seguindo as instruções do fabricante. Os sintomas psiquiátricos foram avaliados usando-se escalas padronizadas para diagnósticos de transtornos de ansiedade e transtorno depressivo maior, para avaliação da severidade de sintomas depressivos e ansiosos, níveis de estresse, funcionalidade e avaliação dos ritmos biológicos. Os resultados demonstraram que as características sociodemográficas não tiveram diferenças significativas entre casos e controles em termos de sexo ($p=0,311$), idade ($p=0,247$) e anos de escolaridade ($p=0,425$). Entre os indivíduos com COVID-19, 77,0% apresentaram manifestações assintomáticas ou leves da doença. Embora a proporção de diagnóstico de transtornos de ansiedade tenha sido maior em indivíduos com COVID-19 (39,2%) em comparação aos controles (29,7%), essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,199$). No entanto, houve uma diferença significativa nos níveis de estresse ($p=0,011$) entre os grupos. Em termos de marcadores de dano neuronal, os níveis de caspases 3 estavam aumentados nos casos, em comparação aos controles ($p<0,001$). Os níveis de caspases 8 também estavam aumentados nos casos, em comparação aos controles ($p<0,001$). De maneira semelhante, os níveis de BDNF estavam elevados nos casos, em comparação aos controles ($p<0,001$). Ao estratificar os indivíduos com COVID-19 pela gravidade dos sintomas, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de caspases 3 ($p=0,197$), caspases 8 ($p=0,060$) e BDNF ($p=0,237$) entre aqueles com sintomas moderados/graves e assintomáticos/leves. Os resultados indicam que não foram observadas diferenças significativas entre o diagnóstico de transtornos de ansiedade e os níveis dos marcadores de danos neuronais na maioria das análises, exceto por níveis mais elevados de caspase 3 em indivíduos sem ansiedade no grupo controle. De forma semelhante, não houve associações significativas entre o diagnóstico de transtorno depressivo maior e os marcadores analisados, bem como não foram encontradas diferenças significativas entre as correlações dos marcadores de danos neurais e os transtornos psiquiátricos nos grupos controle, caso e amostra total. Os resultados deste estudo indicam que, embora os níveis de caspases 3, caspases 8 e BDNF estejam aumentados em indivíduos com COVID-19, essas elevações não estão associadas à gravidade dos sintomas da COVID-19. Esses achados sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 pode influenciar a atividade celular e os marcadores neurotróficos, mas que outros fatores provavelmente contribuem para os transtornos psiquiátricos.

Palavras-Chave: Caspases 3, caspases 8, fator neurotrófico derivado do cérebro, transtornos psiquiátricos, transtorno depressivo maior, COVID-19.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has brought significant challenges to global health, not only due to respiratory symptoms but also due to its impact on psychiatric disorders. Understanding the biological mechanisms underlying psychiatric manifestations in individuals with COVID-19 is crucial. This study aimed to investigate possible alterations in the levels of caspases 3 and 8 and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in individuals with COVID-19. In addition, the association of these markers with mental health was assessed. For this purpose, a cross-sectional study was conducted that included individuals with COVID-19 (cases) and individuals without COVID-19 (controls), with similar age and sex distribution. Sociodemographic characteristics were compared between groups, and the levels of neuronal damage markers (caspases 3, caspases 8 and BDNF) were measured in plasma using commercial kits following the manufacturer's instructions. Psychiatric symptoms were assessed using standardized scales for diagnosing anxiety disorders and major depressive disorder, to assess the severity of depressive and anxiety symptoms, stress levels, functionality, and assessment of biological rhythms. The results demonstrated that sociodemographic characteristics did not have significant differences between cases and controls in terms of sex ($p=0.311$), age ($p=0.247$), and years of education ($p=0.425$). Among individuals with COVID-19, 77.0% had asymptomatic or mild manifestations of the disease. Although the proportion of anxiety disorders diagnosed was higher in individuals with COVID-19 (39.2%) compared to controls (29.7%), this difference was not statistically significant ($p=0.199$). However, there was a significant difference in stress levels ($p=0.011$) between the groups. In terms of markers of neuronal damage, caspase 3 levels were increased in cases compared to controls ($p<0.001$). Caspase 8 levels were also increased in cases compared to controls ($p<0.001$). Similarly, BDNF levels were elevated in cases compared to controls ($p<0.001$). When stratifying individuals with COVID-19 by symptom severity, no statistically significant differences were found in caspase 3 ($p=0.197$), caspase 8 ($p=0.060$), and BDNF ($p=0.237$) levels between those with moderate/severe symptoms and asymptomatic/mild symptoms. The results indicate that no significant differences were observed between the diagnosis of anxiety disorders and the levels of markers of neuronal damage in most analyses, except for higher caspase 3 levels in individuals without anxiety in the control group. Similarly, there were no significant associations between the diagnosis of major depressive disorder and the analyzed markers, nor were there any significant differences between the correlations of markers of neural damage and psychiatric disorders in the control, case, and total sample groups. The results of this study indicate that, although caspase 3, caspase 8, and BDNF levels are increased in individuals with COVID-19, these elevations are not associated with the severity of COVID-19 symptoms. These findings suggest that SARS-CoV-2 infection may influence cellular activity and neurotrophic markers, but that other factors likely contribute to psychiatric disorders.

Keywords: Caspases 3, caspases 8, brain-derived neurotrophic factor, psychiatric disorders, major depressive disorder, COVID-19.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 COVID-19.....	10
1.2 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA COVID-19.....	14
1.3 BDNF E COVID-19.....	19
1.4 CASPASES 3 E 8.....	21
1.5 JUSTIFICATIVA.....	26
2 OBJETIVOS	28
2.1 OBJETIVO GERAL	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3 MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1 DESENHO DO ESTUDO	30
3.2 RECRUTAMENTO.....	30
3.3 PARTICIPANTES.....	30
3.4 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E AVALIAÇÕES PSQUIÁTRICA.....	31
3.5 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO.....	33
3.6 CASPASES E ANÁLISE DE BDNF.....	33
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4 RESULTADOS.....	36
5 DISCUSSÃO	49
6 CONCLUSÃO.....	63
REFERÊNCIAS.....	65
APÊNDICE A - CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP.....	81
APÊNDICE B - CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP.....	82

1. INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19

Os coronavírus (CoVs) são vírus de ácido ribonucleico (RNA), de fita simples de envelope positivo e de sentido positivo, que pertencem à subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales* (Poon et al., 2005; Chan et al., 2013). Existem quatro gêneros de CoVs *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Deltacoronavirus* (δ CoV) e *Gammacoronavirus* (γ CoV). Análises evolutivas mostraram que morcegos e roedores são as fontes gênicas da maioria dos α CoVs e β CoVs, enquanto as espécies aviárias são dos δ CoVs e γ CoVs. Os CoVs atravessaram repetidamente as barreiras entre espécies e alguns emergiram como importantes patógenos humanos (Chan et al., 2013).

Em novembro de 2002, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1) surgiu na China, causando ansiedade global à medida que o surto foi se espalhando rapidamente e, em julho de 2003, resultou em mais de 8.000 casos em 26 países (Cheng et al., 2007). Em dezembro de 2019, um novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2, surgiu em Wuhan, China (WHO, 2022), e levou a um surto da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), que se espalhou rapidamente pelo mundo, por ser altamente transmissível (Lu et al., 2020). O início de relatos dos sintomas dessa nova doença, datam de primeiro de dezembro de 2019. A sintomatologia desses pacientes incluía febre, mal-estar, tosse seca e dispneia. Dos 41 pacientes internados em um hospital de Wuhan, 13 (32%) necessitaram de terapia intensiva e 6 (15%) morreram. Todos os 41 pacientes apresentaram pneumonia com achados anormais nas tomografias computadorizadas de tórax (Huang et al., 2020).

Em 30 de janeiro de 2020, a COVID-19 foi declarada uma emergência de saúde pública de interesse internacional. As semelhanças genômicas entre SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 eram impressionantes, onde o SARS-CoV-2 tem uma similaridade de 86% com o SARS-CoV-1 (Chan e Kok, 2020). No entanto, o SARS-CoV-2 difere do SARS-CoV-1 em termos de período infeccioso, transmissibilidade, gravidade clínica e extensão da disseminação (Liu et al., 2020). Como uma doença infecciosa respiratória aguda emergente, a COVID-19 se propagou em diversas formas de transmissão entre os seres humanos, como perdigotos em um raio de um metro,

transmissão por aerossóis dentro de três horas de duração, transmissão por superfícies contaminadas com duração de dois a três dias e, também, por via fecal-oral (Morawska e Cao, 2020; WebMD, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado com genoma de RNA de fita simples positivo, com um domínio de ligação ao receptor (Kim et al., 2020). Todo o seu genoma contém menos de 30.000 nucleotídeos, cada um deles formado por uma molécula de açúcar (ribose), um ácido fosfórico e uma base nitrogenada. Aproximadamente 29 diferentes proteínas virais são identificadas no vírus; entre elas, as mais relevantes são a glicoproteína Spike (S), as proteínas do nucleocapsídeo (N), do envelope (E) e da membrana (M) (Ceraolo e Giorgi, 2020). Além disso, o SARS-CoV-2, possui os quadros de leitura aberta (ORFs) que codificam várias proteínas não estruturais (NSPs) e proteínas acessórias que podem estar envolvidas na transcrição e replicação do RNA viral e/ou no controle da produção de outras proteínas virais (Redondo et al., 2021).

A proteína S, conhecida como proteína Spike é uma glicoproteína, homotrimérica e altamente imunogênica (variando de 9 a 12 nm) localizada na parte externa do vírus, com uma aparência de uma coroa solar (Goldsmith et al., 2004). É um dos principais alvos de neutralização de anticorpos após infecção do hospedeiro e foco da vacina (Walls et al., 2020). É essencial para a fixação do vírus na superfície das células hospedeiras, onde o domínio de ligação ao receptor da proteína S medeia a interação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Após a invasão, o vírus se liga aos receptores do hospedeiro e entra nas células através de endocitose ou fusão de membrana (penetração). Depois, o conteúdo viral é liberado e o RNA viral entra no núcleo da célula para replicação. O mRNA viral é logo copiado e usado para a produção de proteínas virais (biossíntese) e novos vírus são organizados (maturação) e liberados (Generoso et al., 2020).

O mecanismo de infecção da célula hospedeira do SARS-CoV-2 é semelhante ao do SARS-CoV; é mediado principalmente pelo receptor de superfície celular ACE2 (Florindo et al., 2020). ACE2 é uma glicoproteína expressa no epitélio das vias aéreas, parênquima pulmonar, vascular endotélio, coração, rins e intestino delgado (Xia et al., 2008). No entanto, os receptores ACE2 também são expressos em regiões do cérebro humano, como o córtex motor e posterior cingulado, substância negra, ventrículos, temporal médio giro, bulbo olfatório, medula ventrolateral, trato solitário núcleo e nervo vago. Algumas estruturas do sistema nervoso central (SNC), incluindo neurônios,

microglia, astrócitos e oligodendrócitos, também podem expressar ECA2 (Xia et al., 2008 e Zubair et al., 2019).

Ao entrar na célula hospedeira, o RNA viral pode desencadear uma resposta imune via padrões moleculares associado ao patógeno (PAMPs) (Huang et al., 2020). O SARS-CoV-2 é um vírus citopático que pode causar piroptose (uma forma altamente inflamatória de morte celular programada) nas células hospedeiras. O vírus também causa a liberação de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) pró-inflamatórios como ATP e ácidos nucleicos, além de induzir resposta imune local com liberação de citocinas, como a interleucina-6 (IL-6). Os DAMPs desencadeiam a migração de outras células imunes como macrófagos, monócitos e células T, que posteriormente aumentam a inflamação por liberar citocinas pró-inflamatórias (Tay et al., 2020). Além disso, células T e B possuem função importante na severidade da doença e na defesa do organismo (Forchette et al., 2021). O envolvimento da resposta inflamatória é determinante na patogênese da COVID-19 e a morte e gravidade da doença têm sido associadas com uma resposta imune excessiva ao SARS-CoV-2, com liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, um evento chamado de “tempestade de citocinas” (Hussman, 2020; Ragab et al., 2020; Sinha et al., 2020). Estudos mostram que indivíduos com COVID-19 grave exibem níveis mais altos de várias citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), entre outras, quando comparado com indivíduos com as formas leve e moderada da doença (Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; Liu et al., 2020), fatores esses que podem interferir na expressão e na liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), resultando em níveis séricos reduzidos (Biamond et al., 2021). Além disso, algumas meta-análises confirmaram a influência da elevação de citocinas, principalmente da IL-6, com a COVID-19 grave (Henry et al., 2020; Leisman et al., 2020).

Por ser um vírus de RNA+, o SARS-CoV-2 possui uma alta taxa de mutação (Khan et al., 2020). Assim, explica-se o surgimento de mutações e o temor de suas consequências ao corpo humano (Jogalekar et al., 2021; Sanyaolu et al., 2021). Dentre essas variantes há aquelas que possuem maior taxa de transmissão e virulência, além de menor resposta a vacinas e outros tratamentos quando comparadas ao vírus original. A elas a Organização Mundial da Saúde (OMS) deu o nome de variantes de preocupação (Sanyaolu et al., 2021).

Como mencionado, a transmissão ocorre de pessoa para pessoa principalmente através de gotículas respiratórias, que geralmente são liberadas quando a pessoa infectada tosse ou espirra, e contato direto, semelhante ao vírus da gripe humana, SARS-CoV. Em menor grau, a transmissão pode ocorrer através de superfícies contaminadas (Generoso et al., 2020). No entanto, evidências recentes apoiam que a transmissão também pode ocorrer através de aerossóis, principalmente em ambientes fechados onde há ventilação insuficiente e exposição prolongada a altas concentrações de aerossóis (Tang et al., 2020; Gandhi et al., 2020). O período de incubação aproximado desde a exposição até o início dos sintomas é de quatro a seis dias (Gandhi et al., 2020; Perico et al., 2021) e 97,5% dos pacientes sintomáticos apresentam sintomas dentro de 11 dias após a infecção (Generoso et al., 2020).

Os sintomas da COVID-19 variam de infecções assintomáticas ou leves (aproximadamente 80%) a sinais graves que levam à hospitalização e morte (Generoso et al., 2020), geralmente é caracterizado por febre, tosse, falta de ar e, principalmente, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), em casos graves (Zhu et al., 2020). Sabe-se também que, órgãos e sistemas extrapulmonares são afetados pela COVID-19, com sintomas que incluem manifestações hematológicas, cardiovasculares, renais, hepatobiliares, endocrinológicas, dermatológicas, oftalmológicas, gastrointestinais, neurológicas e neuropsiquiátricas (Gupta et al., 2020; Johnson et al., 2020), tais como ansiedade, depressão e declínio cognitivo (Krishnamoorthy et al., 2020; Torales et al., 2020; Del Brutto et al., 2021), além de apresentações neurológicas nos sistemas nervoso central e periférico, como comprometimento da consciência, convulsão, acidente vascular cerebral, dores de cabeça, tontura e manifestações de alteração no olfato e paladar (Tancheva et al., 2020; Zirpe et al., 2020 e Garg, 2020).

A pandemia trouxe ainda consigo prejuízos, em níveis econômicos, sociais e na saúde pública. Na ausência de tratamento específico, as ferramentas de saúde pública para controlar doenças transmissíveis são de extrema importância (Koo et al., 2020; Liu et al., 2020; Rocklov et al., 2020). Considerando a rápida disseminação e a ausência de tratamento específico, além das medidas de isolamento social, lavagem das mãos e uso de máscaras, a vacina se faz necessária para o controle pandêmico (Li et al., 2020).

Com o decorrer da pandemia, algumas vacinas foram desenvolvidas com o propósito de imunizar a população, reduzir os casos graves da doença e a

hospitalização, e atualmente observa-se que o crescente número de pessoas imunizadas contra a doença, trouxe uma redução de casos que necessitam de terapia intensiva, assim como a quantidade de internações e mortalidade pela COVID-19, fazendo que seja possível observar uma diminuição do número de infectados pelo mundo todo (Brasil, 2022).

Até julho de 2024, em nível mundial, de acordo com os dados da OMS, painel COVID-19, o número total de casos confirmados de COVID-19 no mundo ultrapassou 770 milhões, com mais de 6,9 milhões de mortes. No Brasil, foram registrados mais de 37 milhões de casos confirmados e cerca de 702 mil mortes (WHO, 2024). Quanto a imunização, até 31 de dezembro de 2023, 5,47 bilhões de doses totais da vacina COVID-19 foram administradas, sendo que 56% da população mundial foi vacinada com uma série primária completa e 28% com pelo menos uma dose de reforço da vacina contra a COVID-19. No Brasil foram administradas 516,24 milhões de doses da vacina COVID-19, 81% da população brasileira foi vacinada com uma série primária completa e 52% com pelo menos uma dose de reforço da vacina contra a COVID-19 (WHO, 2024).

Atualmente pode-se observar que, após aumento no número de pessoas imunizadas contra a COVID-19, houve uma diminuição dos casos graves, bem como número de internações e mortalidade pela doença. Acrescido a isso, o número de infectados também diminuiu quando observados nos novos boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde (Brasil, 2022).

1.2 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA COVID-19

Inicialmente considerada uma doença do sistema respiratório, a COVID-19 mostrou que possui grande potencial invasivo para outros componentes do corpo humano, podendo levar a sérias complicações. Muitos efeitos sistêmicos foram descritos na literatura, dentre os quais pode-se citar alterações cardíacas e digestivas, comprometimento vascular, e outros ainda não bem elucidados, por exemplo, seus efeitos no sistema nervoso central (SNC) (Rogers et al., 2020; Wu et al., 2020). Assim como MERS-CoV e SARS-CoV-1, os coronavírus possuem várias cepas neurotrópicas (Hascup et al., 2020), que podem estar associadas com os sintomas envolvendo alterações de memória, alterações de humor, como depressão e ansiedade, e esquizofrenia, dentre outros descritos na Figura 1 (Lopes et al., 2021).

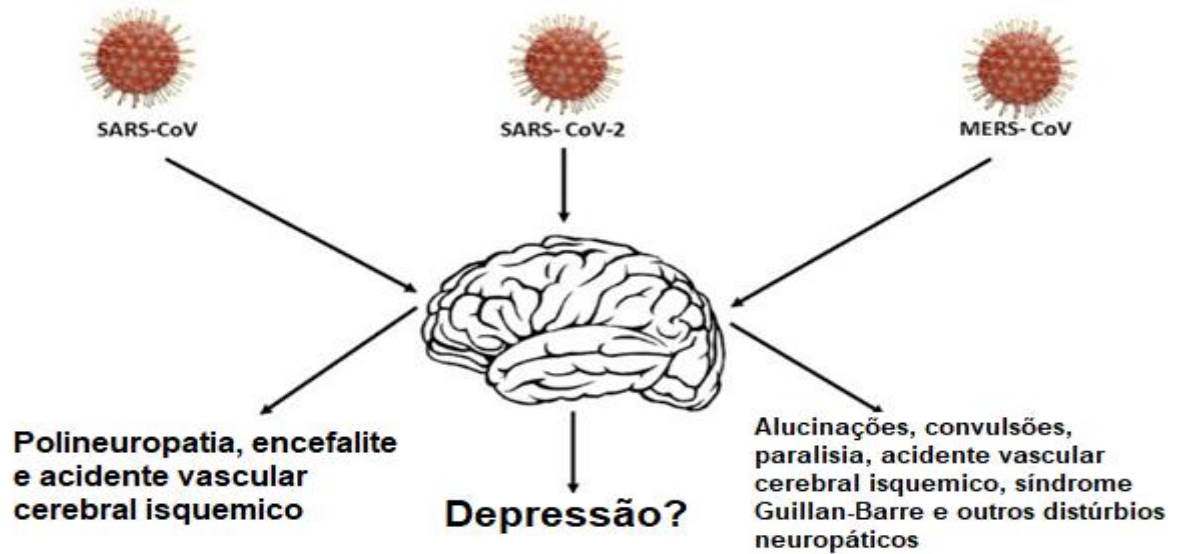


Figura 1: Possíveis apresentações neurológicas e psiquiátricas associadas às infecções graves por coronavírus. Adaptada de Lopes et al. (2021).

Para explicar os distúrbios neurológicos induzidos pela infecção por SARS-CoV-2, vários mecanismos, incluindo características neuroinvasivas diretas do vírus (Paniz-Mondolfi et al., 2020; Éden et al., 2021), e seus impactos indiretos no sistema nervoso, como a hipóxia (Coen et al., 2020), inflamação (Espíndola et al., 2021; Kempuraj et al., 2020) e danos induzidos por acidentes vasculares (Pillai et al., 2021), foram propostas e investigadas (Tancheva et al., 2020; Zirpe et al., 2020). Embora alguns estudos tenham detectado partículas virais no tecido cerebral, relatórios mais recentes consideram a hipóxia e a inflamação excessiva do sistema nervoso como as manifestações neurológicas predominantes para SARS-CoV-2 (Thakur et al., 2021).

As manifestações psiquiátricas podem surgir devido aos efeitos diretos da entrada do vírus no SNC ou os efeitos indiretos da resposta imune, bem como estressores sociais adicionais, que podem contribuir para incidência e exacerbação de transtornos psiquiátricos (Generoso et al., 2020).

De acordo com Monje e Iwasaki (2022), a COVID-19 pode afetar o SNC de pelo menos, cinco maneiras principais: (I) a resposta imune ao SARS-CoV-2 no sistema respiratório, pode causar neuroinflamação, aumentando o tráfego de citocinas, quimiocinas e células imunes no encéfalo, induzindo estados reativos de células microgliais e outras células imunes; (II) o próprio vírus SARS-CoV-2 pode evocar uma resposta autoimune contra o sistema nervoso; (III) a reativação de herpesvírus latentes, como o vírus Epstein-Barr, o qual pode desencadear neuropatologias; (IV) doenças cerebrovasculares e trombóticas podem interromper o fluxo sanguíneo,

afetar a função da barreira hematoencefálica e contribuir para neuroinflamação adicional e/ou isquemia das células neurais; e (V) a disfunção pulmonar e de múltiplos órgãos que ocorre na COVID-19 grave pode causar hipoxemia, hipotensão e distúrbios metabólicos que podem afetar negativamente as células neurais (Fig. 2).

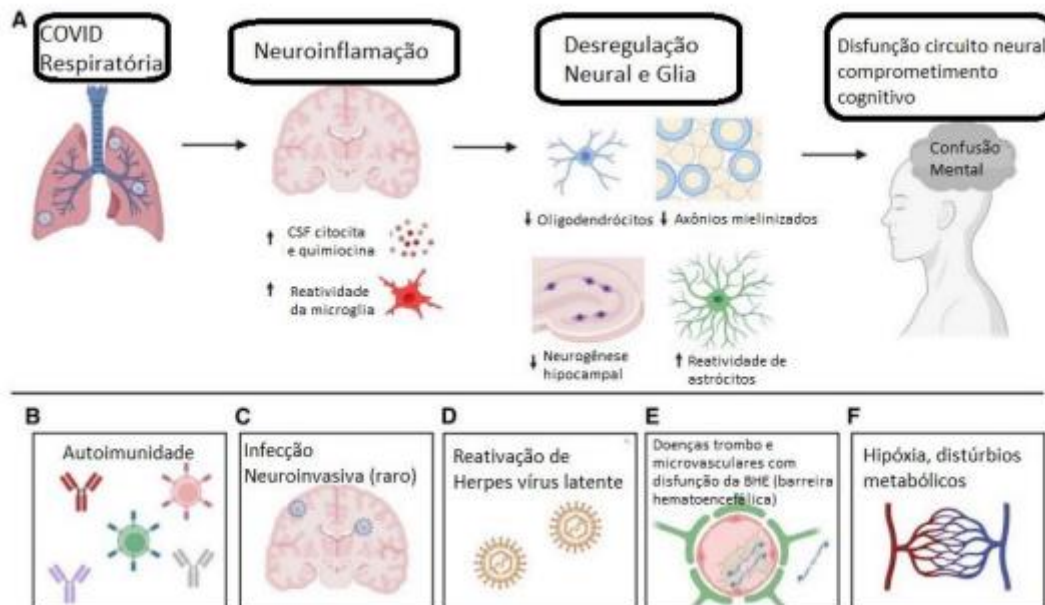


Figura 2: Mecanismos fisiopatológicos associados com alterações no sistema nervoso central decorrentes da COVID-19. Adaptada de Monje e Iwasaki (2022).

As formas de como o SARS-CoV-2 invade o SNC ainda é alvo constante de estudo, uma vez que vários mecanismos parecem estar envolvidos no tropismo neurológico de um vírus. Entre as principais hipóteses levantadas ainda em 2020, destaca-se que as manifestações neurais podem ocorrer simultaneamente com sintomas respiratórios ou mesmo após algumas semanas de recuperação. Essa característica é observada na infecção por SARS-CoV-2, pois o receptor ECA2, que ele usa para entrar nas células e outros tecidos também é expresso em neurônios e células gliais (Wu et al., 2020; Li et al., 2020; Serrano-Castro et al., 2020).

As células neurais que expressam ECA2 são encontradas nos órgãos circunventriculares, como o órgão subfornical, o núcleo paraventricular, o trato solitário e na medula ventrolateral rostral (Xia e Lazard, 2010). Todas essas regiões têm pouca proteção da barreira hematoencefálica (BHE) e estão envolvidas na regulação cardiovascular e respiratória. A falta da proteção pela BHE torna essas áreas do SNC vulneráveis em desenvolver muitas patologias (Kristensson et al., 2013; Sisó et al., 2010). As citocinas podem cruzar a referida barreira, estando associadas a quadros

de encefalopatia necrosante aguda (Schirinzi, 2020). O próprio SARS-CoV-2 já se mostrou capaz de causar um aumento disfuncional na permeabilidade da BHE em humanos (Burks et al., 2021). Rhea et al. (2021), esclarecem que, isso torna possível alterações cerebrais geradas indiretamente, por meio da tempestade de citocinas que se seguiriam à neuroinfecção. No entanto, os mesmos autores mostraram a capacidade da proteína Spike, de atravessar esta estrutura em camundongos, reforçando o acesso direto do patógeno por via hematoencefálica. Descobriu-se inclusive que, todas as regiões cerebrais foram afetadas por uma quantidade semelhante da proteína em questão (Rhea et al., 2021).

Além disso, a ligação do SARS-CoV-2/ACE2 poderia prejudicar a liberação do fator de crescimento do nervo (NGF) e do fator neuritrófico derivado do cérebro (BDNF), reduzindo sua disponibilidade para funções fisiológicas. Outro mecanismo que pode envolver o BDNF em pacientes com COVID-19 seria o dano direto ao SNC, pois a invasão do SARS-CoV-2 no SNC, pode induzir uma inflamação local e comprometer a produção e a disponibilidade de BDNF no cérebro. Além disso, a infecção pelo vírus causador da COVID-19 pode aumentar o estresse oxidativo, o que tem sido associado à redução dos níveis de BDNF. De fato, o estresse oxidativo pode levar a danos em neurônios e reduzir a expressão de genes responsáveis pela produção de BDNF (Biamonte et al., 2022).

O SARS-CoV-2, também pode invadir o SNC migrando através dos axônios do nervo olfatório. A infecção intranasal de SARS-CoV-1 ou MERS-CoV demonstrou resultar na rápida disseminação de partículas virais no cérebro, possivelmente através do bulbo olfatório por um transporte axonal retrógrado; os vírus que se replicam na cavidade nasal podem utilizar a ligação direta com o bulbo olfatório para colonizar o SNC (Desforgues et al., 2014; De Wit et al., 2016). Através de pesquisas laboratoriais, um estudo feito com ratos por Ghandi et al. (2020) mostrou que a entrada do SARS-CoV-2 também se dá através do bulbo olfatório, posteriormente chegando a áreas como o tálamo e o tronco cerebral por meio dos nervos olfativos. Além disso, percebeu-se que pequenas quantidades do vírus foram capazes de infectar o cérebro de roedores e levar a altas taxas de mortalidade (Gandhi et al., 2020; Jiang et al., 2020).

O vírus também pode entrar no cérebro infectando células endoteliais que revestem a vasculatura cerebral (Paniz-Mondolfi et al., 2020). O SARS-CoV-2 pode entrar no SNC usando espaços perivasculares do sistema glinfático (Bostanciklioğlu,

2020). Além disso, os vírus podem invadir o cérebro através de outros nervos, como o nervo trigêmeo, que projeta terminais nociceptivos para as cavidades nasais (Lochhead, 2012).

Estudos mostram que esse comprometimento neural na COVID-19 se manifesta por meio de sintomas como alterações no olfato, tonturas e alterações na consciência, encefalite, dor de cabeça, ansiedade e depressão (Lopes et al., 2021). Nos estudos de Rogers et al. (2020) e Taquet et al. (2021) apresentaram que sintomas como, ansiedade, dificuldade de memória ou concentração e humor deprimido estão entre as principais manifestações neuropsiquiátricas em pacientes infectados pelo coronavírus, sugerindo que o aparecimento desses sintomas pode ser uma consequência da infecção viral. A incidência foi maior em pacientes que necessitaram de internação e mais evidente naqueles que necessitaram de internação na unidade de terapia intensiva ou desenvolveram encefalopatia (Rogers et al., 2020; Taquet et al., 2021).

Mazza et al. (2020) investigou o papel da inflamação em ansiedade e depressão em indivíduos com COVID-19. Um total de 402 adultos (65,9% do sexo masculino, faixa etária 18-87 anos) foram avaliados enquanto estavam no pronto-socorro (avaliação clínica e laboratorial) e cerca de 30 dias após o tratamento hospitalar (avaliação psiquiátrica). Foi constatado que mais da metade dos pacientes apresentavam sintomas psiquiátricos. Além disso, os índices de inflamação sistêmica (avaliação de: plaquetas neutrófilos/linfócitos) foi positivamente associado a escores de depressão e ansiedade. Um resultado semelhante a este achado, foi relatado por Hu et al. (2020) em que indivíduos com COVID-19 apresentaram alta frequência de sintomas depressivos (45,9%), sintomas de ansiedade (38,8%) e insônia (54,1%), que foram associados positivamente e significativamente com níveis mais elevados de interleucina 1 β (IL-1 β).

No estudo de Lins-Filho e Pedrosa (2022), foi relatado que, durante a fase aguda da infecção, independentemente dos sintomas ou da necessidade de hospitalização, a COVID-19 promoveu alterações prejudiciais no sono, que persistia seis meses após a fase aguda, resultando em sequelas. Em geral, 63% dos pacientes apresentaram fadiga ou fraqueza muscular, e 23% tiveram dificuldades para dormir. Investigações sobre a influência da COVID-19 no ciclo circadiano são escassas. Henríquez-Beltrán et al. (2022), relataram que pacientes com COVID-19 com sintomas moderadamente grave, e sintomas mais graves apresentaram maior

prevalência de dificuldade para adormecer, permanecer dormindo e acordar cedo, do que aqueles com sintomas leves da doença.

Os achados do estudo de Azevedo Cardoso et al. (2023), mostraram maior gravidade dos sintomas depressivos, maiores níveis de estresse e maior PCR nos indivíduos com COVID-19. A gravidade dos sintomas depressivos e de insônia, bem como a PCR foram mais notáveis em indivíduos com COVID-19 moderada/grave. Além disso, relataram uma correlação positiva entre estresse e a gravidade da ansiedade, da depressão e da insônia em indivíduos com ou sem COVID-19.

1.3 BDNF e COVID-19

Há uma escassez de literatura sobre o papel do BDNF, na neuropatogênese da COVID-19 (Zhou et al., 2020). O BDNF é um membro da família das neurotrofinas, juntamente com o fator de crescimento nervoso (NGF), a neurotrofina-3 (NT-3) e a NT-4 (Dechant e Neumann 2002). O BDNF é um regulador fundamental da neuroplasticidade e melhora fundamentalmente as habilidades cerebrais, como memória, consciência e cognição (Kowiański et al., 2018). Diferentes componentes do cérebro humano, principalmente o hipocampo, córtex cerebral, bulbo olfatório, leucócitos e plaquetas, são as principais fontes centrais e periféricas de secreção de BDNF (Anders et al., 2020; Le Blanc e Cols 2020).

Poucos estudos avaliaram os papéis do BDNF no curso da COVID-19. Azoulay et al. (2020), realizaram o primeiro estudo para investigar este assunto, registraram uma baixa concentração sérica de BDNF em indivíduos com COVID-19, cuja restauração foi associada à recuperação da infecção por SARS-CoV-2. Por outro lado, o estudo de coorte feito por Ong et al. (2021), demonstraram níveis mais altos de BDNF em indivíduos recuperados de COVID-19, 180 dias após o início dos sintomas. Além disso, um estudo feito por Chan et al. (2021), mostraram uma correlação entre o aumento dos níveis de BDNF e a resposta ao tratamento com Remdesivir, um antiviral em pacientes com COVID-19. Em um estudo de caso, uma diminuição do nível sanguíneo de BDNF foi correlacionada com as complicações neurológicas de um paciente com COVID-19 de quatro anos de idade (Chan et al., 2021).

Os fatores neurotróficos medeiam várias funções celulares através da ativação de receptores, incluindo a expressão dos genes que estão integralmente envolvidos

na regulação da neuroplasticidade e saúde celular (Schmidt et al., 2008). A maior parte das funções das neurotrofinas são mediadas pelo receptor tirosina-quinase relacionada à tropomiosina (Trk) (Dwivedi, 2009). A neuroplasticidade envolve diferentes processos (formação dendrítica, remodelação sináptica, potenciação de longa duração (LTP), desenvolvimento axonal, e neurogênese), tornando o cérebro capaz de se adaptar e responder perante vários estímulos (Manji et al., 2003 e Varandas, 2003).

O BDNF maduro se liga ao seu receptor de alta afinidade, o tropomiosina quinase B (TrkB). O receptor TrkB contém resíduos de tirosina em seu domínio quinase. A ativação dos receptores estimula uma série de cascatas de transdução de sinais, incluindo a proteína quinase mitogênica ativada (MAPK), o fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e via da fosfolipase C-g (via PLC-g), que também pode ser utilizada para monitorar a liberação e ativação de receptores neurotróficos (Calabrese et al., 2009). O BDNF ao se ligar no receptor tirosina quinase (trkB), sofre dimerização e autofosforilação. Com isso ocorre a ativação da cascata de sinalização, tais como MAPK/ERK e PI3-kinase/Akt cascata quinase. O CREB (A proteína de ligação responsiva ao AMPc) é um alvo a jusante deste mecanismo, já que o mesmo é responsável pela transcrição de um número de genes que promovem a resistência celular, incluindo a proteína Bcl-2 que através da inibição da liberação do citocromo C garante um efeito antiapoptótico (Drzyzga et al., 2009).

Quando o BDNF se liga ao receptor TrkB, resulta na ativação de várias cascatas de sinalização a jusante que promovem o desenvolvimento de fenômenos neuroplásticos favoráveis (Chakrapani et al., 2020) O BDNF tem se mostrado crucial na regulação da atividade sináptica e plasticidade, tanto através de mudanças funcionais como estruturais nos neurônios (Arancio e Chao, 2007; Waterhouse e Xu, 2009). O estresse crônico diminui a expressão de BDNF e inibe a fosforilação do CREB no giro dentado, o que pode resultar em processos inflamatórios. A redução dos níveis de BDNF em indivíduos deprimidos está associada com a gravidade da depressão (Drzyzga et al., 2009). Após a exposição do estresse crônico, ocorre diminuição dos níveis de BDNF e também de outras neurotrofinas. Conseqüentemente, há redução da neurogênese, diminuição da formação dendrítica e o aumento da vulnerabilidade celular. No entanto, o tratamento com antidepressivo, parece proporcionar o aumento dos fatores neurotróficos, restabelecendo valores

normais, a proliferação celular e também da sobrevivência celular (Perito e Fortunato, 2012).

O BDNF parece ser imprescindível para o crescimento da célula, pois permite mudanças nas sinapses entre os neurônios (plasticidade sináptica) ao longo da vida, desempenhando um papel importante para a sobrevivência celular (Aan et al., 2009; Leßmann e Brigadski, 2009; Calabrese et al., 2009). Estudos realizados em tecidos *post-mortem* revelaram que a diminuição no nível de BDNF promove perda celular e progressiva redução do volume hipocampal e de estruturas límbicas provocando alterações no sistema de memórias em alguns pacientes, bem como vários outros sintomas de transtornos psiquiátricos (Drzyzga et al., 2009; Schmidt et al., 2008).

1.4 CASPASES 3 E 8

A morte celular mediada por SARS-CoV-2 exerce um efeito complicado na imunidade antiviral do hospedeiro, o que pode ajudar na eliminação viral ou atuar como um mecanismo para danos nos tecidos mediados por SARS-CoV-2 ou desenvolvimento de doenças (Donia e Bokhari 2021) Portanto, o hospedeiro deve equilibrar cuidadosamente a ativação da morte celular para prevenir a inflamação excessiva, ao mesmo tempo em que elimina a infecção e bloqueia a potenciação da doença viral. Evidências crescentes indicam que o SARS-CoV-2 modula a morte das células hospedeiras através de múltiplos mecanismos (Yuan et al., 2023).

As caspases são uma família de proteases específicas de aspartato dependentes de cisteína intracelulares que medeiam principalmente a morte celular e a inflamação (Alnemri et al., 1996; Lamkanfi et al., 2002). Todas as caspases são constitutivamente expressas durante a homeostase em células imunes e não imunes como zimogênios cataliticamente inativos que requerem sinais apropriados para serem ativados, ou seja, as caspases são sintetizadas na célula como precursores inativos e são ativadas apenas durante a apoptose (Becker, 2020). Existem duas principais classes de caspases apoptóticas: caspases iniciadoras (8, 9 e 10) e caspases executoras (3, 6 e 7) (Kesavardhana e Kanneganti, 2017; Man et al., 2017). As caspases contêm domínios proteicos altamente conservados comuns, como domínios de recrutamento associados a caspases (CARDS) e domínios efetores de morte (DEDs). As caspases foram funcionalmente classificadas de acordo com seu envolvimento na apoptose ou na inflamação. A apoptose é um processo não lítico

imunologicamente silencioso e coordenado de dismantelamento e remoção de células danificadas, infectadas e envelhecidas. Acredita-se que a apoptose celular do hospedeiro seja um mecanismo comum de resposta à infecção viral para restringir a expansão viral. Assim como a apoptose, a inflamação é outra resposta inicial da célula hospedeira à infecção viral. As caspases que medeiam a inflamação facilitam a maturação das prointerleucinas, clivando e ativando suas formas de zimogênio, bem como promovendo uma forma inflamatória de morte celular chamada piroptose (Kesavardhana e Kanneganti, 2017; Man et al., 2017).

Para que apoptose ocorra, as caspases primeiramente precisam ser ativadas. A ativação de caspase pode acontecer através de duas vias distintas, via extrínseca e intrínseca. A primeira via é referida como a via extrínseca porque o sinal inicial vem de fora da célula. Esta via é frequentemente iniciada por outras células, comumente por subconjuntos de linfócitos T. A via extrínseca da apoptose ativada por meio de receptores de morte Fas. Ligantes triméricos e Fas na superfície de linfócitos killer interagem com receptores Fas triméricos na superfície da célula-alvo, levando a um agrupamento de muitos receptores triméricos de ligação ao ligante. O agrupamento dos receptores ativa domínios de morte nas caudas dos receptores, que interagem com domínios similares na proteína adaptadora FADD (FADD de domínio de morte associado a Fas; do inglês: *Fas-Associated Death Domain*). Então, cada proteína FADD recruta uma caspase iniciadora (caspase-8) por meio de um domínio efetor de morte em ambos, FADD e caspase, formando um complexo de sinalização indutor de morte (DISC). No DISC, duas caspases iniciadoras adjacentes interagem e clivam uma a outra para formar um dímero de protease ativo, que então se autocliva na região de ligação da protease ao domínio efetor de morte. Isso estabiliza e libera o dímero ativo da caspase no citosol, que então ativa caspases executoras, clivando-as (Xu et al., 2019). Caspases 8 também podem clivar a proteína Bid da família BCL-2 em sua forma truncada (tBid) para induzir a liberação do citocromo c da mitocôndria e também propagar a apoptose (Wang et al., 2013)

Como o nome sugere, a via intrínseca é iniciada por sinais de dentro da célula. Esta via intrínseca é regulada mantendo um equilíbrio entre dois conjuntos de proteínas na membrana mitocondrial: proteínas anti-apoptóticas, como Bcl-2 e Bcl-x, e proteínas pró-apoptóticas, como Bax e Bak. Em uma célula saudável as proteínas anti-apoptóticas ligam aos pró-apoptóticos, bloqueando assim a sua ação. Mas se uma célula está danificada ou se parar de receber sinais de sobrevivência, Bcl-2 e

Bcl-x são bloqueados por sua vez, Bax e Bak estão livres para perfurar uma série de canais na mitocôndria, permitindo substâncias mitocondriais, como o citocromo C, vazarem para o citoplasma (Xu et al., 2019). No entanto, na via intrínseca, sinais de estresse intracelular levam à liberação de citocromo c (cyt c) da mitocôndria, que induz a formação do apoptossoma (Boatright et al., 2003; Acehan et al., 2002). A ligação do citocromo c induz Apaf1 a se desenovelar parcialmente, expondo um domínio que interage com o mesmo domínio em outras moléculas de Apaf1 ativadas. Sete proteínas Apaf1 ativadas formam um grande complexo na forma de um anel chamado apoptossoma. Cada proteína Apaf1 contém um domínio de recrutamento da caspase (CARD), e esses são agrupados acima do eixo central do apoptossoma. CARDS ligam-se em domínios similares em múltiplas moléculas de caspase 9, que são então recrutadas para o apoptossoma e ativadas. O mecanismo de ativação da caspase 9 ainda não é bem entendido, provavelmente resulta da dimerização e clivagem de proteínas caspase 9 adjacentes, mas poderia também depender de interações entre caspase 9 e Apaf1. Uma vez ativada, a caspase 9 cliva, ativando, dessa forma, as caspases executoras. Cada CARD está relacionada em uma estrutura e função com o domínio efetor de morte da caspase 8 (Kischkel et al., 1995; Wachmann et al., 2010).

A apoptose é canonicamente considerada como uma forma imunologicamente silenciosa de morte celular; no entanto, a apoptose mediada por Fas demonstrou resultar na produção de proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), IL-6 e IL-8. Além disso, embora a apoptose seja considerada um mecanismo eficiente de defesa antiviral para eliminar células infectadas e danificadas e amortecer a inflamação através da clivagem e inativação de sinais celulares pró-inflamatórios (Martin et al., 2012) a apoptose induzida por patógenos pode aumentar a infecção e a patogenicidade viral (Benedict et al., 2002).

Evidências demonstram que a COVID-19 é uma doença inflamatória mediada por uma resposta imune hiperativa. Convencionalmente, o SARS-CoV-2 ganha entrada celular por meio da interação do domínio de ligação do receptor da proteína spike e do receptor da ACE2 do hospedeiro por meio de mecanismos endossomais ou fusão de membrana facilitada por uma enzima serino-protease transmembrana tipo II (TMPRSS2) na superfície da célula (Hoffmann et al., 2020; Walls et al., 2020), mas rotas não canônicas também foram identificadas (Wang et al., 2020; Clausen et al., 2020). Apesar dos mecanismos de entrada, o RNA viral não revestido é liberado no citosol da célula para o reconhecimento de danos pelos receptores de reconhecimento

de padrão da célula hospedeira (PRRs), como os receptores semelhantes a *Toll* (TLRs) e os receptores semelhantes a RIG-I (Like Receptors) (RLRs), que podem provocar uma resposta imune robusta. Embora as interações do RNA viral SARS-CoV-2 com TLRs e RLRs endossomais possam levar à produção de fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 β) e interferons tipo I e III (Kasuga et al., 2021), as proteínas do SARS-CoV-2 também podem ativar as vias TLR2 (Receptores Toll-Like 2) do hospedeiro para induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias. No entanto, pode ativar a atividade da caspase, que também é uma contribuinte significativa para a morte celular pronunciada e as características inflamatórias da COVID-19 (Zheng et al., 2021; Khan et al., 2021). As caspases inflamatórias são recrutadas para os seus complexos de ativação cognatos chamados inflamassomas, plataformas proteicas que se agregam no citosol em resposta a diferentes estímulos. No entanto, uma etapa inicial de preparação geralmente é necessária mediada por NF κ B por meio do envolvimento de PPRs que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados a danos derivados do hospedeiro (DAMPs), como ATP ou DNA mitocondrial. A caspase inflamatória mais estudada, caspase-1.

Embora a caspase 8 seja conhecida predominantemente como um mediador da apoptose, ela também é um regulador principal da piroptose e da necroptose, e é capaz de processar pró-IL-1b e pró-IL-18 em suas formas de citocinas funcionais. A caspase 8 pode regular a necroptose, morte celular desregulada, impedindo a fosforilação de proteína semelhante ao domínio da quinase de linhagem mista (MLKL) em sua forma ativa, fosfoMLKL, inativando, proteína quinase serina/treonina interativa com receptor RIPK1 e RIPK3 por clivagem proteolítica (Premeaux et al., 2022)

Estudos pré-clínicos anteriores sugeriram o papel das caspases principalmente como mediadores inflamatórios e apoptóticos em várias patologias, incluindo doenças inflamatórias, neurológicas, metabólicas e câncer. Evidências acumuladas revelam novos insights sobre a importância das vias inflamatórias e apoptóticas mediadas por caspases durante a infecção por SARS-CoV-2 (Figura 3). A morte celular e a ativação desregulada de caspases foram associadas a achados hematológicos e imunológicos em pacientes com COVID-19 (Terpos et al., 2020; Yap et al., 2020). As proteínas estruturais, não estruturais e acessórias codificadas do vírus SARS-CoV-2, podem atingir vias imunes cruciais que contribuem para a desregulação imune do hospedeiro e a evasão viral ativa. As proteínas do SARS-CoV e SARS-CoV-2 demonstraram

modular ativamente a indução e/ou sinalização de algumas vias mediadas por caspases. A proteína acessória do SARS-CoV-2, a ORF3a, demonstrou induzir apoptose em células da via extrínseca, através da clivagem da caspase-8 ativada de Bid para tBid (Ren et al., 2020).

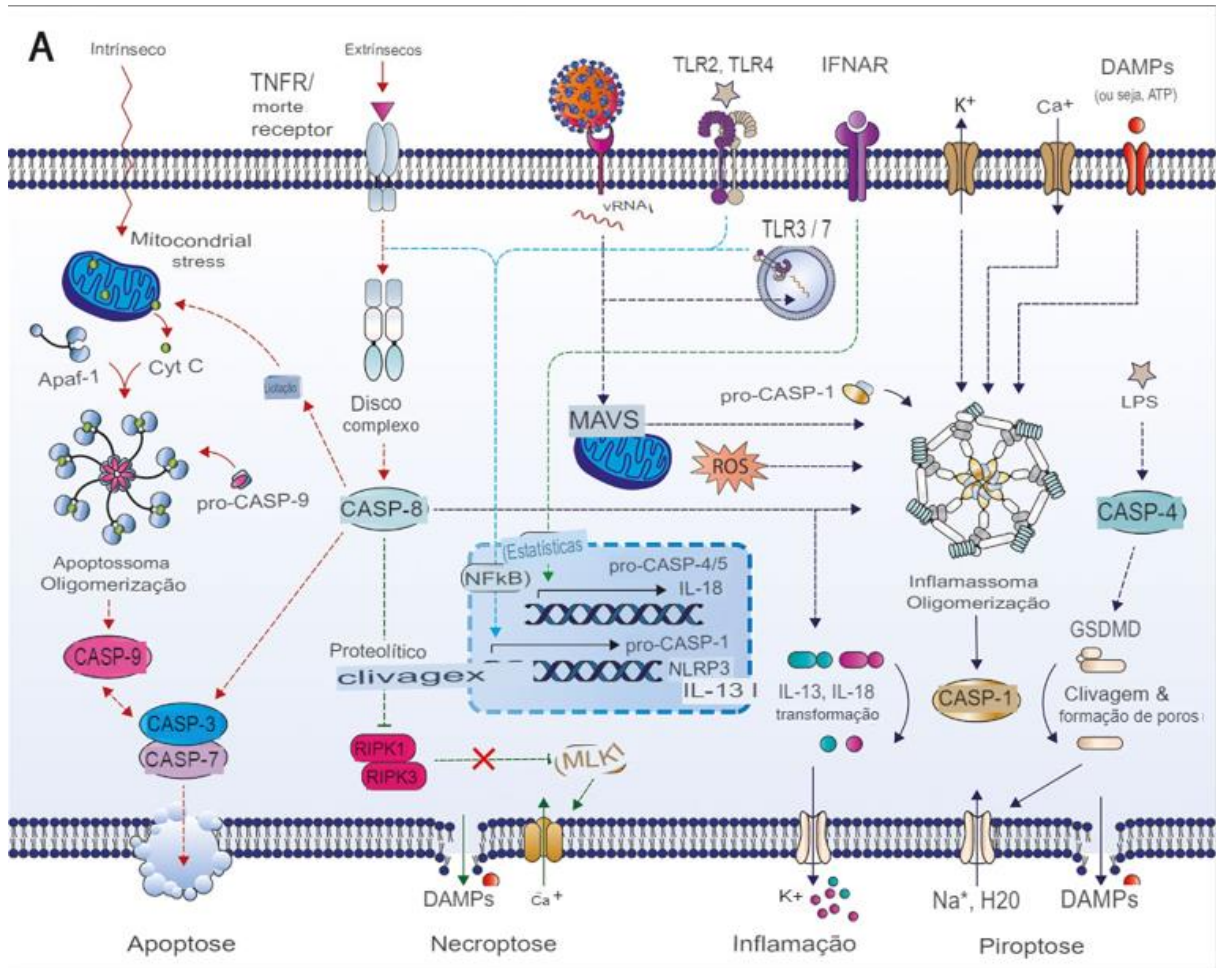


Figura 3 - Vias de caspase ativadas pelo SARS-CoV-2 e vias apoptóticas e inflamatórias associadas a caspases na infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19. TNFR, receptor do fator de necrose tumoral; CASP, caspase; DISC, complexo de sinalização indutor de morte; GSDMD, gasdermina D; ROS, espécies reativas de oxigênio; DAMPs, padrões moleculares associados ao perigo; IFNAR, receptor de interferon α/β ; LPS, lipopolissacarídeo; RIPK, serina/treonina interativa com receptor, proteína quinase; MLKL, proteína semelhante ao domínio da quinase de linhagem mista. Adaptado de Premeaux et al., (2022).

Várias caspases apoptóticas demonstraram ser ativas na infecção por SARS-CoV-2. Alijotas-Reig et al. (2020), em uma pesquisa utilizando modelos *in vitro* em uma linha de pesquisa de câncer de pulmão humano, descobriram que as caspases 3, 8 e 9 foram clivadas em suas formas ativadas em células infectadas com SARS-CoV-2. Além disso, a caspase-3 ativa também foi aumentada em organoides corticais

humanos e em células gliais infectadas com SARS-CoV-2, indicando uma forte ligação com a apoptose indutora de SARS-CoV-2 (McMahon et al., 2021).

A pandemia de COVID-19 ainda requer esforços e avanços tecnológicos eficazes para o combate e inoculação do vírus SARS-CoV-2. Dado o papel das caspases no SARS-CoV-2, o direcionamento de vias relacionadas pode surgir como uma estratégia terapêutica potencial que pode beneficiar os esforços clínicos para prevenir ou melhorar a COVID-19 grave. A terapêutica para a inflamação associada à caspase e morte celular pode ser através da modulação da atividade da caspase diretamente, o direcionamento de complexos de sinalização a montante (ou seja, inflamassomas) ou a neutralização de substratos da caspase (ou seja, IL-1 β) (Premeaux et al., 2022).

1.5 JUSTIFICATIVA

A pandemia da COVID-19 tem representado um desafio significativo para a saúde global, não apenas pela alta taxa de transmissão e mortalidade, mas também pelos seus efeitos a longo prazo sobre a saúde mental e biológica dos indivíduos infectados (Vindegaard e Benros, 2020).

Como a infecção pelo SARS-CoV-2, tem um impacto multifacetado na saúde dos indivíduos, é importante avaliar os mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia. A avaliação dos níveis de caspases e BDNF, juntamente com a análise das alterações psiquiátricas em indivíduos com COVID-19, é bastante relevante, visto que até o momento esta doença ainda não foi erradicada e não possui intervenções terapêuticas eficazes para seu combate (Premeaux et al., 2022; Asgarzadeh et al., 2022).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento de complicações neurológicas ou transtornos psiquiátricos que surgem ou acentuam a COVID-19 são complexos e não totalmente compreendidos (da Silva Lopes et al., 2021; Pezzini e Padovani, 2020; Zubair et al., 2020). Explorar a associação entre marcadores biológicos (caspases 3, 8 e BDNF) e sintomas psiquiátricos pode esclarecer possíveis biomarcadores para intervenções terapêuticas. Além dos sintomas psiquiátricos (depressão, estresse e ansiedade), desregulação dos ritmos biológicos, incluindo o sono e os ciclos circadianos, tem sido observada em indivíduos com COVID-19 (Hu et al., 2020). Investigar o ritmo biológico e sua relação com

marcadores biológicos pode fornecer uma visão holística das consequências da infecção.

Embora a morte celular seja uma estratégia eficaz de defesa do hospedeiro, a hiperativação da resposta antiviral e a morte celular inflamatória podem causar inflamação sistêmica e resultar em outras patologias. As caspases são proteases que estão relacionadas com a apoptose, desencadeiam a morte celular pronunciada e características inflamatórias da COVID-19. Desvendar os processos imunológicos relacionados às caspases que contribuem para as sequelas da COVID-19 é vital para identificar e projetar intervenções terapêuticas direcionadas ao hospedeiro eficazes para indivíduos com maior risco de resultados graves (Yuan et al., 2020). Alterações nos níveis de caspases 3 e 8 têm sido associadas a diversas condições neurodegenerativas e psiquiátricas, portanto investigar suas concentrações em indivíduos com COVID-19 pode fornecer insights sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na infecção e suas possíveis consequências neuropsiquiátricas (Premeaux et al., 2022).

Existem poucos estudos sobre o papel do BDNF na neuropatogênese da COVID-19 (Zhou et al., 2020). Embora alguns estudos tenham descoberto o efeito negativo da infecção por SARS-CoV-2 nos níveis de BDNF e sua associação com a recuperação de pacientes com COVID-19, eles não determinaram totalmente a extensão das associações de BDNF com as manifestações de pacientes com COVID-19, particularmente suas deficiências neurológicas. Portanto, avaliar os níveis de BDNF em indivíduos com COVID-19 pode ajudar a entender como a infecção impacta a neuroplasticidade e a saúde mental (Asgarzadeh et al., 2022).

Dado o impacto significativo da COVID-19 na saúde mental e física global, é crucial investigar como a infecção afeta os níveis de marcadores biológicos como caspases 3 e 8 e BDNF, e sua associação com transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade, severidade de sintomas depressivos e ansiosos, níveis de estresse, funcionalidade e ritmos biológicos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar possíveis alterações nos níveis de caspases 3, caspases 8 e BDNF em indivíduos com COVID-19. Dentro desta população avaliar também a associação entre esses marcadores com transtornos psiquiátricos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar os níveis de caspases 3 em indivíduos com COVID-19 e compará-los aos níveis em indivíduos sem COVID-19;
- Quantificar os níveis de caspases 8 em indivíduos com COVID-19 e compará-los aos níveis em indivíduos sem COVID-19;
- Quantificar os níveis de BDNF em indivíduos com COVID-19 e compará-los aos níveis em indivíduos sem COVID-19;
- Estratificar os níveis de caspases 3, caspases 8 e BDNF de acordo com a gravidade dos sintomas da COVID-19 (assintomáticos/leves vs. moderados/graves);
- Avaliar correlações entre os marcadores de dano neuronal caspases 3, caspases 8 e BDNF com transtornos de ansiedade em indivíduos caso (com COVID-19), controle (sem COVID-19) e amostra total;
- Avaliar correlações entre os marcadores de dano neuronal caspases 3, caspases 8 e BDNF com transtorno depressivo maior em indivíduos caso (com COVID-19), controle (sem COVID-19) e amostra total;
- Avaliar correlações entre os marcadores de dano neuronal caspases 3, caspases 8 e BDNF com a gravidade dos sintomas depressivos (HAM-D) em indivíduos caso (com COVID-19), controle (sem COVID-19) e amostra total;
- Avaliar correlações entre os marcadores de dano neuronal caspases 3, caspases 8 e BDNF com a gravidade dos sintomas de ansiedade (HAM-A) em indivíduos caso (com COVID-19), controle (sem COVID-19) e amostra total;

- Avaliar correlações entre os marcadores de dano neuronal caspases 3, caspases 8 e BDNF com os níveis de estresse em indivíduos caso (com COVID-19), controle (sem COVID-19) e amostra total;
- Avaliar correlações entre os marcadores de dano neuronal caspases 3, caspases 8 e BDNF com disfunção psicossocial (FAST) em indivíduos caso (com COVID-19), controle (sem COVID-19) e amostra total;
- Avaliar correlações entre os marcadores de dano neuronal caspases 3, caspases 8 e BDNF com o ritmo biológico (BRIAN) em indivíduos caso (com COVID-19), controle (sem COVID-19) e amostra total.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo transversal inclui indivíduos com COVID-19 (casos) e indivíduos sem COVID-19 (controles). Ambos os grupos tiveram distribuição semelhante de idade e sexo.

3.2 RECRUTAMENTO

O recrutamento dos participantes ocorreu entre setembro de 2020 e julho de 2021 em dois locais: (1) Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC, Criciúma) e (2) Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS, Chapecó). O comitê de ética em pesquisa (CEP) aprovou o estudo em ambas as instituições sob os protocolos 4.172.382 e 4.298.662, respectivamente (APÊNDICES A e B). Além disso, todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no estudo. Essa pesquisa faz parte de um estudo maior, que foi publicado por de Azevedo Cardoso et al. (2023). O estudo inicial incluiu 350 indivíduos (114 com diagnóstico confirmado de COVID-19 e 236 controles sem COVID-19, também confirmado por testagem) por conveniência, dentro do prazo estabelecido para coleta de dados. Para efeito de avaliação das caspases e do BDNF na presente análise, todos os indivíduos com informações incompletas sobre esses marcadores foram excluídos da análise. Portanto, a amostra final para esta análise específica foi composta por 165 indivíduos ($n = 74$ com COVID-19 e $n = 91$ controles sem COVID-19).

3.3 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 estudo. Em seguida, a equipe do estudo contatou os indivíduos para avaliar sua elegibilidade. Além disso, o recrutamento dos participantes também ocorreu por meio de divulgação nas redes sociais. Para o grupo de casos, os critérios

de inclusão foram: (1) ter idade ≥ 18 anos, (2) diagnóstico de COVID-19 confirmado quatro a seis semanas antes da inclusão no estudo e (3) residir no Sul do Brasil.

Os critérios de exclusão foram: (1) ter o diagnóstico de transtorno do humor bipolar (porque o objetivo principal do estudo mais extenso é avaliar se a COVID-19 é um fator de risco para o transtorno depressivo maior) e (2) apresentar uma condição física ou cognitiva que impedisse o indivíduo de participar do estudo. O critério de inclusão quatro a seis semanas antes da participação para indivíduos com COVID-19 foi adotado porque havia menor possibilidade de transmissão viral nesse período.

Os controles foram recrutados na vizinhança dos casos incluídos. Esta estratégia foi adotada para recrutar controles tão semelhantes quanto possível aos casos em termos de características sociodemográficas. Os critérios de inclusão dos controles foram: (1) ter idade ≥ 18 anos, (2) ter resultado negativo no teste rápido para COVID-19 e (3) residir no Sul do Brasil. Os critérios de exclusão foram os mesmos descritos para o grupo de casos.

3.4 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E AVALIAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Os participantes preencheram um questionário sociodemográfico, incluindo sexo, idade e anos de escolaridade. Durante a entrevista, foram feitas perguntas sobre a gravidade dos sintomas da COVID-19. Com base nesses sintomas, os participantes foram divididos em dois grupos: (1) grupo assintomático ou sintomático leve: indivíduos que receberam tratamento em casa, mas receberam diagnóstico e orientação médica. (2) grupo sintomático moderado ou grave: indivíduos que receberam tratamento em enfermaria hospitalar (sintomático moderado) ou em unidade de terapia intensiva (sintomático grave).

Profissionais de saúde treinados realizaram as avaliações clínicas.

Os diagnósticos atuais de transtorno depressivo maior e transtornos de ansiedade (transtorno de pânico, agorafobia, ansiedade social, fobia específica, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático) foram avaliados por meio do *MINI International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus), uma entrevista clínica estruturada baseada nos critérios do DSM-IV (Amorim, 2000).

A funcionalidade foi avaliada através do Teste Curto de Avaliação Funcional (FAST) (Cacilhas et al., 2009; Rosa et al., 2007). A FAST inclui 24 itens que avaliam

seis áreas específicas de funcionamento: autonomia, funcionamento ocupacional, funções cognitivas, questões financeiras, relacionamentos interpessoais e momentos de lazer. A autonomia refere-se à capacidade do sujeito de fazer as coisas por si mesmo e tomar a sua própria decisão; funcionamento ocupacional refere-se à capacidade de manter um emprego remunerado, eficiência no desempenho das tarefas no trabalho, atuar na área em que o sujeito foi formado e ganhar de acordo com o nível do cargo; o funcionamento cognitivo está relacionado à capacidade de concentração, realização de cálculos mentais simples, resolução de problemas, aprendizagem de novas informações e lembrança de informações aprendidas; as questões financeiras envolvem a capacidade de gerir as finanças e os gastos de forma equilibrada; as relações interpessoais referem-se às relações com amigos, familiares, envolvimento em atividades sociais, relações sexuais e capacidade de defesa de ideias e opiniões; o lazer refere-se à capacidade de realizar atividades físicas e desfrutar de hobbies. As pontuações são determinadas pela soma dos itens, que variam de 0 (indicando nenhum problema) a 3 (indicando uma limitação grave).

A gravidade dos sintomas depressivos foi avaliada por meio da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (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 (Hamilton, 1967).

A gravidade dos sintomas de ansiedade foi avaliada por meio da Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), composta por 14 itens. Cada item é pontuado de acordo com a sua intensidade; a pontuação total é a soma dos pontos atribuídos a todos os itens, variando de 0 a 56. Pontuações totais mais altas indicam maior gravidade dos sintomas (Hamilton, 1959).

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 Symptom Inventory* (SCL-90-R) (Derogatis, 1994). O SCL-90-R é composto por 90 itens, dos quais foram eleitos 24, com pontuação que varia de zero a cinco pontos em cada item (Bertollo et al., 2020). Os itens que expressam sintomas de estresse foram escolhidos e comparados com os itens de estresse do SCL-90-R (Lipp e Guevara, 1994). Os itens identificados estão relacionados a ansiedade, depressão, hostilidades e sintomas de somatização, mas não são atribuídos apenas a um transtorno psiquiátrico. O SCL-90-R foi escolhido por ser prático, de fácil

administração e utilizado para avaliação psicológica em indivíduos com diversas patologias e avaliados no clínico geral.

A Entrevista de Ritmos Biológicos de Avaliação em Neuropsiquiatria (BRIAN) consiste em 18 itens que medem sono, ritmo social, atividades gerais e comportamento alimentar. As pontuações variam de um (sem dificuldades em manter o ritmo habitual) a quatro (severas dificuldades em manter o ritmo habitual). As pontuações totais variam de 18 a 72, com pontuações mais altas indicando mais perturbações do ritmo biológico. A validade e confiabilidade da versão portuguesa da BRIAN foram descritas por Giglio et al. (2009).

3.5 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Através de punção venosa foi retirado 6 mL de sangue venoso periférico de cada sujeito para um tubo de vácuo sem anticoagulante para obter soro e 4 mL de sangue venoso periférico foram coletados em um tubo a vácuo com anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para obter plasma. O sangue foi imediatamente centrifugado a 3.000 rpm por 10 min, e 10 µL de soro foram usados diretamente para o teste rápido de anticorpos SARS-CoV-2 (imunocromatografia de ouro coloidal) seguindo as instruções do fabricante (Leccurate, Lepu Technology) e 1,5 mL de plasma também foram aliquotadas e mantidas congeladas a -80°C até a análise das caspases e do BDNF.

3.6 CASPASES E ANÁLISE DE BDNF

A quantificação de caspase 3, caspase 8 e BDNF foi realizada por ensaio imunoenzimático (ELISA), seguindo as instruções do kit comercial (Sigma Aldrich®). Inicialmente, em uma placa de 96 poços, foram adicionados 100 µL/poço do branco, padrão ou amostras. A placa foi incubada por 2,5 horas em temperatura ambiente em agitador de baixa rotação. A placa foi lavada três vezes com a solução diluente. Após este procedimento, 100 µL dos anticorpos de detecção foram adicionados a cada poço, após uma incubação de 30 minutos. O procedimento de lavagem foi repetido cinco vezes. Em seguida foram adicionados 90 µL de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina em cada poço, incubando a placa por 20 minutos a 37°C, este procedimento gera uma coloração azul. Ao final da incubação, uma solução para parar a reação foi adicionada

rapidamente e a leitura foi realizada em leitor de microplacas a 450 nm. A unidade de medida utilizada foi pg/mL

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada por meio do software IBM® SPSS® 21. A análise inferencial foi realizada com nível de significância de 5%, que representa um nível de confiança de 95%. A normalidade das variáveis contínuas foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk, e todas as variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal. Em seguida, 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 em frequência absoluta e relativa foram comparados pelo teste qui-quadrado de Pearson. A correlação de Spearman foi utilizada para testar a associação entre duas variáveis contínuas. Os gráficos foram criados usando Graph Pad Prism 6.0. A significância estatística foi considerada para valores de p menores que 0,05.

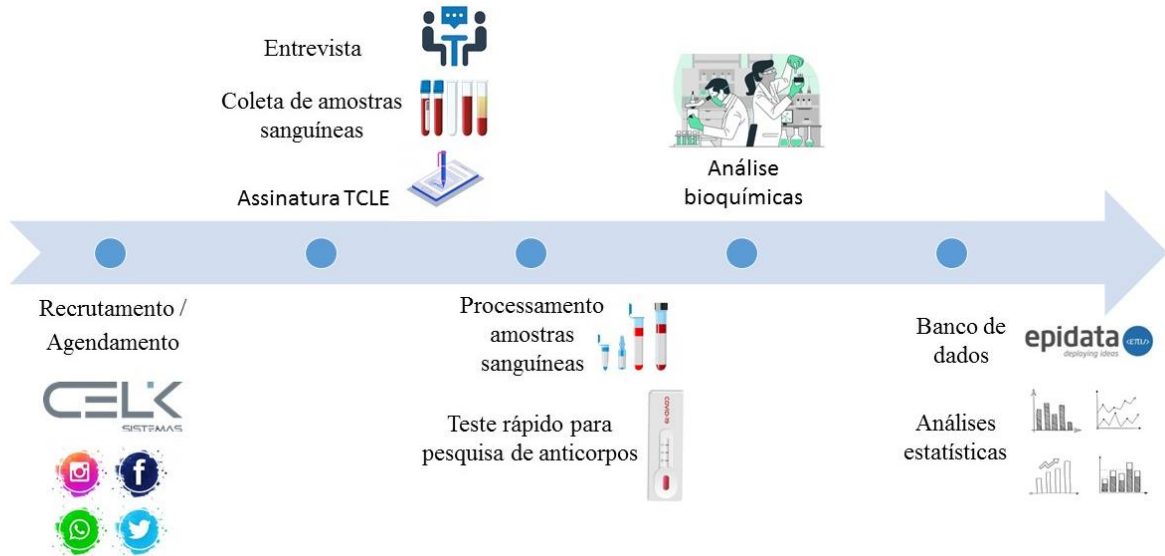


Figura 4: Desenho do estudo: os voluntários positivados para COVID-19 (casos) foram recrutados pelo CELK (das prefeituras municipais de Criciúma e Chapecó) e divulgação em meios de comunicação (TV, rádios e redes sociais) foram realizadas para o recrutamento dos voluntários negativos para COVID-19 (controles) e para informar a comunidade sobre o estudo. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em seguida, ocorreu uma coleta de material biológico e uma entrevista com aplicações de escalas para avaliação da saúde mental. As amostras sanguíneas foram processadas e armazenadas para as análises bioquímicas (caspases 3 e 8 e BDNF). Testes rápidos para pesquisa de anticorpos para SARS-CoV-2 foram utilizados nas amostras dos indivíduos controles para comprovar a ausência da exposição ao vírus. O epidata foi utilizado para formação do banco de dados e o SPSS para análises estatísticas.

4 RESULTADOS

Este estudo incluiu 165 indivíduos (91 controles com testes negativos para COVID-19 e 74 casos com testes confirmados para COVID-19). As características da amostra estão descritas na Tabela 1. Em resumo, não houve diferenças significativas entre casos e controles quanto ao sexo ($p=0,311$), idade ($p=0,247$) e anos de escolaridade ($p=0,425$). Entre aqueles com COVID-19, a maioria apresentou manifestações assintomáticas ou leves da doença (77,0%). Embora os indivíduos com COVID-19 apresentassem maior proporção de diagnósticos de transtornos de ansiedade (39,2%) em comparação aos controles (29,7%), essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,199$). Além disso, foram observadas diferenças significativas entre indivíduos com COVID-19 e controles em termos de níveis de estresse ($p=0,011$). Por outro lado, não foram observadas diferenças significativas entre indivíduos com COVID-19 e controles em termos de gravidade dos sintomas depressivos ($p=0,970$), gravidade dos sintomas de ansiedade ($p=0,117$), disfunção psicossocial ($p=0,699$) e ritmo biológico ($p=0,157$) em comparação aos controles (Tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas entre os grupos

Características	Controles n= 91 n (%) / Mediana (IIQ)	Casos n= 74 n (%) / Mediana (IIQ)	Valor-p
Sexo			0,311
Fem	68 (74,7%)	50 (67,6%)	
Masc	23 (25,3%)	24 (32,4%)	
Idade*	36,00 (24,00 – 48,00)	39,00 (28,5 – 53,00)	0,247
Escolaridade**	16,00 (14,00 – 18,00)	16,00 (11,00 –20,00)	0,425

Sintomas COVID-19

Assintomáticos/ sintomas leves	—	57 (77,0%)
Sintomas moderados/graves	---	17 (23,0%)

Transtorno 0,777

Depressivo Maior

Sim	15 (16,5%)	11 (14,9%)
Não	76 (83,5%)	63 (85,1%)

Transtorno de 0,199

Ansiedade

Sim	27 (29,7%)	29 (39,2%)
Não	64 (70,3%)	45 (60,8%)

Sintomas**psiquiátricos**

HAM-D***	3,00 (1,00 – 7,00)	5,00 (2,00 – 8,75)	0,052
HAM-A	5,00 (1,00 – 12,00)	8,00 (3,00 – 12,25)	0,117
Estresse****	14,50 (6,25 – 31,00)	23,00 (14,00-31,00)	0,011
FAST*****	13,50 (7,00 – 26,00)	13,00 (7,00 – 21,00)	0,699
BRIAN*****	33 (26,00 – 40,00)	37 (28,50 – 40,50)	0,157

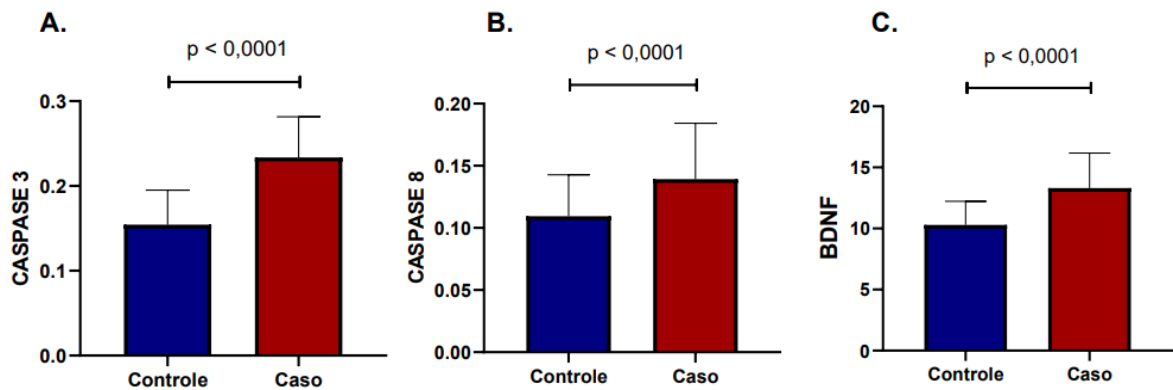
Legenda: *Variável contém 1 dado faltante no grupo de casos. **Variável contém 4 dados faltantes no grupo de casos e 3 dados faltantes no grupo de controles; HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; HAM-A: Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton; IIQ: intervalo interquartil. ***variável contém 31 dados faltantes no grupo de controles e 38 dados faltantes no grupo de casos; ****variável contém 3 dados faltantes no grupo controles e casos; *****variável contém 29 dados faltantes no grupo controle e 23 dados faltantes no grupo de casos; *****variável contém 16 dados faltantes no grupo controle e 13 dados faltantes no grupo de casos.

A Figura 5 mostra a comparação entre os níveis de marcadores de dano neuronal entre indivíduos com COVID-19 e controles. A Figura 5A mostra que os níveis de caspase 3 estão aumentados nos casos (mediana: 0,23 [IQR: 0,17 – 0,28]) em comparação aos controles (mediana: 0,15 [IQR: 0,14 – 0,19], $p < 0,001$). A Figura 5B expõe que os níveis de caspase 8 estão aumentados nos casos (mediana: 0,14

[IIQ: 0,11 – 0,18]) em comparação aos controles (mediana: 0,11 [IIQ: 0,08 – 0,14], $p < 0,001$). A Figura 5C mostra que os níveis de BDNF estão aumentados nos casos (mediana: 13,30 [IIQ: 10,02 – 16,16] em comparação aos controles (mediana: 10,29 [IIQ: 8,35 – 12,21], $p < 0,001$).

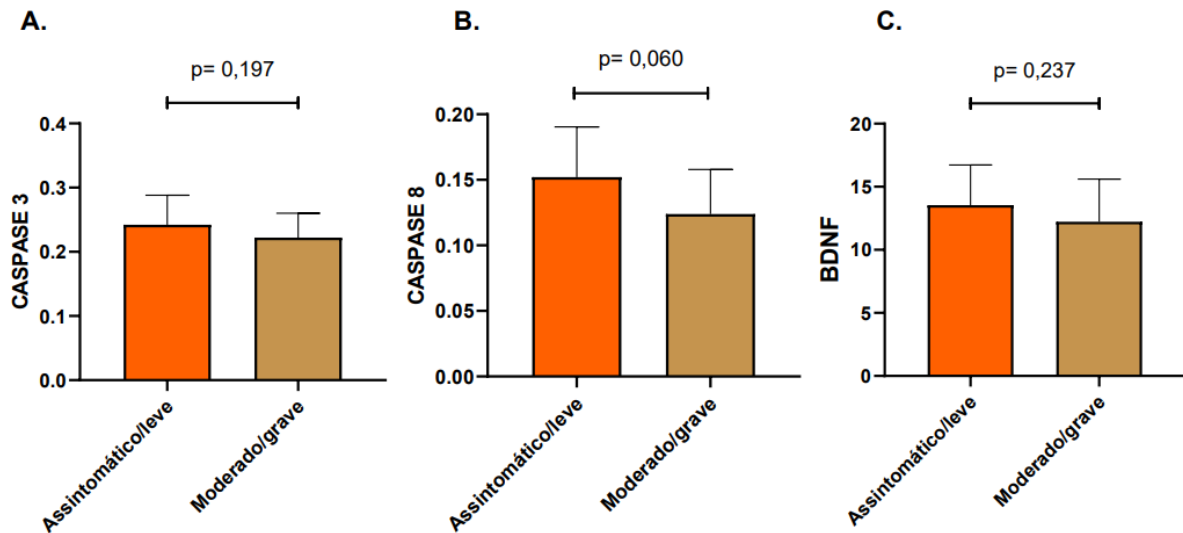
A Figura 6 inclui apenas indivíduos com COVID-19 estratificados pela gravidade dos sintomas da COVID-19. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (sintomas moderados/graves de COVID-19 e sintomas assintomáticos/leves de COVID-19) em relação aos níveis de caspase 3 ($p = 0,197$), caspase 8 ($p = 0,060$) e BDNF ($p = 0,237$).

Figura 5. Comparação entre os níveis de marcadores de dano neuronal entre indivíduos com COVID-19 e controles.



Legenda: A Figura 5A mostra que os níveis de caspase 3 estão aumentados nos casos em comparação aos controles (mediana: 0,15 [IQR: 0,14 – 0,19], $p < 0,001$). A Figura 5B expõe que os níveis de caspase 8 estão aumentados nos casos (mediana: 0,14 [IIQ: 0,11 – 0,18]) em comparação aos controles (mediana: 0,11 [IIQ: 0,08 – 0,14], $p < 0,001$). A Figura 5C mostra que os níveis de BDNF estão aumentados nos casos (mediana: 13,30 [IIQ: 10,02 – 16,16] em comparação aos controles (mediana: 10,29 [IIQ: 8,35 – 12,21], $p < 0,001$). * $p < 0,05$ controles versus casos.

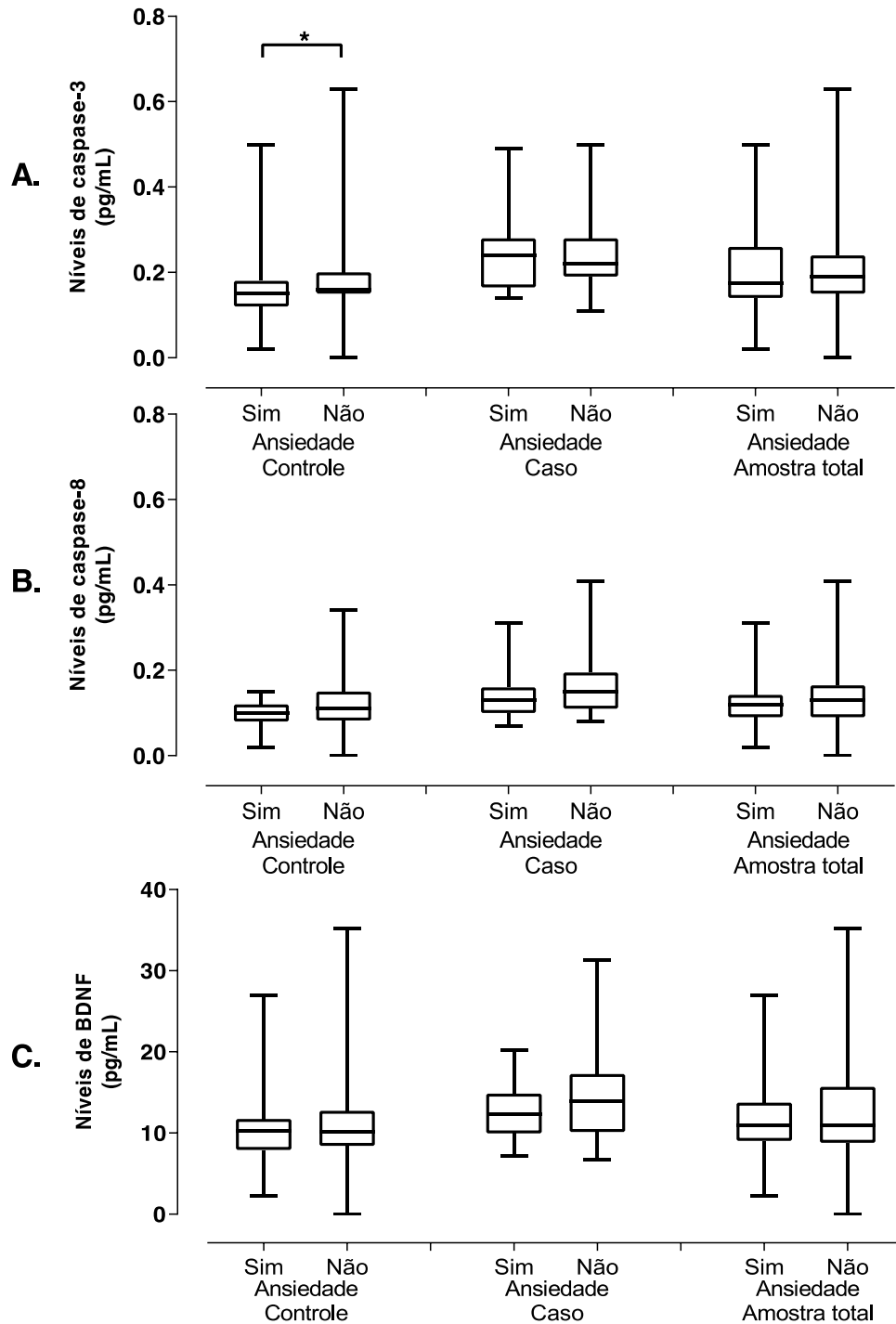
Figura 6. Níveis de marcadores de dano neuronal em indivíduos com COVID-19 (casos) de acordo com a gravidade dos sintomas da COVID-19.



Legenda: A Figura 6 inclui apenas indivíduos com COVID-19 estratificados pela gravidade dos sintomas da COVID-19. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (sintomas moderados/graves de COVID-19 e sintomas assintomáticos/leves de COVID-19) em relação aos níveis de caspase 3 ($p=0,197$), caspase 8 ($p=0,060$) e BDNF ($p=0,237$).

A Figura 7 ilustra a comparação entre o diagnóstico de transtornos de ansiedade e os marcadores de danos neuronais na amostra total ($n=165$), no grupo controle ($n=91$) e no grupo caso ($n=74$). Não foram observadas diferenças significativas na comparação entre diagnóstico de transtornos de ansiedade e níveis de caspase 3 no grupo caso ($p=0,778$) e amostra total ($p=0,248$). Porém, foi observado uma diferença na comparação entre diagnóstico de transtorno de ansiedade e níveis de caspase 3 no grupo controle, sendo observado níveis maiores nos indivíduos sem ansiedade ($p=0,015$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na comparação entre o diagnóstico de transtornos de ansiedade e os níveis de caspase 8 nos grupos controle ($p=0,147$) e caso ($p=0,524$) e amostra total ($p=0,294$). Também, não foram observadas diferenças significativas na comparação entre o diagnóstico de transtornos de ansiedade e os níveis de BDNF nos grupos controle ($p=0,326$) e caso ($p=0,179$) e amostra total ($p=0,327$).

Figura 7: Comparação entre o diagnóstico de transtornos de ansiedade e marcadores de danos neuronais.

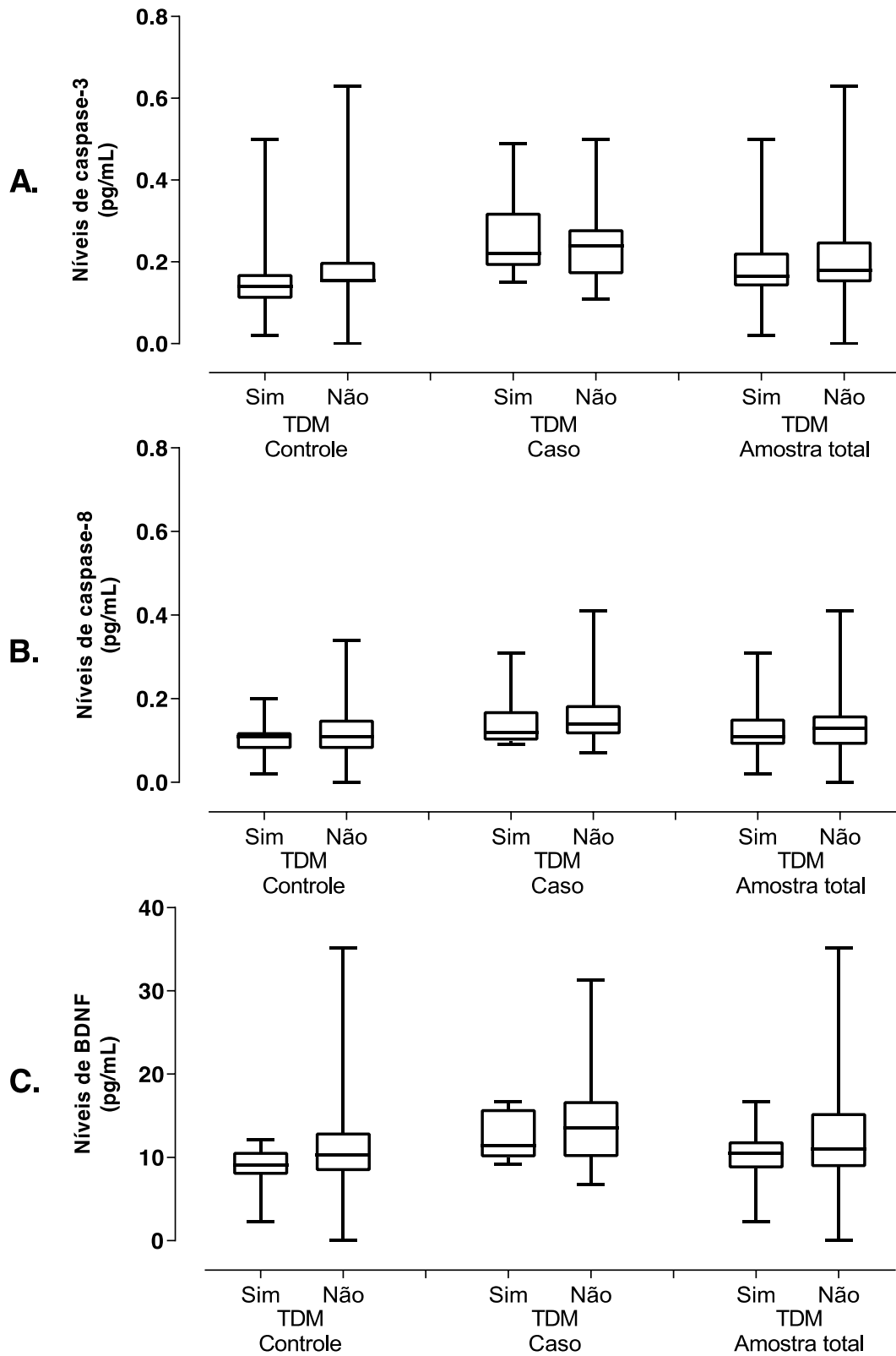


Legenda: Transtornos de ansiedade e marcadores de dano neuronal. A figura 7A mostra a correlação dos transtornos de ansiedade com a caspase 3 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. A figura 7B mostra a correlação dos transtornos de ansiedade com a caspase 8 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. A figura 7C mostra a correlação dos transtornos de ansiedade com os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no grupo

controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. Não houve diferença significativa na comparação entre diagnóstico de transtornos de ansiedade e níveis de caspase 3 no grupo caso ($p=0,778$) e amostra total ($p=0,248$), apenas no grupo controle, sendo observado níveis maiores nos indivíduos sem ansiedade ($p=0,015$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na comparação entre o diagnóstico de transtornos de ansiedade e os níveis de caspase 8 e BDNF nos grupos controle, caso e amostra total ($p > 0,05$).

A Figura 8 ilustra a comparação entre o diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM) e os marcadores de danos neuronais na amostra total ($n=165$), no grupo controle ($n=91$) e no grupo caso ($n=74$). Não foram observadas diferenças significativas na comparação entre diagnóstico TDM e níveis de caspase 3 nos grupos caso ($p=0,994$), controle ($p=0,060$) e amostra total ($p=0,260$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na comparação entre o diagnóstico de TDM e os níveis de caspase 8 nos grupos controle ($p=0,467$) e caso ($p=0,416$) e amostra total ($p=0,269$). Também, não foram observadas diferenças significativas na comparação entre o diagnóstico de TDM e os níveis de BDNF nos grupos controle ($p=0,111$) e caso ($p=0,632$) e amostra total ($p=0,119$).

Figura 8: Comparação entre o diagnóstico de transtornos depressivo maior e marcadores de danos neuronais.

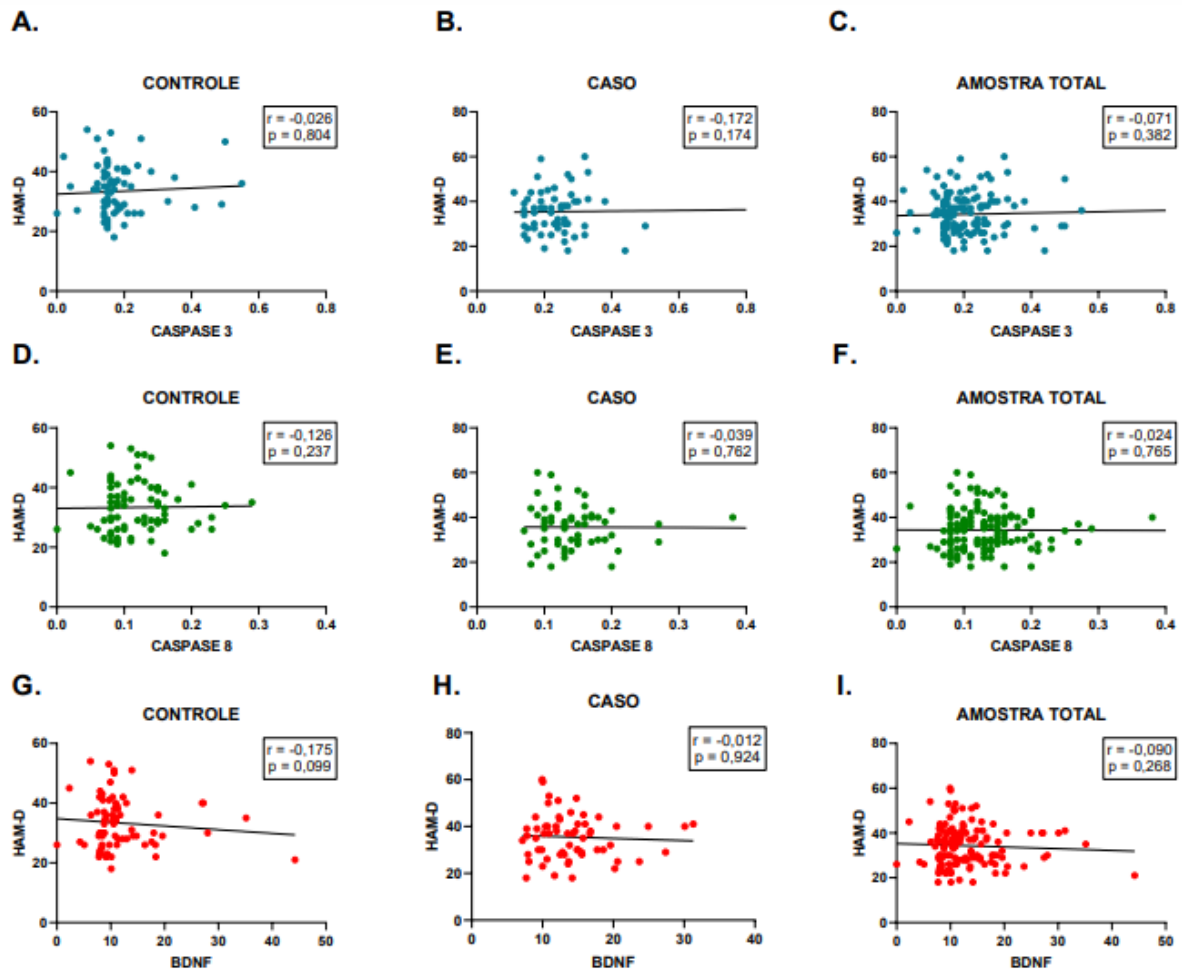


Legenda: Transtorno depressivo maior (TDM) e marcadores de dano neuronal. A figura 8A mostra a correlação do TDM com a caspase 3 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. A figura 7B mostra a correlação do TDM com a caspase 8 no grupo controle, no grupo

caso e na amostra total, respectivamente. A figura 7C mostra a correlação do TDM com os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas na comparação do TDM e níveis de caspases 3, caspase 8 e BDNF nos grupos caso, controle e amostra total ($p > 0,05$).

A Figura 9 ilustra a correlação entre a gravidade dos sintomas depressivos e os marcadores de dano neuronal na amostra total ($n=165$), no grupo controle ($n=91$) e no grupo caso ($n=74$). Não foram observadas diferenças significativas na correlação entre os níveis de caspase 3 e HAM-D nos grupos controle ($r = -0,026$ $p = 0,804$), caso ($r = -0,172$ $p = 0,174$) e amostra total ($r = -0,071$ $p = 0,382$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na correlação entre os níveis de caspase 8 e HAM-D nos grupos controle ($r = -0,126$ $p = 0,237$) e caso ($r = -0,039$ $p = 0,762$) e na amostra total ($r = -0,024$ $p = 0,765$). Também, não foram observadas diferenças significativas na correlação entre os níveis de e BDNF e HAM-D nos grupos controle ($r = -0,175$ $p = 0,099$), caso ($r = -0,012$ $p = 0,924$) e na amostra total ($r = -0,090$ $p = 0,268$).

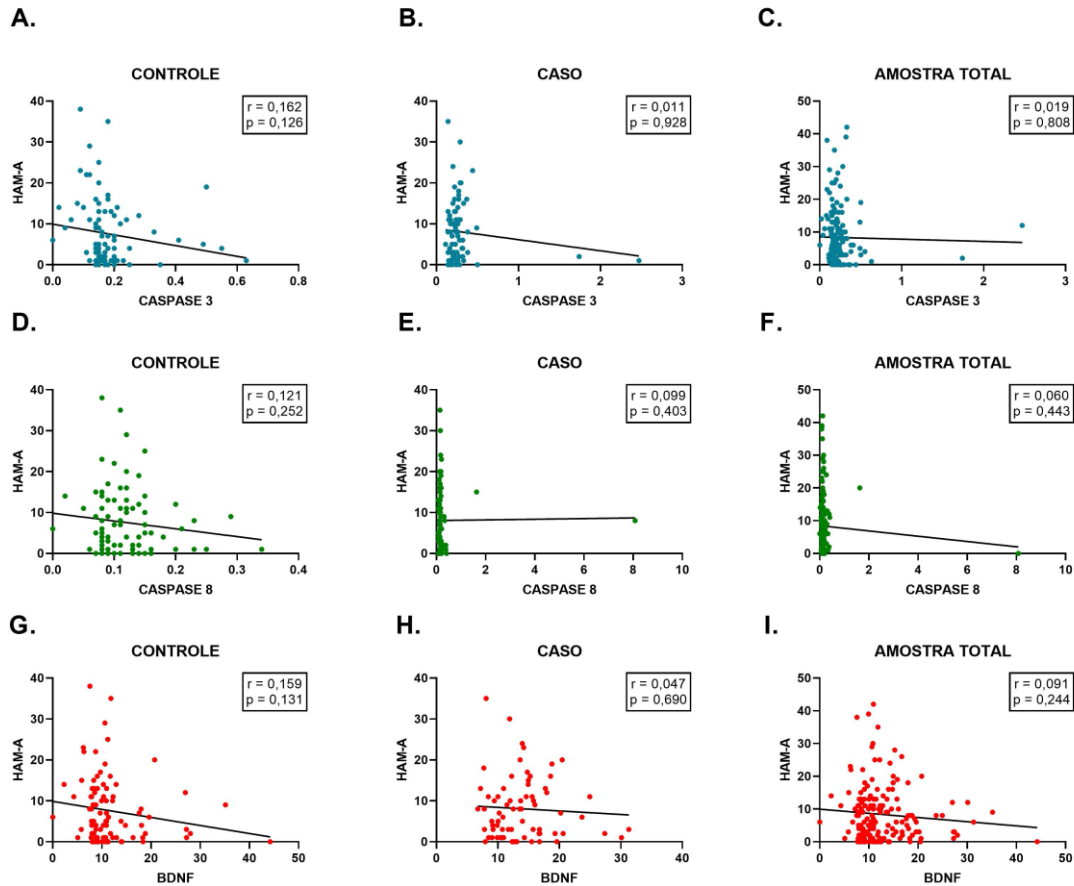
Figura 9: Correlações de Spearman entre gravidade dos sintomas depressivos e marcadores de dano neuronal.



Legenda: Severidade de sintomas depressivos e marcadores de dano neuronal. Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D). As figuras 9A, 9B e 9C mostram a correlação da severidade dos sintomas depressivos com a caspase 3 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 9D, 9E e 9F mostram a correlação da severidade dos sintomas depressivos com a caspase 8 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 9G, 9H e 9I mostram a correlação da severidade dos sintomas depressivos com os níveis do fator neurotrófico-derivado (BDNF) do cérebro no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. A correlação de Spearman não mostrou diferenças significativas entre a severidade dos sintomas depressivos e marcadores de dano neuronal ($p > 0,05$).

A Figura 10 ilustra a correlação entre a gravidade dos sintomas de ansiedade e os marcadores de dano neuronal na amostra total ($n=165$), no grupo controle ($n=91$) e no grupo caso ($n=74$). Não foram observadas diferenças significativas na correlação entre os níveis de caspase 3 e HAM-A nos grupos controle ($p=0,804$; $r=-0,026$), caso ($p=0,174$; $r=-0,172$) e amostra total ($p=0,382$; $r=-0,071$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na correlação entre os níveis de caspase 8 e HAM-A nos grupos controle ($p=0,237$; $r=-0,126$) e caso ($p=0,762$; $r=-0,039$) e na amostra total ($p=0,765$). Também, não foram observadas diferenças significativas na correlação entre os níveis de BDNF e HAM-A nos grupos controle ($p=0,099$; $r=-0,175$), caso ($p=0,924$; $r=-0,012$) e na amostra total ($p=0,268$; $r=-0,090$).

Figura 10: Correlações de Spearman entre sintomas de ansiedade de gravidade e marcadores de dano neuronal.

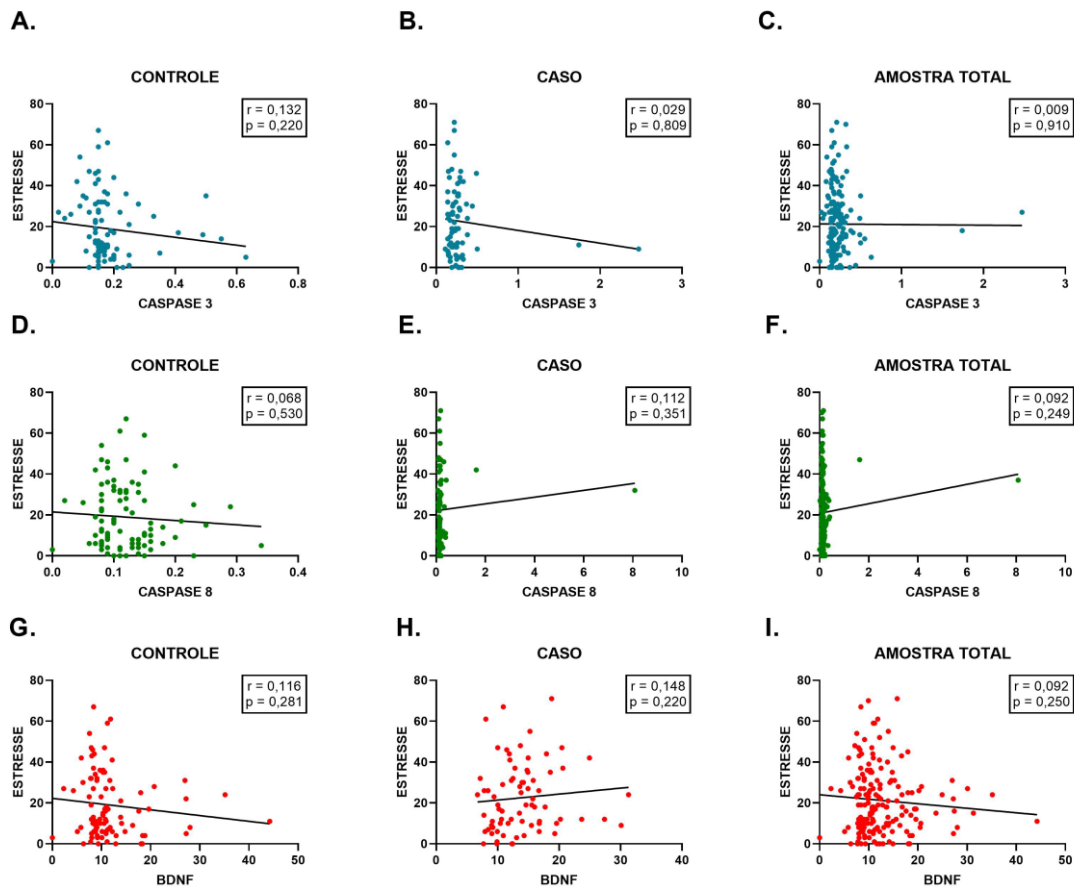


Legenda: Severidade de sintomas ansiosos e marcadores de dano neuronal. Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A). As figuras 10A, 10B e 10C mostram a correlação da severidade dos sintomas ansiosos com a caspase 3 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 10D, 10E e 10F mostram a correlação dos severidade dos sintomas ansiosos com a caspase 8 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 10G, 10H e 10I mostram a correlação dos severidade dos sintomas ansiosos com os níveis do fator neurotrófico-derivado (BDNF) do cérebro no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. A correlação de Spearman não mostrou diferenças significativas entre a severidade dos sintomas ansiosos e marcadores de dano neuronal ($p > 0,05$).

A Figura 11 ilustra a correlação entre os níveis de estresse e os marcadores de dano neuronal na amostra total ($n=165$), no grupo controle ($n=91$) e no grupo caso ($n=74$). Não foram observadas diferenças significativas na correlação entre os níveis de estresse e os níveis de caspase 3 nos grupos controle ($p=0,220$; $r=0,132$), caso ($p=0,809$; $r=0,029$) e amostra total ($p=0,910$; $r=0,009$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na correlação entre os níveis de estresse e os níveis de caspase 8 nos grupos controle ($p=0,530$; $r=0,068$), caso ($p=0,351$; $r=0,112$) e amostra total ($p=0,249$; $r=0,092$). Além disso, não foram observadas diferenças

significativas na correlação entre os níveis de estresse e os níveis de BDNF nos grupos controle ($p=0,281$; $r=0,116$), caso ($p=0,220$; $r=0,148$) e amostra total ($p=0,250$; $r=0,092$).

Figura 11: Correlações de Spearman entre níveis de estresse e marcadores de dano neuronal.

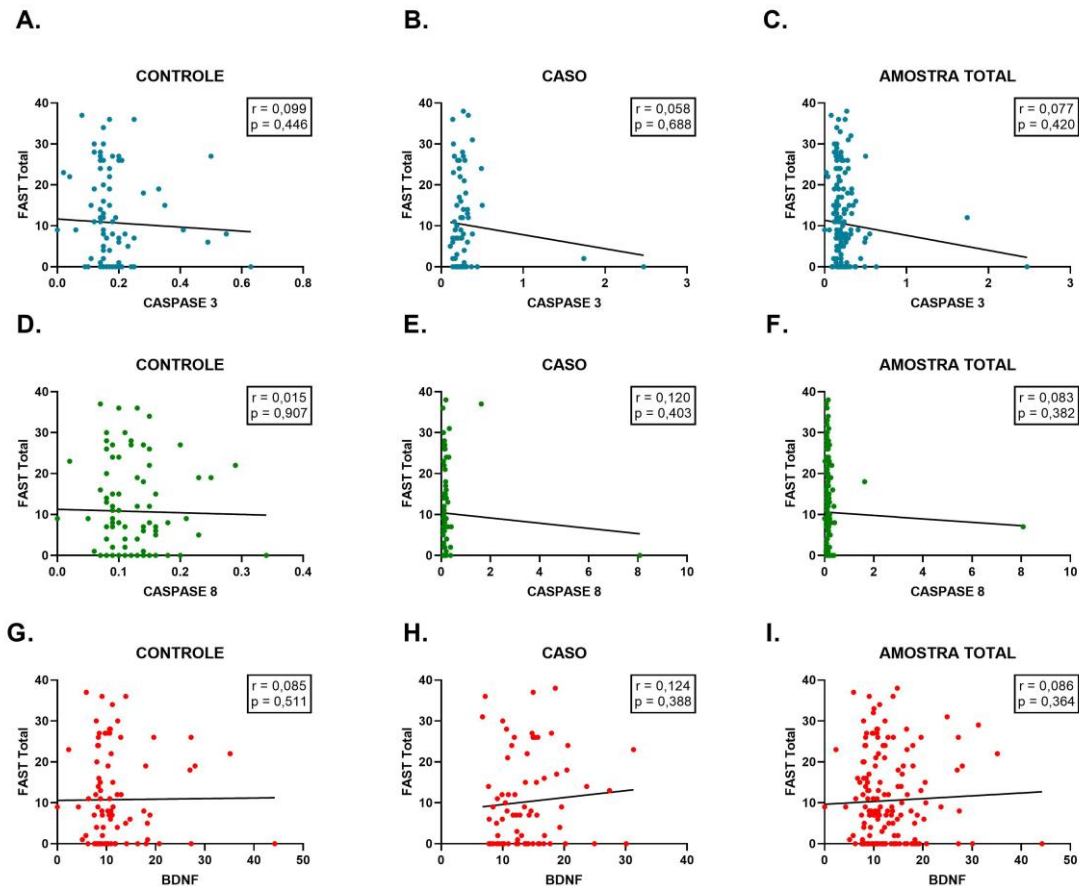


Legenda: Níveis de estresse e marcadores de dano neuronal. As figuras 11A, 11B e 11C mostram a correlação dos níveis de ansiedade com a caspase 3 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 11D, 11E e 11F mostram a correlação dos níveis de estresse com a caspase 8 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 11G, 11H e 11I mostram a correlação dos níveis de estresse com os níveis do fator neurotrófico-derivado (BDNF) do cérebro no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. A correlação de Spearman não mostrou diferenças significativas entre os níveis de estresse e marcadores de dano neuronal ($p > 0,05$).

A Figura 12 ilustra a correlação entre disfunção psicossocial e marcadores de dano neuronal na amostra total ($n=165$), no grupo controle ($n=91$) e no grupo caso ($n=74$). Não foram observadas diferenças significativas na correlação entre a FAST e caspase 3 nos grupos controle ($p=0,446$; $r=0,099$), caso ($p=0,688$; $r=0,058$) e amostra total ($p=0,420$; $r=0,077$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na correlação entre a FAST e caspase 8 nos grupos controle ($p=0,907$;

$r=0,015$), caso ($p=0,403$; $r=0,120$) e amostra total ($p=0,382$; $r=0,083$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na correlação entre a FAST e BDNF nos grupos controle ($p=0,511$; $r=0,085$), caso ($p=0,388$; $r=0,124$) e amostra total ($p=0,364$; $r=0,086$).

Figura 12: Correlações de Spearman entre disfunção psicossocial e marcador de dano neuronal

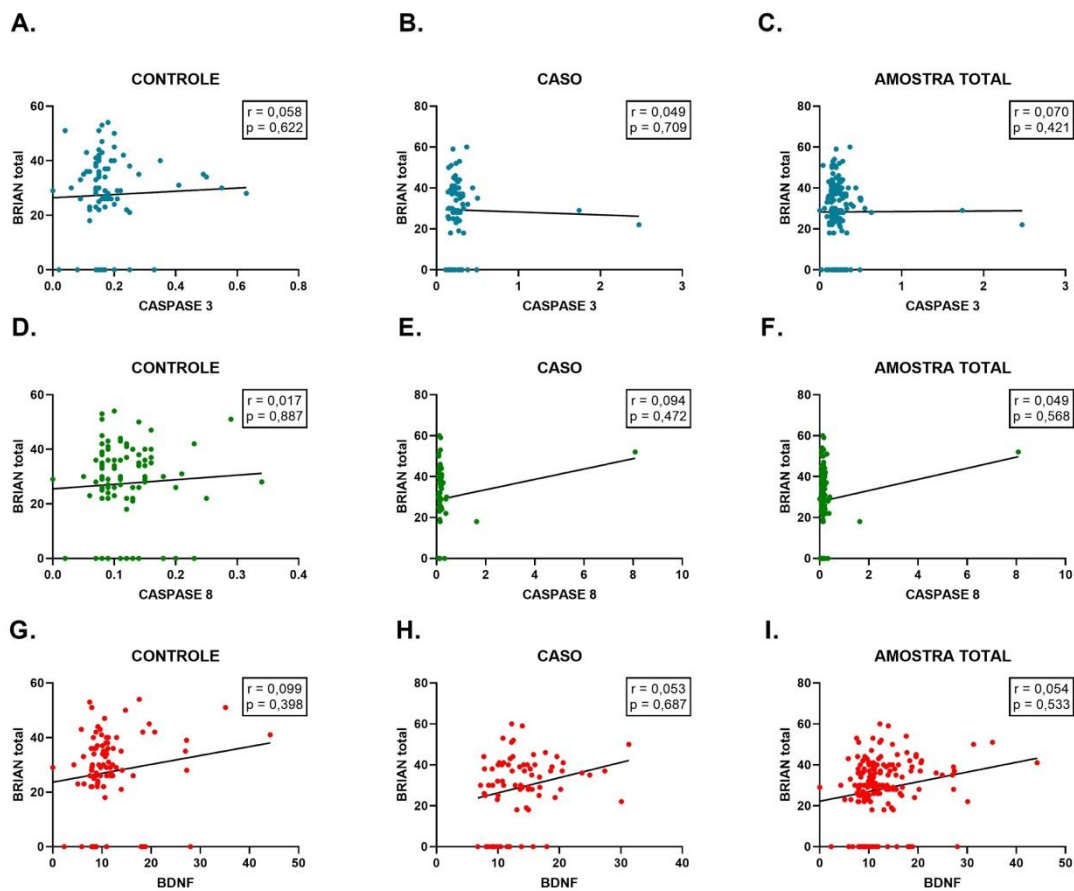


Legenda: Funcionamento psicossocial e marcadores de dano neuronal. Teste Curto de Avaliação Funcional (FAST). As figuras 12A, 12B e 12C mostram a correlação do funcionamento psicossocial com a caspase 3 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 12D, 12E e 12F mostram a correlação do funcionamento psicossocial com a caspase 8 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 12G, 12H e 12I mostram a correlação do funcionamento psicossocial com os níveis do fator neurotrófico-derivado (BDNF) do cérebro no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. A correlação de Spearman não mostrou diferenças significativas entre do funcionamento psicossocial e marcadores de dano neuronal ($p > 0,05$).

A Figura 13 ilustra a correlação entre ritmo biológico e marcadores de dano neuronal na amostra total ($n=165$), no grupo controle ($n=91$) e no grupo caso ($n=74$). Não foram observadas diferenças significativas na correlação entre a BRIAN e caspase 3 nos grupos controle ($p=0,622$; $r=0,058$), caso ($p=0,709$; $r=0,049$) e amostra total ($p=0,421$; $r=0,070$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas

na correlação entre a BRIAN e caspase 8 nos grupos controle ($p=0,887$; $r=0,017$), caso ($p=0,472$; $r=0,094$) e amostra total ($p=0,568$; $r=0,049$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas na correlação entre a BRIAN e BDNF nos grupos controle ($p=0,398$; $r=0,099$), caso ($p=0,687$; $r=0,053$) e amostra total ($p=0,533$; $r=0,054$).

Figura 13: Correlações de Spearman entre ritmo biológico e marcadores de dano neuronal.



Legenda: Ritmos biológicos e marcadores de dano neuronal. Ritmos Biológicos de Avaliação em Neuropsiquiatria (BRIAN). As figuras 13A, 13B e 13C mostram a correlação dos ritmos biológicos com a caspase 3 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 13D, 13E e 13F mostram a correlação dos ritmos biológicos com a caspase 8 no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. As figuras 13G, 13H e 13I mostram a correlação dos ritmos biológicos com os níveis do fator neurotrófico-derivado (BDNF) do cérebro no grupo controle, no grupo caso e na amostra total, respectivamente. A correlação de Spearman não mostrou diferenças significativas entre dos ritmos biológicos e marcadores de dano neuronal ($p > 0,05$).

5 DISCUSSÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, não apenas afetou o sistema respiratório, mas também demonstrou ter impactos significativos no SNC (Rogers et al., 2020; Wu et al., 2020 e Lopes et al., 2021). Estudos recentes têm investigado a correlação entre a infecção pelo vírus causador da COVID-19 e diversas proteínas e enzimas envolvidas em processos neurodegenerativos e neuroprotetores, tais como o BDNF e as caspases, particularmente, a caspase 3 e caspase 8. O presente estudo teve como objetivo investigar as possíveis alterações desses marcadores em indivíduos com diagnóstico de COVID-19 comparando-os com controles (sem COVID-19), além disso avaliou-se a associação desses marcadores em alguns transtornos psiquiátricos tais como, transtornos de ansiedade, TDM, gravidades dos sintomas de ansiedade e depressão, níveis de estresse, funcionalidade e ritmo biológico.

Como demonstrado na tabela 1, o presente estudo incluiu 165 indivíduos, divididos em dois grupos: 91 controles com testes negativos para COVID-19 e 74 casos com testes confirmados para COVID-19, estes participantes (casos e controles) foram avaliados quanto ao sexo, idade, anos de escolaridade, sintomas de COVID-19, e sintomas psiquiátricos, através de testes e escalas quantificáveis. Não houve diferenças significativas entre casos e controles quanto ao sexo, idade e anos de escolaridade. A maioria dos indivíduos com COVID-19 apresentou manifestações assintomáticas ou leves da doença (77,0%). Os resultados indicaram algumas diferenças significativas em termos de saúde mental entre os indivíduos com COVID-19 e os controles.

Em relação ao transtorno de ansiedade, embora a proporção de diagnósticos fosse maior entre os indivíduos com COVID-19 (39,2%) em comparação aos controles (29,7%), essa diferença não foi estatisticamente significativa. Este achado sugere que, embora a COVID-19 possa estar associada a um aumento na prevalência de ansiedade, outros fatores contextuais e pessoais podem mediar essa relação. Brooks et al. (2020) destacam que a falta de interação social pode ser um fator crítico para a saúde mental, aumentando a vulnerabilidade à ansiedade. Xiong et al. (2020) observam que essas mudanças podem desestabilizar a vida das pessoas, contribuindo para o aumento da ansiedade. A perda de estrutura e previsibilidade nas atividades diárias é um fator de estresse significativo. As habilidades individuais de

enfrentamento, como resiliência e práticas de autocuidado, são cruciais para lidar com a ansiedade durante a pandemia e na rotina diária. Huang e Zhao (2020) sugerem que indivíduos que utilizam estratégias de enfrentamento positivas, como exercício físico, meditação e manutenção de uma rotina estruturada, podem manejar melhor seus níveis de ansiedade.

Em relação ao nível de estresse foram observadas diferenças significativas entre indivíduos com COVID-19 e controles ($p=0,011$). Este resultado é consistente com a literatura que associa infecções virais e respostas inflamatórias elevadas a maiores níveis de estresse, possivelmente mediado por alterações neuroendócrinas e imunológicas (Biamonte et al., 2022). Foi comprovado também no estudo de Kempuraj et al. (2020) que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ter impactos diretos no SNC, exacerbando os sintomas de estresse. A presença do vírus no SNC pode desencadear uma resposta inflamatória que afeta a função neurológica e pode contribuir para o aumento dos sintomas de estresse e outros transtornos psiquiátricos. O estudo de Réus et al. (2020), examinou o impacto da COVID-19 na saúde mental, com um foco especial nos níveis de estresse entre os indivíduos infectados pelo vírus. Utilizando questionários padronizados e análises biológicas, o estudo procurou entender a prevalência e os mecanismos subjacentes ao estresse em pessoas diagnosticadas com COVID-19 em comparação com aquelas sem a infecção, os achados do estudo mostraram que os participantes diagnosticados com COVID-19 apresentaram níveis significativamente mais altos de estresse, em comparação com o grupo controle. Este aumento foi atribuído tanto aos efeitos diretos da infecção quanto aos fatores psicossociais associados à pandemia, como o isolamento social e o medo da contaminação. Também, destacaram neste mesmo estudo que os níveis de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), estavam significativamente elevados nos indivíduos com COVID-19. A inflamação sistêmica exacerbada foi associada aos altos níveis de estresse percebido, sugerindo que a resposta inflamatória pode contribuir para os sintomas de estresse.

Quanto aos outros sintomas psiquiátricos, na presente amostra, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (casos e controle) em termos de gravidade dos sintomas depressivos ($p=0,970$), gravidade dos sintomas de ansiedade ($p=0,117$), disfunção psicossocial ($p=0,699$) e ritmo biológico ($p=0,157$). Esses achados indicam que, para esses parâmetros específicos, a infecção por COVID-19 não resultou em alterações significativas na amostra estudada. Corroborando com os

resultado desta pesquisa, o estudo de Azevedo Cardoso et al. (2023), também não evidenciou diferença estatística na gravidade dos sintomas de insônia entre indivíduos com COVID-19 em comparação com controles e não mostrou diferença entre indivíduos com COVID-19 e controles em relação à gravidade dos sintomas de ansiedade, porém neste mesmo estudo, outros resultados demonstraram que indivíduos com COVID-19 apresentam maior gravidade de sintomas depressivos e níveis de estresse em comparação com indivíduos sem COVID-19.

Este estudo mostrou que indivíduos com COVID-19 que não tiveram impactos significativos na disfunção social. Embora a COVID-19 esteja associada a uma resposta inflamatória sistêmica que pode afetar a saúde mental, é possível que a disfunção psicossocial não seja diretamente influenciada por esses processos inflamatórios, ou que o impacto seja modulado por outros fatores, como resiliência individual e suporte social. Estudos anteriores mostraram resultados mistos sobre a disfunção psicossocial associada à COVID-19. Alguns estudos relatam aumento na disfunção psicossocial em indivíduos com COVID-19 devido à severidade dos sintomas e isolamento (Vindegaard e Benros, 2020), enquanto outros não encontraram diferenças significativas, sugerindo que fatores psicossociais amplos relacionados à pandemia afetam igualmente todos os grupos (Hao et al., 2020).

O presente estudo compara os níveis de caspases 3, caspases 8 e BDNF entre indivíduos com COVID-19 e controles não infectados, buscando elucidar possíveis mecanismos de dano neuronal associados à infecção. Os resultados revelaram que indivíduos com COVID-19 apresentaram aumento significativo desses marcadores (caspase 3, caspase 8 e BDNF), quando comparados com os indivíduos controle. Dados estes, demonstrados na figura 5 dos resultados.

As caspases, especialmente a caspase 3 e a caspase 8, têm sido implicadas na morte celular neuronal durante estados de estresse oxidativo e inflamação neurogênica. Estudos têm mostrado que a atividade dessas caspases está associada à apoptose neuronal e à neuroinflamação em diversas condições patológicas. Em indivíduos com COVID-19, a ativação das caspases 3 e 8 pode ocorrer como parte da resposta inflamatória exacerbada (Premeaux et al., 2022).

Uma investigação recente por Lee et al. (2022) mostrou um aumento das atividades de caspase 3 e caspase 8 em modelos experimentais de infecção por SARS-CoV-2, correlacionando essas alterações com danos neurais observados em amostras de tecido cerebral. Isso sugere que a ativação dessas caspases pode

contribuir para a patogênese das complicações neurológicas da COVID-19, exacerbando o dano neuronal e comprometendo sua gravidade.

A caspase 3 é um marcador crucial de apoptose (morte celular programada). A Figura 5A revela que os níveis de caspase 3 estão significativamente aumentados nos indivíduos com COVID-19 em comparação aos controles ($p < 0,001$). O aumento da caspase 3 sugere uma maior taxa de apoptose em indivíduos com COVID-19. Isso pode estar relacionado ao efeito direto do vírus nas células neuronais ou aos processos inflamatórios sistêmicos exacerbados pela infecção. Estudos prévios indicam que a ativação de caspases pode contribuir para a neurodegeneração observada em pacientes com COVID-19, especialmente em casos graves (Chen et al., 2021).

Plassmeyer et al. (2022), observaram níveis elevados de caspase 3/7 em glóbulos vermelhos de pacientes com COVID-19 aguda em comparação com controles saudáveis. Os resultados preliminares sugerem uma resposta exuberante de caspases em COVID-19 que pode facilitar processos patológicos relacionados ao sistema imunológico, levando a resultados graves.

A caspase 3 é frequentemente descrita como uma das principais executoras da apoptose. A ativação da caspase 3 leva à degradação de proteínas celulares essenciais e à fragmentação do DNA, culminando na morte celular. Estudos têm demonstrado que a infecção por SARS-CoV-2 pode aumentar a expressão e ativação da caspase 3 em células neuronais. Por exemplo, Chen et al. (2021) observaram que a infecção com SARS-CoV-2 em modelos de células neuronais levou a um aumento significativo na ativação da caspase 3, resultando em apoptose. Em pacientes com COVID-19, níveis elevados de caspase 3 no sangue e no líquido cefalorraquidiano foram associados a sintomas neurológicos graves, como encefalopatia e confusão mental (De Felice et al., 2021). A ativação da caspase 3 em resposta à infecção viral pode ser mediada pela resposta inflamatória. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , são conhecidas por induzir a apoptose via caspase 3 (Yang et al., 2020). Além disso, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial, que são exacerbados durante a infecção por SARS-CoV-2, podem ativar a via intrínseca da apoptose, na qual a caspase 3 desempenha um papel central (Yang et al., 2020).

Acredita-se também que a caspase 3 desempenhe um papel na morte celular programada de plaquetas com infecção por SARS-CoV-2. A internalização do SARS-CoV-2 pelas plaquetas, seja *in vitro* ou em pacientes com COVID-19, resulta na

colocalização de SARS-CoV-2 com proteína fosforilada tipo domínio quinase de linhagem mista (fosfo-MLKL), um mediador de necroptose e caspase 3 em plaquetas não permeabilizadas (Koupenova et al., 2021). Sugere-se que esta atividade da caspase-3 seja um potencial contribuinte para eventos trombóticos observados em casos graves de COVID-19 (Malas et al., 2020).

Evidências crescentes demonstraram que a apoptose pode ser induzida por proteínas estruturais e acessórias do SARS-CoV-2 por meio de vários mecanismos. Embora o mecanismo de ativação do ORF7a na promoção da inflamação associada à caspase não seja claro, a superexpressão do ORF7a induz a apoptose de maneira dependente da caspase 3 (Tan et al., 2007; Tam et al., 2004). ORF-6 induz apoptose através da estresse do retículo endoplasmático mediado por caspase 3 (Ye et al., 2008).

A caspase 8 também é um marcador de apoptose, mas está envolvida principalmente na via extrínseca da morte celular sendo ativada por receptores de morte na superfície celular. Ela também pode influenciar outras formas de morte celular, como necroptose. A Figura 5B mostra que os níveis de caspase 8 estão aumentados nos casos de COVID-19 em comparação aos controles ($p < 0,001$). O aumento da caspase 8 sugere a ativação da via extrínseca de apoptose, possivelmente mediada por citocinas inflamatórias elevadas durante a infecção por COVID-19. A ativação desta via também pode contribuir para a perda neuronal e as complicações neurológicas observadas em pacientes infectados (Delorme et al., 2020).

Componentes virais específicos do SARS-CoV-2 foram identificados para modular a apoptose através de vários mecanismos. A proteína acessória SARS-CoV-2, ORF3a, demonstrou induzir apoptose em células Vero E6, HEK293T e HepG2 através da via extrínseca, da clivagem da caspase 8 ativada de Bid para tBid (Ren et al., 2020). O ORF-3a do SARS-CoV foi previamente identificado por induzir apoptose por meio de vias mediadas por receptores de morte e mitocôndrias, propagadas por vias de caspase 8 e 9, respectivamente (Padhan et al., 2007; Law et al., 2005).

Yuan et al. (2023), observaram que a caspase 8 pode ser ativada em resposta à infecção por SARS-CoV-2, potencialmente contribuindo para a inflamação e dano tecidual. No entanto, a correlação direta com a gravidade dos sintomas não foi conclusiva. O estudo Alijotas-Reig et al. (2020) evidenciaram que a infecção por SARS-CoV-2 ativa a caspase 8, que desencadeia o processamento de citocinas

inflamatórias da pró-IL-1b em células epiteliais pulmonares e células pulmonares de camundongos transgênicos infectados com SARS-CoV-2.

O BDNF é um neurotrofina crucial para a sobrevivência e plasticidade neuronal. Curiosamente, os níveis de BDNF no presente estudo estão aumentados nos casos de COVID-19 em comparação aos controles ($p < 0,001$), como demonstrado na figura 5C.

O BDNF é uma proteína crucial para a sobrevivência, desenvolvimento e manutenção de neurônios. Ele desempenha um papel significativo na neurogênese e na plasticidade sináptica, sendo essencial para processos de memória e aprendizado. Estudos indicam que a infecção pelo vírus causador da COVID-19 pode diminuir os níveis de BDNF, levando a efeitos neurotóxicos (Azoulay et al., 2020). Um estudo de Chen et al. (2021) mostrou que indivíduos com COVID-19 apresentaram níveis significativamente reduzidos de BDNF no soro, o que pode estar associado a sintomas neurológicos e psiquiátricos, como ansiedade e depressão, observados durante e após a infecção. A pesquisa de Song et al. (2021), encontrou redução significativa nos níveis séricos de BDNF em pacientes hospitalizados com COVID-19, correlacionando essa diminuição com a gravidade da doença e com a presença de sintomas depressivos. No estudo de Lima et al. (2022), que realizou uma avaliação longitudinal dos níveis de BDNF em pacientes com COVID-19 desde a fase aguda até a recuperação, os resultados demonstraram que, durante a fase aguda da infecção, os níveis de BDNF estavam significativamente reduzidos. Embora houvesse uma recuperação parcial durante a convalescença, os níveis de BDNF ainda eram inferiores aos dos controles saudáveis após três meses. Este estudo sugere que a infecção por SARS-CoV-2 pode ter efeitos duradouros sobre a neurobiologia dos pacientes, potencialmente contribuindo para sequelas neurológicas de longo prazo.

Anastasio et al. (2021), em seu estudo avaliaram a níveis séricos de BDNF em um grupo de pacientes com COVID-19 e em um grupo controle saudável. Os resultados mostraram que os indivíduos com COVID-19 apresentaram níveis significativamente mais baixos de BDNF em comparação com os controles. Além disso, níveis mais baixos de BDNF foram associados a um pior prognóstico clínico. Os achados sugerem que a diminuição do BDNF pode ser um biomarcador potencial para a gravidade da COVID-19 e está associada a comprometimentos neurológicos.

O estudo de Nafisa et al. (2021) avaliou os níveis séricos de BDNF e a função neurocognitiva em pacientes com COVID-19. Foi realizado um acompanhamento

longitudinal para observar mudanças nos níveis de BDNF e nas funções cognitivas. Os resultados revelaram que pacientes com COVID-19 tiveram níveis mais baixos de BDNF e apresentaram declínios cognitivos significativos em testes de memória e atenção. Durante o acompanhamento, os níveis de BDNF e a função cognitiva mostraram alguma recuperação, mas não retornaram aos níveis normais.

Mazza et al. (2020) examinaram os níveis de BDNF em idosos infectados com COVID-19 e avaliaram a relação entre BDNF e sintomas psiquiátricos, como depressão e ansiedade, os resultados também apresentaram que os níveis de BDNF foram significativamente menores em idosos com COVID-19, e essa redução foi correlacionada com maior prevalência de sintomas depressivos e ansiosos. Por último, no estudo de Chan et al. (2021), foi avaliado os níveis de BDNF e a função cognitiva em indivíduos com COVID-19 que já tinham transtornos neuropsiquiátricos, comparando-os com controles saudáveis e com indivíduos com transtornos neuropsiquiátricos não infectados e os resultados demonstraram que pacientes com COVID-19 e transtornos neuropsiquiátricos apresentaram reduções acentuadas nos níveis de BDNF e declínios cognitivos maiores em comparação com os outros grupos, sugerindo que a COVID-19 pode exacerbar os déficits cognitivos e reduzir ainda mais os níveis de BDNF em indivíduos com condições neuropsiquiátricas preexistentes, destacando a necessidade de cuidados integrados que considerem tanto a infecção quanto a condição subjacente. Esses estudos até o momento apresentados, reforçam a evidência de que a COVID-19 pode reduzir os níveis de BDNF, contribuindo para comprometimentos neurológicos e neuropsiquiátricos. É essencial continuar investigando essa relação para desenvolver intervenções eficazes que possam mitigar os impactos neurológicos da COVID-19.

Em contrapartida, os estudos de Ong et al. (2021) e Chan et al (2021) foram um dos poucos estudos que demonstraram concentrações mais altas de BDNF em pacientes com COVID-19 em comparação com controles saudáveis, porém o desenho desses estudos são diferentes, o que pode explicar a discrepância. Os indivíduos casos dos estudos estavam ou estiveram internados, monitorados e/ou recebendo tratamento para COVID-19 e foram avaliados até seis meses após. Biamont et al. (2022), relataram o aumento dos níveis de NGF e BDNF na saliva e no soro coletados durante a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 (pacientes hospitalizados), seguido de diminuição dos níveis nos próximos seis meses (durante a fase de remissão). Os níveis diminuídos na fase de remissão não atingiram os valores basais.

Os níveis aumentados de NGF e BDNF podem ser vistos como um resultado da resposta imune à infecção viral de acordo com Bohmwald et al. (2022) e Usai et al. (2022). Para Petrella et al. (2022); Biondi e Iannitelli (2022), acreditam que a experiência estressante devido ao bloqueio decorrente da pandemia, possível hospitalização e até mesmo os sintomas longos da COVID-19 podem corroborar pelos altos níveis de neurotrofinas detectados durante a fase aguda e os níveis reduzidos no acompanhamento. Aloe (2021), relata que não há dúvida de que algumas citocinas envolvidas na “tempestade de citocinas”, incluindo o interferon-gama (IFN γ), algumas interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-2) e algumas quimiocinas e radicais livres estimulam a liberação de NGF e BDNF na corrente sanguínea e nos tecidos. Asgarzadeh et al. (2022), em seu recente estudo destacou a correlação entre o BDNF da corrente sanguínea com pacientes que tiveram sintomas moderados/graves da COVID-19. Os autores destacaram que o estudo tem limitações que incluem o pequeno tamanho da população e a falta de quantificação de formas imaturas de neurotrofinas (pró-NTs), bem como da tirosina quinase específica (trkA e trkB) e pan-neurotrofina p75^{NTR}, receptores esses, que se ligam ao NGF e ao BDNF isoladamente ou em sua forma acoplada de alta afinidade. Este último estudo citado, pode corroborar com os resultados do presente estudo que apresenta uma mostra significativamente pequena e também não houve estudos da quantificação do respectivo receptor do BDNF.

O aumento nos níveis de BDNF pode ser uma resposta compensatória ao dano neuronal induzido pela COVID-19. O organismo pode aumentar a produção de BDNF para tentar reparar ou proteger os neurônios afetados. Estudos sugerem que, apesar do aumento do BDNF, a eficiência de suas funções pode estar comprometida devido ao ambiente inflamatório e ao estresse oxidativo elevados durante a infecção (Lima et al., 2022).

A análise apresentada na Figura 6 revela que não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de caspase 3, caspase 8 e BDNF entre indivíduos com COVID-19 estratificados pela gravidade dos sintomas (moderados/graves versus assintomáticos/leves).

A ausência de diferença significativa, sugere que a gravidade dos sintomas da COVID-19 pode não estar associada a uma variação notável na apoptose mediada pela caspase 3. Isto poderia indicar que outros mecanismos celulares, além da apoptose executada por caspase 3, estão contribuindo para a patologia e gravidade dos sintomas da COVID-19. Embora o valor de p de caspase 8 ($p=0,060$), esteja

próximo do limite de significância ele ainda não é estatisticamente significativo. Este resultado também sugere que a ativação da via extrínseca da apoptose via caspase 8 pode não diferir substancialmente entre os grupos de gravidade. Contudo, a proximidade do valor de p com o limiar de significância talvez possa justificar uma investigação mais aprofundada com um tamanho de amostra maior. Já a falta de diferença significativa nos níveis de BDNF entre os grupos sugere que, neste estudo, a gravidade dos sintomas de COVID-19 não se correlaciona diretamente com a modulação deste fator neurotrófico. Isso pode indicar que o BDNF não é um mediador chave na resposta de gravidade da COVID-19 ou que sua variação pode ser influenciada por outros fatores não avaliados neste estudo.

A ausência de diferenças significativas nos níveis de caspase 3, caspase 8 e BDNF sugere que a gravidade dos sintomas de COVID-19 pode não ser determinada ou marcada por variações nesses biomarcadores. Clinicamente, isso pode implicar que o monitoramento desses parâmetros específicos não seja útil para prever ou avaliar a gravidade da doença em pacientes com COVID-19. Porém, é importante salientar que a presente amostra incluiu um número reduzido de indivíduos com sintomas graves, o que é uma limitação do presente estudo e pode também justificar a falta de diferença nos marcadores analisados.

Uma pesquisa publicada por Wichmann et al. (2020), indicou que, embora a apoptose esteja presente nos tecidos infectados por SARS-CoV-2, a ativação específica da caspase 3 não foi consistentemente correlacionada com a gravidade dos sintomas. No estudo conduzido por Salinas et al. (2021), foi indicado que a caspase 8 pode ser ativada em resposta a sinais inflamatórios, mas a sua correlação direta com a gravidade dos sintomas não foi claramente estabelecida. Para Mazza et al. (2020), embora os níveis de BDNF possam ser alterados em pacientes com COVID-19, a variação não se correlaciona diretamente com a gravidade dos sintomas, alinhando-se com os dados fornecidos, portanto, a ausência de diferença significativa nos níveis de BDNF entre os grupos de gravidade apoia esses achados, sugerindo que, neste contexto específico, o BDNF pode não ser um marcador confiável para a severidade dos sintomas de COVID-19. A resposta imunológica à infecção por SARS-CoV-2 é altamente heterogênea, variando amplamente entre indivíduos. Isso pode contribuir para a ausência de diferenças significativas nos biomarcadores analisados. Uma revisão por Cevik et al. (2020), discute como a variabilidade na resposta

imunológica e inflamatória pode explicar a diversidade de manifestações clínicas na COVID-19.

A pandemia de COVID-19 trouxe à tona a importância de entender as implicações neurológicas e psiquiátricas da infecção por SARS-CoV-2. Estudos têm mostrado que indivíduos com COVID-19 podem apresentar uma variedade de sintomas psiquiátricos, incluindo transtornos de ansiedade, depressão, níveis elevados de estresse bem como alterações na funcionalidade em seu ritmo biológico (Mazza et al., 2020; Lins-Filho e Pedrosa, 2022). Este estudo investiga a correlação entre esses sintomas e os níveis de marcadores de apoptose (caspases 3 e 8) e do BDNF, comparando indivíduos com COVID-19 e controles.

Como mostrado na tabela 1, em indivíduos com COVID-19, a prevalência de diagnósticos de transtornos de ansiedade foi de 39,2%, enquanto nos controles foi de 29,7%. Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,199$), a tendência sugere que a infecção pode estar associada a um aumento na ansiedade. A gravidade dos sintomas depressivos (HAM-D) não mostrou diferença significativa entre os dois grupos, porém pode-se notar que o p esteve próximo do limite de significância ($p=0,052$), indicando que outros fatores além da infecção podem estar contribuindo para esses sintomas. Já os níveis de estresse foram significativamente maiores em indivíduos com COVID-19 em comparação aos controles ($p=0,011$). Isso pode ser atribuído ao impacto direto do vírus no sistema nervoso, bem como ao estresse psicológico associado ao diagnóstico e ao isolamento social. Não foram observadas diferenças significativas na disfunção psicossocial ($p=0,699$) e no ritmo biológico ($p=0,157$) entre os grupos. Isso sugere que, embora a COVID-19 possa afetar o bem-estar psicológico, seu impacto nas funções sociais e nos padrões de sono e atividade pode não ser diretamente relacionado à infecção em si, ao menos a curto prazo.

Os resultados apresentados nas Figuras 7 e 8 fornecem insights importantes sobre a relação entre os transtornos de ansiedade, o transtorno depressivo maior (TDM) e marcadores de danos neuronais, como caspase 3, caspase 8 e BDNF. No entanto, os achados indicam que, em geral, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos controle, caso e amostra total em relação aos marcadores analisados. Na análise envolvendo transtornos de ansiedade (Figura 7), os níveis de caspase 3, caspase 8 e BDNF não apresentaram diferenças significativas entre os grupos controle e caso, nem na amostra total, exceto em um ponto específico.

Foi observada uma diferença significativa entre o diagnóstico de transtorno de ansiedade e os níveis de caspase 3 no grupo controle ($p = 0,015$), onde indivíduos sem ansiedade apresentaram níveis mais elevados dessa enzima. Esse resultado sugere que, nos indivíduos controle, a caspase 3 pode estar associada a mecanismos biológicos que não estão diretamente ligados à presença de transtornos de ansiedade. A caspase 3 é conhecida por seu papel na apoptose, mas seu aumento em indivíduos sem ansiedade pode indicar outros processos fisiológicos, como neuroplasticidade, que merecem investigação futura.

Essa descoberta isolada no grupo controle ressalta a importância de explorar fatores adicionais que possam influenciar os níveis de caspase 3, como condições de saúde não relacionadas à ansiedade, idade, comorbidades ou mesmo a influência de medicações e estilo de vida. Por outro lado, a ausência de diferença significativa nos níveis de caspase 3 no grupo caso e na amostra total pode indicar que, dentro do espectro de transtornos de ansiedade, a apoptose mediada por caspase 3 não é um marcador central para esse grupo populacional (Kraeuter et al., 2020).

Da mesma forma, os níveis de caspase 8 e BDNF não apresentaram correlações significativas com o diagnóstico de transtornos de ansiedade em nenhum dos grupos. O BDNF, amplamente estudado por sua associação com neuroplasticidade e saúde mental, tem mostrado resultados conflitantes na literatura. Enquanto alguns estudos indicam uma relação direta entre baixos níveis de BDNF e transtornos de ansiedade, os resultados deste estudo não corroboram essa associação. Isso pode ser atribuído a variáveis contextuais, como o tipo de transtorno de ansiedade, o tempo de evolução da doença, ou até diferenças individuais na expressão dos marcadores neuroquímicos.

Os resultados relacionados ao TDM (Figura 8) reforçam um padrão semelhante ao observado com os transtornos de ansiedade. Não foram observadas diferenças significativas entre o diagnóstico de TDM e os níveis de caspase 3, caspase 8 ou BDNF na amostra total, nem nos grupos controle ou caso. Esses achados sugerem que os níveis desses marcadores neuronais podem não ser diretamente influenciados pelo TDM, ao menos nas condições avaliadas neste estudo.

A ausência de uma diferença significativa nos níveis de caspase 3 no grupo controle ($p = 0,060$), embora próxima do nível de significância, indica que a enzima não está claramente associada ao TDM. Resultados prévios na literatura têm sugerido que a caspase 3 pode desempenhar um papel no processo neurodegenerativo

associado à depressão, mas a variabilidade nos achados entre estudos pode ser explicada por diferentes metodologias, populações amostrais, ou até o estágio da doença em que os indivíduos foram avaliados (kraeuter et al., 2020).

Ao correlacionar transtornos psiquiátricos com os marcadores de danos neuronal avaliados neste estudo (caspase 3, 8 e BDNF), analisando indivíduos casos (com COVID-19), controle (sem COVID-19) e amostra total, os resultados não demonstraram relevância significativa, dados estes demonstrados nas figuras de 9 a 13. Os transtornos psiquiátricos que foram correlacionados com os marcadores de danos neurais foram a gravidade dos sintomas de ansiedade (HAM-A), a gravidade dos sintomas depressivos (HAM-D), os níveis de estresse, a disfunção psicossocial e o ritmo biológico. A ausência de correlações significativas entre os transtornos psiquiátricos e os marcadores de danos neurais avaliados sugere que, pelo menos nos parâmetros medidos, a infecção por COVID-19 não está associada a alterações nos níveis de caspase 3, caspase 8 e BDNF que pudessem ser correlacionadas com sintomas psiquiátricos quatro a seis semanas após a infecção. Este achado pode indicar que os mecanismos pelos quais a COVID-19 afeta a saúde mental são mais complexos e não diretamente relacionados aos marcadores de danos neurais estudados agudamente.

Estudos anteriores mostraram que a caspase 3 e a caspase 8 estão envolvidas na apoptose celular e que alterações nos níveis de BDNF podem estar associadas a diversas condições neuropsiquiátricas (Duman e Monteggia, 2006; Cowen et al., 2008). Para De Felice et al. (2021), a ativação das caspases e a apoptose neuronal podem contribuir para a patogênese dos transtornos de ansiedade e depressão em indivíduos com COVID-19. O aumento da caspase 3 e caspase 8 pode levar à perda neuronal e disfunção sináptica, afetando áreas do cérebro envolvidas na regulação do humor e da ansiedade. O estudo de Chen et al. (2021) também demonstrou que a caspase 8, pode ter um papel específico na patogênese da depressão em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. A correlação observada neste estudo apoia a hipótese de que a neuroinflamação e a ativação de vias apoptóticas podem estar ligadas à gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos com COVID-19. A correlação significativa entre caspase 8 e sintomas depressivos reforça a importância da neuroinflamação na patogênese da depressão em indivíduos com COVID-19. No entanto, os resultados deste estudo sugerem que esses marcadores específicos não

são significativamente alterados em indivíduos com COVID-19 em comparação com aqueles sem a infecção.

A caspase 3 é um executor crítico da apoptose, mediando a fragmentação do DNA e a morte celular programada. A falta de correlação significativa entre a caspase 3 e os transtornos psiquiátricos sugere que, embora a apoptose seja aumentada em indivíduos com COVID-19, sua relação direta com os sintomas psiquiátricos pode ser modulada por outros fatores, como a resposta inflamatória global e os mecanismos de compensação neuronal (Varga et al., 2020).

O BDNF é um neurotrofina vital para a sobrevivência e plasticidade neuronal. O aumento dos níveis de BDNF em indivíduos com COVID-19 pode representar uma resposta neuroprotetora ao dano neuronal. No entanto, a falta de correlação significativa entre os níveis de BDNF e os transtornos psiquiátricos indica que, apesar do aumento do BDNF, a neuroproteção conferida pode não ser suficiente para mitigar os sintomas psiquiátricos (Lima et al., 2022).

A ausência de correlações significativas com caspase 3 e BDNF sugere que a relação entre danos neuronais e sintomas psiquiátricos é complexa e pode ser modulada por múltiplos fatores, incluindo a resposta imune individual, a carga viral e fatores psicossociais. Estudos futuros devem considerar essas variáveis para melhor entender os mecanismos subjacentes (Yang et al., 2020).

Embora a COVID-19 tenha sido associada a uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos, este estudo não encontrou evidências significativas de que os marcadores de danos neurais (caspase 3, caspase 8 e BDNF) estejam correlacionados com os transtornos psiquiátricos avaliados. Pesquisas futuras devem considerar a exploração desses e de outros marcadores biológicos a longo prazo.

Para discutir possíveis limitações do estudo que encontrou aumento de BDNF, caspase 3 e 8 em indivíduos com COVID-19 e nenhuma correlação desses marcadores com transtornos psiquiátricos, é importante considerar diversos aspectos metodológicos, amostrais e contextuais. Um deles seria o tamanho de amostra pequeno que pode não ser representativo da população geral e pode afetar a generalização dos resultados. Amostras pequenas aumentam a variabilidade dos dados e reduzem o poder estatístico para detectar correlações significativas.

A coleta de dados em diferentes estágios da infecção ou recuperação pode influenciar os níveis de marcadores biológicos e sintomas psiquiátricos. Diferenças

geográficas, culturais e socioeconômicas podem afetar a resposta ao COVID-19 e a prevalência de transtornos psiquiátricos, tornando os resultados não generalizáveis.

A gravidade da infecção por COVID-19 pode variar significativamente entre os participantes. Diferentes níveis de gravidade (leve, moderada, grave) podem ter impactos distintos nos níveis de BDNF e na presença de transtornos psiquiátricos, influenciando os resultados (Helms et al., 2020). Neste estudo a prevalência foram de assintomáticos ou sintomas mais leves, e estudos mostram que infecções mais graves geralmente resultam em respostas inflamatórias mais intensas, que podem ter efeitos diferentes nos níveis de BDNF e na saúde mental (Troyer et al., 2020), no entanto, pode ser uma das justificativas que não houveram correlações significativas dos marcadores de danos neuronal do estudo (BDNF, caspase 3 e 8) com os transtornos psiquiátricos.

Também, fatores de estilo de vida podem influenciar os níveis de BDNF e a resiliência ao estresse, afetando os resultados de forma distinta entre estudos (Mattson, 2008). Respostas individuais à inflamação podem variar amplamente, resultando em níveis diferentes de BDNF e marcadores inflamatórios, assim como na presença ou ausência de sintomas psiquiátricos (Troyer et al., 2020).

A COVID-19 como evidenciado em vários estudos promove respostas inflamatórias, neste estudo houve aumento das caspases 3 e 8 em indivíduos com a doença. A ativação de caspases 3 e 8 pode ocorrer como parte de uma resposta apoptótica em células infectadas ou danificadas. Alguns estudos afirmam, que a inflamação crônica ou a infecção aguda severa podem levar a uma resposta compensatória no SNC, onde fatores neurotróficos como o BDNF são aumentados para promover a sobrevivência neuronal e a reparação do tecido, então, o aumento do BDNF pode ser uma resposta neuroprotetora ao dano neural induzido pela ativação de caspases. Acredita-se que o BDNF pode ajudar a contrabalançar os efeitos neurotóxicos da inflamação e apoptose, promovendo a sobrevivência e regeneração neuronal (Harrison e Cooper, 2018; Zuccato e Cattaneo, 2009).

No entanto, a relação exata entre níveis aumentados de BDNF e caspases 3 e 8 em indivíduos com COVID-19 requer mais investigação, é plausível que o aumento do BDNF seja uma resposta adaptativa à ativação de vias apoptóticas e inflamatórias. O aumento de BDNF pode servir como um mecanismo neuroprotetor, promovendo a sobrevivência e a recuperação neuronal diante do dano causado pela infecção e pela resposta inflamatória associada.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que a COVID-19 está associada a alterações significativas nos marcadores de dano neuronal (caspase 3, 8 e BDNF), destacando a complexa interação entre a infecção pelo vírus causador da COVID-19, os processos de apoptose neuronal e a resposta neurotrófica mediada pelo BDNF. A ativação de caspases 3 e 8 em indivíduos com COVID-19 sugere um aumento da apoptose e processos inflamatórios subjacentes. O aumento dos níveis de BDNF pode refletir uma resposta compensatória ao dano neuronal, embora sua eficácia possa ser comprometida pelas condições inflamatórias associadas à infecção.

Os achados deste estudo destacam a complexidade das interações entre a infecção por COVID-19, os danos neuronais e os sintomas psiquiátricos. Embora a falta de correlações significativas dos marcadores (caspase 3, 8 e BDNF) com os sintomas psicológicos, sugere que múltiplos fatores podem estar envolvidos na patogênese dos transtornos psiquiátricos em pacientes com COVID-19. Estes resultados apontam para a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos exatos a curto e longo prazo para desenvolver intervenções terapêuticas eficazes e destacam a necessidade de desenvolver intervenções terapêuticas específicas para proteger o SNC durante a infecção por COVID-19.

Ainda, os dados apresentados sobre a relação entre COVID-19 e BDNF têm implicações significativas para a compreensão e o tratamento das sequelas neurológicas da doença. Estratégias terapêuticas que visem aumentar os níveis de BDNF podem ser benéficas para a recuperação neurológica de pacientes com COVID-19. Intervenções como exercício físico, estimulação cognitiva e possivelmente agentes farmacológicos que aumentem a expressão de BDNF estão sendo consideradas.

Os resultados do estudo, mostraram também a ausência de diferença significativa nos níveis de caspase 3, caspase 8 e BDNF entre indivíduos com diferentes graus de gravidade dos sintomas de COVID-19, dados esses que são consistentes com a literatura existente. Esses resultados sugerem que esses biomarcadores específicos podem não ser determinantes primários da gravidade da doença, e que a resposta inflamatória e imune na COVID-19 é complexa e multifacetada. Estudos futuros devem continuar a explorar uma gama mais ampla de

biomarcadores e mecanismos moleculares para melhor compreender e prever a gravidade dos sintomas em indivíduos com COVID-19.

No entanto, a inclusão de outros marcadores inflamatórios e neurotóxicos pode fornecer uma visão mais abrangente dos mecanismos subjacentes ao dano neuronal em COVID-19. Estudos futuros devem continuar a explorar uma gama mais ampla de biomarcadores e mecanismos moleculares para melhor compreender e prever a correlação desses biomarcadores com transtornos psiquiátricos e com a gravidade dos sintomas em indivíduos com COVID-19.

REFERÊNCIAS

- AAN HET Rot, M., Mathew, SJ, & Charney, DS (2009). Mecanismos neurobiológicos no transtorno depressivo maior. *Canadian Medical Association Journal*, 180(3), 305–313. DOI:10.1503/cmaj.080697.
- ACEHAN D, Jiang X, Morgan DG, Heuser JE, Wang X, Akey CW. ThreeDimensional Structure of the Apoptosome: Implications for Assembly, Procaspase-9 Binding, and Activation. *Mol Cell* (2002) 9:423–32. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00442-2.
- ALIJOTAS-REIG J, Esteve-Valverde E, Belizna C, Selva-O'Callaghan A, PardosGea J, Quintana A, et al. Immunomodulatory Therapy for the Management of Severe COVID-19. Beyond the Anti-Viral Therapy: A Comprehensive Review. *Autoimmun Rev* (2020) 19:102569. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102569.
- ALNEMRI ES, Livingston DJ, Nicholson DW, Salvesen G, Thornberry NA, Wong WW, et al. Human ICE/CED-3 Protease Nomenclature. *Cell* (1996) 87:171. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81334-3.
- ALOE, L. Nerve growth factor and neuroimmune responses: Basic and clinical observations. *Arch. Physiol. Biochem.* 2001, 109, 354–356. [CrossRef]
- Amorim P. Mini international neuropsychiatric interview (MINI): validação de entrevista breve Para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2000;22:106–121.
- ANASTASIO, F., Barbuto, S., Scarnecchia, E., Cosma, P., Fugagnoli, A., Rossi, G., & Colombo, D. (2021). Decreased Circulating Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in COVID-19 Patients Are Correlated with Cognitive Impairment and Worse Clinical Outcome. *Journal of Neuroimmunology*, 357, 577631.
- and disease. *Acta Neuropathol.* 2010; 120, 689–705.
- ANDERS QS, Ferreira LVB, Rodrigues LCM, Nakamura-Palacios EM (2020) BDNF mRNA expression in leukocytes and frontal cortex function in drug use disorder. *Front Psychiatry* 11:469. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00469>.> Acesso em: 15 de jun. 2024.
- ARANCIO O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:325-30. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.013>> Acesso em: 14 de jun. 2024.
- ARANDA, A. B., Colón, J. M., & Torres, R. (2021). COVID-19 and Neurodegeneration: Role of Caspases and Possible Therapeutic Targets. *Frontiers in Neurology*, 12, 626395.
- ASGARZADEH, A.; Fouladi, N.; Asghariazar, V.; Sarabi, S.F.; Khiavi, H.A.; Mahmoudi, M.; Safarzadeh, E. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in COVID-19 Patients and its Association with the COVID-19 Manifestations. *J. Mol. Neurosci.* 2022, 72, 1820–1830.

- AURIKKO, J.P.; Ruotolo, B.T.; Grossmann, J.G.; Moncrieffe, M.C.; Stephens, E.; Leppänen, V.M.; Robinson, C.V.; Saarna, M.; Bradshaw, R.A.; Blundell, T.L. Characterization of symmetric complexes of nerve growth factor and the ectodomain of the pan-neurotrophin receptor, p75NTR. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 33453–33460.
- AZOULAY D, Shehadeh M, Chepa S, Shaoul E, Barhom M, Horowitz NA, Kaykov E (2020) Recovery from SARS-CoV-2 infection is associated with serum BDNF restoration. *J Infect.* Disponível em: <[https://doi.org/ 10.1016/j.jinf.2020.06.03](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.03) > Acesso em: 09 de jun. 2024.
- BECKER RC. COVID-19 Update: Covid-19-Associated Coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* (2020) 50:54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
- BENEDICT CA, Norris PS, Ware CF. To Kill or be Killed: Viral Evasion of Apoptosis. *Nat Immunol* (2002) 3:1013–8. DOI: 10.1038/ni1102-1013.
- BERTOLLO A., Grolli R., Plissari M., Gasparin V., Quevedo J., Réus G., Bagatini M., Ignácio Z. Stress and serum cortisol levels in major depressive disorder: a cross-sectional study. *AIMS Neurosci.* 2020 DOI: 10.3934/Neuroscience.2020028.
- BIAMONTE, F.; Rei, et al. Níveis circulantes e salivares de NGF e BDNF na infecção por SARS-CoV-2: potenciais biomarcadores preditores de COVID-19 Doença – Dados Preliminares. *J. Pers.* 2022,12, 1877. Disponível em: <[https://doi.org/ 10.3390/jpm12111877](https://doi.org/10.3390/jpm12111877) > Acesso em: 07 de jul. 2024.
- BIONDI, M.; Iannitelli, A. COVID-19 and stress in the pandemic: “sanity is not statistical”. *Riv. Psichiatr.* 2020, 55, 1e–6e.
- BOATRIGT KM, Renatus M, Scott FL, Sperandio S, Shin H, Pedersen IM, et al. A Unified Model for Apical Caspase Activation. *Mol Cell* (2003) 11:529–41. DOI: 10.1016/s1097-2765(03)00051-0.
- BOHMWALD, K.; Andrade, C.A.; Mora, V.P.; Muñoz, J.T.; Ramírez, R.; Rojas, M.F.; Kalergis, A.M. Neurotrophin Signaling Impairment by Viral Infections in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 5817.
- Bostancıoğlu, M. SARS-CoV2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87, 122–123.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária– ANVISA. Vacinas da COVID-19. [Internet]. 2022. Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>> Acesso em: 09.Jul. 2024.
- BROOKS, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). "The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence". *The Lancet*, 395(10227), 912-920.

BURKS SM, Rosas-Hernandez H, Alejandro Ramirez-Lee M, Cuevas E, Talpos JC. Can SARS-CoV-2 infect the central nervous system via the olfactory bulb or the blood-brain barrier? *Brain Behav Immun.* 2021; 95:7-14.

CACILHAS, A. A., da Silva Magalhães, P. V., Ceresér, K. M., Walz, J. C., Weyne, F., Rosa, A. R., Vieta, E., & Kapczinski, F. (2009). Validity of a Short Functioning Test (FAST) in Brazilian Outpatients with Bipolar Disorder. *Value in Health*, 12(4), 624–627. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00481.x>. > Acesso em: 07 de jun. 2024.

CALABRESE F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: A link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinol* 2009;34:S208-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.014>.

CERAOLO C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol.* Epub ahead of print. 2020; 92(5):522-528.

CEVIK, M., Bamford, C. G. G., & Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 842-847. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023> > Acesso em: 06 de jun. 2024.

CHAN Y-H, Young BE, et al. (2021) Differential cytokine responses in hospitalized COVID-19 patients limit efficacy of remdesivir. *Front Immunol* 12:680188. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fmmu.2021.680188> > Acesso em: 06 de jul. 2024.

CHAN, J. F.; Kok, K. H. 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): 221-236.

CHAN, J. F.; To, K.K.; Tse, H.; Jin, D.Y.; Yuen, K. Y. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013; 21(10): 544-555.

CHAN, Y. F., Xu, Y., & Tan, X. (2021). Impact of COVID-19 on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Cognitive Function in Patients with Preexisting Neuropsychiatric Disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 95-102.

CHEN G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620–9. Disponível em: < <https://doi.org/10.1172/JCI137244>. > Acesso em: 07 de jul. 2024.

CHEN, L., Li, Z., Zuo, L., Yang, Z., Zhang, Y., & Zhao, Y. (2021). Decreased Serum BDNF Levels in COVID-19 Patients Are Associated with Anxiety and Depression. *Journal of Affective Disorders*, 282, 165-170.

_____. (2021). Increased Caspase-3 and Caspase-8 Activity in COVID-19 Patients with Neurological Symptoms. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 152.

CHENG, V. C.; Lau, S. K.; Woo, P. C.; Yuen, K. Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(4): 660-694 circadian rhythm. *ras Pneumol.* 2022;48(3):e 20220191.

CLAUSEN TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell* (2020) 183:1043–57.e1015. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.033.

COEN M, Allali G, Adler D, Serratrice J (2020) Hypoxemia in COVID19; Comment on: The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 92:1705–1706. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/jmv.26020> > Acesso em: 04 de jul. 2024.

DA SILVA LOPES, L., Silva, R.O., de Sousa Lima, G., de Araújo Costa, A.C., Barros, D.F., Silva-N´eto, R.P., 2021. Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? *Acta Neurol. Belg.* 121, 1117–1122. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/S13760-021-01748-5>> Acesso em: 09 de jul. 2024

DE AZEVEDO CARDOSO T, et al. Stress levels, psychological symptoms, and C-reactive protein levels in COVID-19: A cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2023 Jun 1;330:216-226. DOI: 10.1016/j.jad.2023.03.019. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36907459; PMCID: PMC10005840.

DE FELICE, F. G., & Tovar-Moll, F. (2021). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends in Neurosciences*, 44(5), 355-367.

DE WIT, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D. & Munster, V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14, 523–534. Dechant G, Neumann H (2002) Neurotrophins. *Adv Exp Med Biol* 513:303–334. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0123-7_11> Acesso em: 08 de jul. 2024.

DEL BRUTTO OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol* 2021;28:3245–53. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/ENE.14775> > Acesso em: 10 de jul. 2024.

Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., ... & Merad, M. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10), 1636-1643. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>> Acesso em: 11 de jul. 2024.

DELORME, C., Paccoud, O., Kas, A., Hesters, A., Bombois, S., Shambrook, P., ... & Corvol, J. C. (2020). COVID-19–Related Encephalopathy: A Case Series with Brain FDG-Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(8), 1004-1006.

DENECKER G, Ovaere P, Vandenabeele P, Declercq W. Caspase-14 Reveals Its Secrets. *J Cell Biol* (2008) 180:451–8. DOI: 10.1083/jcb.200709098.

DEROGATIS L.R. Scoring, and Procedures Manual. 1994. SCL-90-R: symptom checklist-90-R: administration, scoring & procedures manual.

DESFORGES, M., Le Coupanec, A., Brison, É., Meessen-Pinard, M. e Talbot, P. J. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv. Exp. Med Biol.* 2014; 807, 75–96. doi: 10.1093/jtm/taaa030.

DONIA, A. & Bokhari, H. Apoptose induzida por SARS-CoV-2: podemos abordá-la? *Apoptose* 26,7–8 (2021).

DRZYZGA LR, Marcinowska A, Obuchowicz E. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: a review of clinical and experimental studies. *Brain Res Bull* 2009;79:248-57. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.03.009>> Acesso em: 11 de jul. 2024.

DWIVEDI Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiat Dis Treat* 2009;5:433-49. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S5700> > Acesso em: 13 de jul. 2024.

EDEN A, Kanberg N, Gostner J, Fuchs D, Hagberg L, Andersson LM, Lindh M, Price RW, Zetterberg H, Gisslen M (2021) CSF biomarkers in patients with COVID-19 and neurologic symptoms: a case series. *Neurology* 96:e294–e300. Disponível em: < <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010977> > Acesso em: 09 de jul. 2024.

ESPÍNDOLA OM, Gomes YCP, et al. (2021) Inflammatory cytokine patterns associated with neurological diseases in coronavirus disease 2019. *Ann Neurol* 89:1041–1045. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/ana.26041> > Acesso em: 07 de jul. 2024.

FLORINDO HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio RC, Carreira B, Yeini E, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat Nanotechnol.* 2020;15:630-45. for cardiovascular function. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010; 12, 170–175.

FORCHETTE L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci* 2021;41:1037–51. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/S11596-021-2395-1> > Acesso em: 09 de jul. 2024.

GANDHI RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1757-66.

GANDHI S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(10):1379-1381.

GARG RK (2020) Spectrum of neurological manifestations in Covid19: a review. *Neurol India* 68:560–572. Disponível em: <<https://doi.org/10.4103/0028-3886.289000>> Acesso em: 05 de jul. 2024.

GENEROSO JS, Barichello de Quevedo JL, Cattani M, Lodetti BF, Sousa L, Collodel A, et al. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatry*. 2021;43:650-664. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.150/1516-4446-2020-1488>> Acesso em: 09 de jul. 2024.

GIGLIO LMF, Magalhães PV da S, Andreatza AC, Walz JC, Jakobson L, Rucci P, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord*. 2009 Nov 1;118(1–3):161–5.

GOLDSMITH CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:320-6.

GUPTA A, Madhavan M v., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017–32. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/S41591-020-0968-3>> Acesso em: 28 de jun. 2024.

HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol*. 1959.

HAO, F., et al. (2020). Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 100-106.

HARRISON, N. A., e Cooper, E. (2018). Inflammation-induced depression: evidence, mechanisms and implications. *Neurobiology of Disease*, 52(1), 1-11.

HASCUP ER, Hascup KN. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? *Geroscience*. 2020; 42(4):1083–1087.

HELMS, J., et al. (2020). Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*, 382(23), 2268-2270.

HENRÍQUEZ-BELTRÁN M, Labarca G, Cigarroa I, Enos D, Lastra J, Nova-Lamperti E. Saúde do sono e padrão circadiano de repouso-atividade quatro meses após COVID-19. *J Bras Pneumol*. 2022; 48 (3):e20210398. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210398. [PMC artigo gratuito] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar

HENRY BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1021–8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1515/CCLM-2020-0369>> Acesso em: 09 de jul. 2024.

HOFFMANN M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger 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) 181:271– 80.e278. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052 Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e2022019>> Acesso em: 11 de jul. 2024.

HU Y, Chen Y, Zheng Y, You C, Tan J, Hu L, et al. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China *Brain Behav Immun*. 2020;89:587-93.

HUANG Q, Wu X, Zheng X, Luo S, Xu S, Weng J. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Pharmacol Res* 2020;159:105051. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2020.105051>> Acesso em: 11 de jul. 2024.

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

HUANG, Y., & Zhao, N. (2020). "Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey". *Psychiatry Research*, 288, 112954.

HUSSMAN JP. Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. *Front Pharmacol* 2020;11:1169. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01169>> Acesso em: 11 de jul. 2024.

JIANG RD, Liu MQ, Chen Y, Shan C, Zhou YW, Shen XR, Li Q, Zhang L, Zhu Y, Si HR, Wang Q, Min J, Wang X, Zhang W, Li B, Zhang HJ, Baric RS, Zhou P, Yang XL, Shi ZL. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice Expressing Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Cell*. 2020;182(1):50-58.

JOGALEKAR MP, Veerabathini A, Gangadaran P. SARS-CoV-2 variants: A double-edged sword? *Exp Biol Med* (Maywood). 2021; 246(15):1721-1726. DOI: 10.1177/15353702211014146. Epub 2021 May 22. PMID: 34024159.

JOHNSON KD, Harris C, Cain JK, Hummer C, Goyal H, Perisetti A. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:526. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/FMED.2020.00526>> Acesso em: 12 de jul. 2024.

KASUGA Y, Zhu B, Jang KJ, Yoo JS. Innate Immune Sensing of Coronavirus and Viral Evasion Strategies. *Exp Mol Med* (2021) 53:723–36. DOI: 10.1038/s12276-021-00602-1.

KEMPURAJ D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, Zaheer SA, Iyer SS, Burton C, James D, Zaheer A (2020) COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist* 26:402–414. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1073858420941476>> Acesso em: 10 de jul. 2024.

KESAVARDHANA S, Kanneganti TD. Mechanisms Governing Inflammasome Activation, Assembly and Pyroptosis Induction. *Int Immunol* (2017) 29:201–10. DOI: 10.1093/intimm/dxx018.

KHAN S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, Bashir N; Xue M.: The emergence of a novel coronavirus (SARSCoV-2), their biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(5):e00187-20.

KHAN SS, Shafiei M, Longoria C, Schoggins J, Savani RC, Zaki H. SARS-CoV2 Spike Protein Induces Inflammation via TLR2-Dependent Activation of the NF- κ B Pathway. *eLife* (2021) 10:e68563. DOI: 10.1101/2021.03.16.435700.

KIM D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell.* 2020;181:914-21.e10.

KISCHKEL FC, Hellbardt S, Behrmann I, Germer M, Pawlita M, Krammer PH, et al. Cytotoxicity-Dependent APO-1 (Fas/CD95)-Associated Proteins Form a Death-Inducing Signaling Complex (DISC) With the Receptor. *EMBO J* (1995) 14:5579–88. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb00245.x.

KOO, J. R.; Cook, A. R.; Park, M.; Sun, Y.; Sun, H; Lim, J. T.; Tam, C.; Dickens, B. L. Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(6):678-688.

KOUPENOVÁ M, Corkrey HA, Vitseva O, Tanriverdi K, Somasundaran M, Liu P, et al. SARS-CoV-2 Initiates Programmed Cell Death in Platelets. *Circ Res* (2021) 129:631–46. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319117.

KOWIAŃSKI P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J (2018) BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol* 38:579–593. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4> > Acesso em: 09 de jul. 2024.

KRAEUTER, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2020). The role of caspase-3 in apoptotic processes in the brain and its implication for psychological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 103, 109-115.

KRISHNAMOORTHY Y, Nagarajan R, Saya GK, Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;293:113382. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2020.113382> > Acesso em:10 de jul. 2024.

KRISTENSSON, K., Masocha, W., Bentivoglio, M. Mechanisms of CNS invasion Lamkanfi M, Declercq W, Kalai M, Saelens X, Vandenabeele P. Alice in Caspase Land. A Phylogenetic Analysis of Caspases From Worm to Man. *Cell Death Differ* (2002) 9:358–61. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400989.

LAW PTW, Wong CH, Au TCC, Chuck CP, Kong SK, Chan PKS, et al. The 3a Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Induces Apoptosis in Vero E6 Cells. *J Gen Virol* (2005) 86:1921–30. DOI: 10.1099/vir.0.80813-0.

LE BLANC J, Fleury S, Boukhatem I, Belanger JC, Welman M, Lordkipanidze M (2020) Platelets selectively regulate the release of BDNF, but not that of its precursor protein, proBDNF. *Front Immunol* 11:575607. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmmu.2020.575607>> Acesso em: 08 de jul. 2024.

LEE, S. et al. (2022). A ativação da caspase-3 e da caspase-8 contribui para a apoptose neuronal em pacientes com COVID-19 com manifestações neurológicas. *Neurobiologia da Doença*, 162.

LEßMANN V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. *Neurosci Res* 2009;65:11-22. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2009.06.004>> Acesso em: 08 de jul. 2024.

LIM Y, Dorstyn L, Kumar S. The P53-Caspase-2 Axis in the Cell Cycle and DNA Damage Response. *Exp Mol Med* (2021) 53:517–27. DOI: 10.1038/ s12276-021-00590-2.

LIMA, M. A., Silva, M. T., Soares, C. N., & Moreira, S. (2022). Longitudinal Assessment of Serum BDNF Levels in COVID-19 Patients: A 3-Month Follow-Up Study. *Journal of Psychiatric Research*, 149, 300-306.

LIPP M., Guevara A. Validação empírica do Inventário de Sintomas de Stress (ISS). Validação empírica do Inventário de Sintomas de Stress. Vol. 11. 1994. pp. 43–49.

LIU, Y.; Gayle, A. A.; Wilder-Smith, A.; Rocklöv, J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020; 27(2).

LOCHHEAD, J. J. e Thorne, R. G. Intranasal delivery of biologics to the central
Lopes, LS; Silva, RO; Lima, GS; Costa, ACA; Barros, DF; Silva-Neto, RPS. Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? *Belgian Neurological Society*. 2021; 121(5):1117-1122.

LU B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem* 2003;10:86-98. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/lm.54603>> Acesso em: 06 de jul. 2024.

LU, H.; Stratton, C. W.; Tang, Y. W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 401-402.

MALAS MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism Risk of COVID-19 Is High and Associated With a Higher Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *EClinicalMedicine* (2020) 29:100639. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.

MAN SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular Mechanisms and Functions of Pyroptosis, Inflammatory Caspases and Inflammasomes in Infectious Diseases. *Immunol Rev* (2017) 277:61–75. DOI: 10.1111/imr.12534.

MANJI HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A Gray N, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for

difficult to treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:707-42. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00117-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00117-3) > Acesso em: 06 de jul. 2024.

MARTIN SJ, Henry CM, Cullen SP. A Perspective on Mammalian Caspases as Positive and Negative Regulators of Inflammation. *Mol Cell* (2012) 46:387– 97. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.04.026.

MATSCHKE, J., Lütgehetmann, M., Hagel, C., Sperhake, J. P., Schröder, A. S., Edler, C., ... & Püschel, K. (2020). Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *The Lancet Neurology*, 19(11), 919-929.

MATTSON, M. P. (2008). Hormesis defined. *Ageing Research Reviews*, 7(1), 1-7.

MAZZA, M. G., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., ... & Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 594-600. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037> > Acesso em: 07 de jul. 2024.

MAZZA, M. G., Palladini, M., Poletti, S., & Benedetti, F. (2020). COVID-19 and Its Impact on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Older Adults. *European Neuropsychopharmacology*, 40, 1-4.

MCMAHON CL, Staples H, Gazi M, Carrion R, Hsieh J. SARS-CoV-2 Targets Glial Cells in Human Cortical Organoids. *Stem Cell Rep* (2021) 16:1156–64. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.01.016.

MONJE, Michelle and Iwasaki, Akiko.(2022) The neurobiology of long COVID Neuron 110, November 2, 2022. The Authors. Published by Elsevier Inc. This is na open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MORAWSKA L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int.* 2020; 139:105730.

NAFISA, S., Shahriar, M., Islam, S. M. S., & Sutradhar, I. (2021). Serum BDNF Levels and Neurocognitive Function in Patients with COVID-19: A Longitudinal Study. *Neurochemical Research*, 46, 2834-2841. nervous system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012; 64, 614–628.

ONG SWX, Fong SW, Young BE, Chan YH, Lee B, Amrun SN, Chee RS, Yeo NK, Tambyah P, Pada S, Tan SY, Ding Y, Renia L, Leo YS, Ng LFP, Lye DC (2021) Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered coronavirus disease 2019 patients. *Open Forum Infect Dis* 8:ofab156. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofd/ofab156> > Acesso em: 07 de jul. 2024.

OZEAS Lins-Filho ¹ e Rodrigo P Pedrosa. The impact of COVID-19 on sleep and Padhan K, Tanwar C, Hussain A, Hui PY, Lee MY, Cheung CY, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Orf3a Protein Interacts With Caveolin. *J Gen Virol* (2007) 88:3067–77. DOI: 10.1099/vir.0.82856-0.

PANIZ-MONDOLF A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, Sordillo EM, Fowkes M (2020) Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 92:699–702. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jmv.25915>> Acesso em: 05 de jul. 2024.

PERICO L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LF, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:46-64.

PETRELLA, C.; Nenna, R.; Petrarca, L.; Tarani, F.; Paparella, R.; Mancino, E.; Di Mattia, G.; Conti, M.G.; Matera, L.; Bonci, E.; et al. Serum NGF and BDNF in Long-COVID-19 Adolescents: A Pilot Study. *Diagnostics* 2022, 12, 1162. [CrossRef].

PEZZINI, A., Padovani, A., 2020. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat. Rev. Neurol.* 16, 636–644. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>> Acesso em: 05 de jul. 2024.

PILLAI P, Joseph JP, Fadzillah NHM, Mahmud M (2021) COVID-19 and major organ thromboembolism: manifestations in neurovascular and cardiovascular systems. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 30:105427. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105427>> Acesso em: 05 de jul. 2024.

POON, L. L.; Chu, D. K.; Chan, K. H.; Wong, O. K.; T. M. Ellis, Y. H. Leung, S. K. Lau, P. C. Woo, K. Y. Suen, K. Y. Yuen, Y. Guan; Peiris, J. S. Identification of a novel coronavirus in bats. *J Virol.* 2005; 79(4): 2001-2009.

RAGAB D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* 2020;11:1446. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.01446>> Acesso em: 04 de jul. 2024.

REDONDO N, Zaldivar-Lopez S, Garrido JJ, Montoya M. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. *Front Immunol* (2021) 12:708264. DOI: 10.3389/fimmu.2021.708264.

REN Y, Shu T, Wu D, Mu J, Wang C, Huang M, et al. The ORF3a Protein of SARS-CoV-2 Induces Apoptosis in Cells. *Cell Mol Immunol* (2020) 17:881– 3. DOI: 10.1038/s41423-020-0485-9.

REN Y, Wang A, Fang Y, Shu T, Wu D, Wang C, et al. SARS-CoV-2 Membrane Glycoprotein M desencadeia a apoptose com a ajuda da proteína N do nucleocapsídeo nas células. *Front Cell Infect Microbiol* (2021) 11:706252. DOI: 10.3389/fcimb.2021.706252.

REUS, G. Z., Abelaira, H. M., Borges, S., dos Santos, M. A. B., Carlessi, A. S., Matos, D., & Quevedo, J. (2023). Assessment of serum BDNF levels in COVID-19 patients: A 3-month follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*, 149, 300-306.

REUS, G. Z., Abelaira, H. M., Borges, S., dos Santos, M. A. B., Carlessi, A. S., Matos, D., ... & Quevedo, J. (2020). The COVID-19 pandemic and its impact on mental health. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 113-121.

RHEA EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, Holden SJ, Raber J, Banks WA, Erickson MA. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci*. 2021 Mar;24(3):368-378.

ROCKLOV, J.; Sjodin, H; Wilder-Smith, A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med*. 2020; 18;27(3):taaa030.

ROGERS, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., ... & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 611-627. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)> Acesso em: 04 de jul. 2024.

ROSA, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 5. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>> Acesso em: 07 de jul. 2024.

SALINAS, R. E., Chan, J., Zhou, L., Waters, C. E., Brito, G., Whitley, L. K., ... & Daniels, B. P. (2021). Caspase-8 regulates crosstalk between autophagy and apoptosis induced by RIPK1 deubiquitination during neuroinflammation. *Cell Reports*, 34(9), 108769. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108769>> Acesso em: 07 de jul. 2024.

SANYAOLU A, Okorie C, Marinkovic A, Haider N, Abbasi AF, Jaferi U, Prakash S, Balendra V. The emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Ther Adv Infect Dis*. 2021 Jun 18;8:20499361211024372. DOI: 10.1177/20499361211024372. PMID: 34211709; PMCID: PMC8216402.

SCHIRINZI T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol*. 2021 Apr;268(4):1171-1178.

SCHMIDT HD, Banasr M, Duman RS. Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2008;5:151-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddstr.2008.10.003>.

SERRANO-CASTRO PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JÁ, Petersen NC, Aguilar-Castillo MJ et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurologia*. 2020; 35(4):245–251.

SINHA P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020;180:1152–4. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.3313>> Acesso em: 07 de jul. 2024.

SISÓ, S., Jeffrey, M. & González, L. Sensory circumventricular organs in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2010; 120, 689–705.

SONG, E. et al. (2021). Manifestações neurológicas da COVID-19 mostram semelhanças com outras encefalites virais e incluem delírio. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 94-98 system of the brain. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87, 122–123.

TAN YJ, Fielding BC, Goh PY, Shen S, Tan TH, Lim SG, et al. Overexpression of 7a, a Protein Specifically Encoded by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, Induces Apoptosis via a Caspase-Dependent Pathway. *J Virol* (2004) 78:14043–7. DOI: 10.1128/JVI.78.24.14043-14047.2004.

TAN YX, Tan TH, Lee MJ, Tham PY, Gunalan V, Druce J, et al. Induction of Apoptosis by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 7a Protein Is Dependent on Its Interaction With the Bcl-XL Protein. *J Virol* (2007) 81:6346–55. DOI: 10.1128/JVI.00090-07.

TANCHEVA L, Petralia MC, Miteva S, Dragomanova S, Solak A, Kalfn R, Lazarova M, Yarkov D, Ciurleo R, Cavalli E (2020) Emerging neurological and psychobiological aspects of COVID-19 infection. *Brain Sci* 10:852. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/brainsci10110852>> Acesso em: 07 de jul. 2024.

TANG S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int.* 2020;144:106039.

TAQUET M, Geddes JR, Husain M, Luciano S. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5):416–427.

TAY MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363–74. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/S41577-020-0311-8>> Acesso em: 06 de jul. 2024.

TERPOS E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological Findings and Complications of COVID-19. *Am J Hematol* (2020) 95:834–47. DOI: 10.1002/ajh.25829.

THAKUR KT, Miller EH, et al. (2021) COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain.* <https://doi.org/10.1093/brain/awab148>

TORALES J, O’Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*

2020;66:317–20. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0020764020915212>>
Acesso em: 06 de jul. 2024.

TROYER, E. A., Kohn, J. N., e Hong, S. (2020). Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 34-39.

USAI, C.; Gibbons, J.M.; Pade, C.; Li, W.; Jacobs, S.R.M.; McKnight, Á.; Kennedy, P.T.F.; Gill, U.S. The β -NGF/TrkA Signalling Pathway Is Associated With the Production of Anti-Nucleoprotein IgG in Convalescent COVID-19. *Front. Immunol.* 2022, 12, 813300.

VARANDAS P. O modelo da neuroplasticidade na depressão. *Saúde Mental* 2003;5:23-8.

VARGA, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.

VINDEGAARD, N., & Benros, M. E. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 531-542. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>>
Acesso em: 06 de jul. 2024.

WACHMANN K, Pop C, van Raam BJ, Drag M, Mace PD, Snipas SJ, et al. Activation and Specificity of Human Caspase-10. *Biochemistry* (2010) 49:8307–15. DOI: 10.1021/bi100968m.

WALLS AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesele D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* (2020) 181:281–92.e286. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

WANG K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-Spike Protein Is a Novel Route for SARS-CoV-2 Infection to Host Cells. *Signal Transduct Target Ther* (2020) 5:283. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x.

WANG Y, Tjandra N. Structural Insights of Tbid, the Caspase-8-Activated Bid, and Its BH3 Domain. *J Biol Chem* (2013) 288:35840–51. DOI: 10.1074/jbc.M113.503680.

WATERHOUSE EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci* 2009;42:81-9. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2009.06.009>> Acesso em: 08 de jul. 2024.

WebMD. How Does Coronavirus Spread? 2020. Disponível em: <<https://www.webmd.com/lung/coronavirus-transmissionoverview#3>>. Acesso em: 20 de jul 2020.

WHO, World Health Organization. Novel Coronavirus – Thailand (ex-China) [cited 2020 Jan 16]. Disponível em: <<https://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand-ex-china/en/>>. Acesso em: 07 abr. 2022.

WHO, World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: < <https://covid19.who.int/> >. Acesso em: 07 abr. 2022.

WICHMANN, D., Sperhake, et al. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 268-277. Disponível em: <<https://doi.org/10.7326/M20-2003>> Acesso em: 07 abr. 2022.

WU Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:18–22.

Xia, H. e Lazartigues, E. Angiotensin-Converting Enzyme 2: Central Regulator for Cardiovascular Function. *Curr Hypertens Rep* (2010) 12:170–175 DOI 10.1007/s11906-010-0105-7.

Xiong, J., et al. (2020). "Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review". *Journal of Affective Disorders*, 277, 55-64.

YANG, L., Xie, X., Tu, Z., Fu, J., Xu, D., & Zhou, Y. (2020). The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1-11.

YAP JKY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19. *J Immunol* (2020) 205:307–12. DOI: 10.4049/jimmunol.2000513.

YE Z, Wong CK, Li P, Xie Y. A SARS-CoV Protein, ORF-6, Induces Caspase3 Mediated, ER Stress and JNK-Dependent Apoptosis. *Biochim Biophys Acta* (2008) 1780:1383–7. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.07.009.

ZHENG M, Karki R, Williams EP, Yang D, Fitzpatrick E, Vogel P, et al. TLR2 Senses the SARS-CoV-2 Envelope Protein to Produce Inflammatory Cytokines. *Nat Immunol* (2021) 22:829–38. DOI: 10.1038/s41590-021-00937-x.

ZHOU Z, Kang H, Li S, Zhao X (2020) Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>> Acesso em: 08 abr. 2022.

ZHOU, Y., Han, T., Chen, J., Hou, C., Hua, L., He, S., ... & Yuan, J. (2020). Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clinical and Translational Science*, 13(6), 1077-1086.

ZHU J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, Zhang J, Zhao C (2020) Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol* 92:1902–1914. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jmv.25884>> Acesso em: 07 abr. 2022.

ZIRPE KG, Dixit S, Kulkarni AP, Sapra H, Kakkar G, Gupta R, Bansal AR, Garg A, Dash SK, Gurnani A (2020) Pathophysiological mechanisms and neurological manifestations in COVID-19. *Indian J Crit Care Med: Peer-Rev of Publ Ind Soc Crit Care Med* 24:975. Disponível em: <<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23592>> Acesso em: 07 abr. 2022.

ZUBAIR, A., McAlpine, L., Gardin, T., Farhadian, S., 2020. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol.* 77, 1018–1027. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>. > Acesso em: 07 abr. 2022.

ZUCCATO, C., e Cattaneo, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, 5(6), 311-322.

APÊNCIDE A - CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP



O Comitê de Ética em Pesquisa da UNESC, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) / Ministério da Saúde analisou o projeto abaixo:

Parecer n.: 5.606.964 **CAAE:** 35443820.2.1001.0119


Pesquisador(a) Responsável: Gislaine Zilli Réus

Pesquisador(a): Gislaine Zilli Réus

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

Este projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais. Todas e quaisquer alteração do Projeto deverá ser comunicada ao CEP. Os membros do CEP não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

Criciúma, 26 de agosto 2022.



Marco Antônio da Silva
Coordenador do CEP

Av. Universitária, 1.105 – Bairro Universitário – CEP: 88.806-000 – Criciúma / SC
Bloco R1 – Sala 109 | Fone (48) 3431 2606 | cep@unesc.net | www.unesc.net/cep
Horário de funcionamento do CEP: Segunda-feira das 13h às 17h, terça-feira do 12h30 às 16h30, quarta-feira das 14h às 18h, quinta-feira das 17h30 às 21h30 e sexta-feira das 8h às 12h

APÊNCIDE B - CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

Atestado Nº 2/2024 - CEP (10.51.04.01.03)

Nº do Protocolo: 23205.022883/2024-93

Chapecó-SC, 30 de agosto de 2024.

ATESTO para fins de comprovação que o projeto elencado abaixo **possui** aprovação ética no CEP/UFS.

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

Pesquisador Responsável: ZULEIDE MARIA IGNACIO

CAAE: 35443820.2.2001.5564

Data da aprovação: 24/11/2023

Número do Parecer: 6.530.892

Atenciosamente,

RENATA DOS SANTOS RABELLO BERNARDO
Coordenadora do CEP/UFS

(Assinado digitalmente em 02/09/2024 15:30)
RENATA DOS SANTOS RABELLO BERNARDO
PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR
ACAD - PP (10.41.03)
Matrícula: 0040983

Visualize o documento original em <https://sipac.ufes.edu.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: 2, ano: 2024, tipo: **Atestado**, data de emissão: **30/08/2024** e o código de verificação: **ab1b1a8aa5**