

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

SANDRA SOUZA MEIRELLES

**PERFIL LIPÍDICO E ASPECTOS PSICOSSOCIAIS NO TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

**CRICIÚMA
JULHO, 2024**

SANDRA SOUZA MEIRELLES

**PERFIL LIPÍDICO E ASPECTOS PSICOSSOCIAIS NO TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

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

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

**CRICIÚMA
JULHO, 2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

M514p Meirelles, Sandra Souza.

Perfil lipídico e aspectos psicossociais no transtorno depressivo maior : um estudo transversal / Sandra Souza Meirelles. - 2024.
77 p. : il.

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

Orientação: Gislaine Zilli Réus.

1. Transtorno depressivo maior. 2. Transtornos do metabolismo dos lipídeos. 3. Depressão. 4. Ritmos biológicos. 5. Transtornos mentais. I. Título.

CDD 23. ed. 616.8527

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



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA 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 13 (treze) do mês de agosto de 2024, às 14 (quatorze) horas, na Sala 004/Bloco XXI-A, 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 consequente defesa da tese intitulada: **“PERFIL LIPÍDICO E ASPECTOS PSICOSSOCIAIS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UM ESTUDO TRANSVERSAL”**, da candidata **Sandra Souza Meirelles**. A Banca examinadora foi composta pelos(as) professores(as): **Dra. Fabricia Cardoso Petronilho** (Membro Relator – UNESC), **Dra. Samira da Silva Valvassori** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Cristiane Damiani Tomasi** (Membro Externo – UNESC) e **Dra. Fernanda Pedrotti Moreira** (Membro Externo – UCPel). 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, 13 de agosto de 2024.

Documento assinado digitalmente
 **FABRICIA CARDOSO PETRONILHO**
Data: 15/08/2024 15:15:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. FABRICIA CARDOSO PETRONILHO
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **SAMIRA DA SILVA VALVASSORI**
Data: 14/08/2024 14:13:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. SAMIRA DA SILVA VALVASSORI
Membro Interno – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **CRISTIANE DAMIANI TOMASI**
Data: 14/08/2024 14:00:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. CRISTIANE DAMIANI TOMASI
Membro Externo – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **FERNANDA PEDROTTI MOREIRA**
Data: 14/08/2024 11:17:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. FERNANDA PEDROTTI MOREIRA
Membro Externo – UCPel

Documento assinado digitalmente
 **GISLAINE ZILLI REUS**
Data: 14/08/2024 08:51:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. GISLAINE ZILLI REUS
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente
 **EMILIO LUIZ STRECK**
Data: 16/08/2024 16:37:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.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.

"Dedico este trabalho aos meus maiores amores e
incentivadores ao longo desta jornada:
ao meu marido Hocilon, aos meus filhos
João Roberto e Pedro Henrique,
e aos meus queridos pais, Roberto e Sueli."

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo presente da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência, concedendo-me saúde e sabedoria para seguir sempre em frente.

À minha família, meu marido Hocilon, meus filhos João Roberto e Pedro Henrique, pelo constante apoio e incentivo ao longo de minha jornada. Agradeço por acreditarem em mim e por dedicarem esforços incansáveis para a realização dos meus sonhos, por terem sido meu suporte neste caminho, apoiando-me em cada momento e motivando-me diariamente a ser melhor.

Aos meus pais, Roberto e Sueli, meus irmãos Renata, Roberta e Roberto, fonte de inspiração e equilíbrio em minha vida. Vocês são meu porto seguro nos momentos difíceis, e meu amor por vocês é infinito. São presentes divinos em minha vida, sempre ao meu lado e eternamente em meu coração.

À minha orientadora, Prof. Dr^a. Gislaine Zilli Réus, por apoio, sua paciência, orientação, competência, incentivo, profissionalismo e dedicação exemplares que me permitiram ir além neste trabalho. Obrigada por acreditar em mim.

Aos colegas do Laboratório de Psiquiatria Translacional, meu sincero agradecimento pela dedicação constante, sem a qual este trabalho não seria possível.

Aos professores da instituição pelo esforço em enriquecer nosso conhecimento.

Aos funcionários da Unesc pelo excelente trabalho, receptividade, respeito e educação em nossas visitas à instituição.

"Às vezes, a tristeza é apenas o barulho da alma que respira."

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição amplamente prevalente e em ascensão global, cuja fisiopatologia ainda não é completamente compreendida. Entre os fatores associados ao TDM, o estresse crônico é bem documentado como um desencadeador, provocando a liberação de cortisol que pode alterar os níveis lipídicos e promover inflamação sistêmica. Estudos recentes mostram que as alterações lipídicas desempenham um papel importante na manifestação e progressão do TDM. Além disso, alterações lipídicas podem impactar a cognição por meio de mecanismos inflamatórios e vasculares, afetando a saúde cerebral e resultando em sintomas como dificuldade de concentração e lapsos de memória. Ritmos biológicos frequentemente desregulados em pacientes com TDM podem tanto causar quanto ser causados por essas alterações lipídicas, influenciando a gravidade e a frequência dos episódios depressivos. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o perfil lipídico e aspectos psicossociais em uma amostra de indivíduos com TDM. Para isso, indivíduos com TDM e sem TDM foram selecionados. O diagnóstico de TDM foi feito por psicólogos devidamente treinados, através da escala *MINI International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus) diagnóstica. A análise da funcionalidade foi feita através da escala *Functional Assessment Short Test* (FAST). A gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos foi avaliada por meio das Escalas de Avaliação de Depressão e Ansiedade de Hamilton (HAM-D e HAM-A). Os ritmos biológicos foram avaliados pela *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry* (BRIAN). Os níveis de estresse foram avaliados por meio do inventário de sintomas de estresse. Foram incluídos indivíduos acima de 18 anos. Dados sociodemográficos e o perfil lipídico também foram avaliados. Foram incluídos 160 indivíduos, sendo 31 indivíduos com o diagnóstico de TDM e 129 sem o diagnóstico (controle, sem TDM). Não houve diferença entre fatores sociodemográficos na amostra analisada. Indivíduos com TDM apresentaram maior prejuízo funcional, maior severidade de sintomas depressivos e ansiosos, maiores níveis de estresse, além de maior prejuízo no ritmo biológico, quando comparados aos indivíduos sem TDM. Além disso, indivíduos com TDM apresentaram maiores níveis de triglicerídeos (TG). Os níveis de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) não foram diferentes entre os indivíduos com TDM e sem TDM. Em conclusão indivíduos com TDM apresentam prejuízos funcionais e alterações psicossociais e no perfil lipídico. Estudos longitudinais são sugeridos para avaliar os impactos dessas alterações em longo prazo, bem como investigar como o perfil lipídico pode impactar a função cerebral.

Palavras-chave: perfil lipídico; ritmos biológicos; sintomas psiquiátricos; funcionamento cognitivo; transtorno depressivo maior.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is a widely prevalent and rising global condition whose pathophysiology is not yet completely understood. Among the factors associated with MDD, chronic stress is well documented as a trigger, causing the release of cortisol that can alter lipid levels and promote systemic inflammation. Recent studies show that lipid changes are essential in the manifestation and progression of MDD. Furthermore, lipid changes can impact cognition through inflammatory and vascular mechanisms, affecting brain health and resulting in symptoms such as difficulty concentrating and memory lapses. Biological rhythms that are often dysregulated in patients with MDD can both cause and be caused by these lipid changes, influencing the severity and frequency of depressive episodes. Thus, this study aimed to evaluate the lipid profile and psychosocial aspects in a sample of individuals with MDD. For this, individuals with MDD and controls were selected. The diagnosis of MDD was made by trained psychologists using the MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus) diagnostic scale. Functionality analysis used the Functional Assessment Short Test (FAST) scale. The severity of depressive and anxious symptoms was assessed using the Hamilton Depression and Anxiety Rating Scales (HAM-D and HAM-A). Biological rhythms were evaluated using the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN). Stress levels were assessed using the stress symptoms inventory. Individuals over 18 years of age were included. Sociodemographic data and lipid profiles were also evaluated. One hundred sixty individuals were included: 31 individuals with a diagnosis of MDD and 129 without the diagnosis (control). There was no difference between sociodemographic factors in the sample analyzed. Individuals with MDD showed more significant functional impairment, greater severity of depressive and anxious symptoms, and higher levels of stress, in addition to more substantial impairment in biological rhythm when compared to controls. Furthermore, individuals with MDD had higher triglyceride levels (TG). Total cholesterol (CT) high-density lipoprotein (HDL-c), and low-density lipoprotein (LDL-c) cholesterol levels were not different between individuals with MDD and controls. In conclusion, individuals with MDD present functional impairments, psychosocial changes, and changes in the lipid profile. Longitudinal studies are suggested to assess the long-term impacts of these changes, as well as to investigate how the lipid profile can impact brain function.

Keywords: lipid profile; biological rhythms; psychiatric symptoms; cognitive functioning; major depressive disorder.

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

5-HT: 5-Hidroxitriptamina

5 α -redutase: Enzima 5 α -redutase

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

AGPI: Ácidos Graxos Polinsaturados

AOS: Apnéia obstrutiva do sono

BRIAN: *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry* (em inglês)

CT: Colesterol Total

CRH: Hormônio Liberador de Corticotropina

COVID-19: Doença do Coronavírus 2019

DSM-V: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, versão 5

FAST: *Functional Assessment Short Test* (em inglês)

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GCs: Glicocorticoides

GDS-30: Escala de Depressão Geriátrica (30 itens)

HAM-A: Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton

HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton

HDL-c: Lipoproteínas de alta densidade

HHA: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IAH: Índice de apneia-hipopneia

IDB: Inventário de Depressão de Beck

IDL: Remanescentes de VLDL

IL-6: Interleucina 6

InsP3: Inositol Trifosfato

IQR: Intervalo Interquartil

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade

LPa: Lipoproteína

LPO: Peroxidação Lipídica

M.I.N.I. Plus: *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus* (em inglês)

NMDARs: Receptores N-metil-D-aspartato

ODI: Índice de dessaturação de oxigênio

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: Proteína C-reativa

PVA: Núcleo paraventricular do hipotálamo

REM: Movimento Rápido dos Olhos

RPM: Rotações Por Minuto

SCL-90-R: *Checklist-90-R Symptom Inventory* (em inglês)

SNC: Sistema nervoso central

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences* (em inglês)

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TDM: Transtorno depressivo maior

TG: Triglicerídeos

THB: Transtorno do humor bipolar

TNF: Fator de necrose tumoral

VLDL: Lipoproteína de densidade muito baixa

WMHSI: *World Mental Health Survey Initiative* (em inglês)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	5
1.1.1 FATORES PREDISPOONENTES E PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	7
1.1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMORBIDADES DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	10
1.2 PERFIL LIPÍDICO E O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	12
2 JUSTIFICATIVA	14
3 OBJETIVOS.....	16
3.1 OBJETIVO GERAL.....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
4.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO	16
4.2 AMOSTRA.....	17
4.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA.....	18
4.4 ANÁLISE DO PERFIL LIPÍDICO.....	19
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
5 RESULTADOS.....	21
6 DISCUSSÃO	26
7 CONCLUSÕES	31
REFERÊNCIAS.....	34
APÊNCIDE A	59
APÊNCIDE B	65

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

A prevalência da depressão é alarmante, conforme relatado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, de todas as idades, sofram com esse transtorno, tornando a depressão uma das principais causas de incapacidade global. No Brasil, a situação é igualmente preocupante: 5,8% da população, o equivalente a 11,7 milhões de brasileiros, sofre de depressão (OMS, 2015). Essa alta prevalência sublinha a necessidade urgente de melhorar a compreensão, o diagnóstico e o tratamento dessa condição debilitante. Além disso, a depressão está frequentemente associada a outras condições de saúde mental e física, aumentando o impacto negativo na qualidade de vida e nos sistemas de saúde (OPA, 2023). Geralmente, a qualidade de vida é mais baixa antes do início do transtorno de depressão, e diminui ainda mais durante o curso ativo da doença, e melhora com a remissão dos sintomas, embora não necessariamente retorne aos níveis anteriores. (Hohls et al., 2021).

A prevalência mundial da depressão está em ascensão, com um aumento de 27,6% sobretudo após a pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) em 2020, tornando-se uma das principais causas da carga global de doenças (Wang et al., 2023). Estima-se que a depressão se tornará a doença mais prevalente globalmente em meados de 2030, afetando mais pessoas do que qualquer outro problema de saúde, incluindo câncer e doenças cardíacas (OMS, 2012). A situação da depressão no Brasil é alarmante, colocando o país entre os mais afetados globalmente, com a quinta maior taxa de prevalência de depressão no mundo. (OMS, 2017). Em 2019, a Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil mostrou que 10,2% da população com 18 anos ou mais foi diagnosticada com depressão, um aumento de 30% em relação aos 7,6% de 2013. (Hintz et al., 2023).

O estudo populacional mais robusto sobre a epidemiologia da depressão, o *World Mental Health Survey Initiative* (WMHSI), estimou uma prevalência de 14,6% em países de alta renda e 11,1% em países de baixa renda (Kessler et al., 2008). As mulheres são duas vezes mais afetadas que os homens, com a diferença diminuindo após a idade

adulta (Weissman et al., 1977; Angst et al., 2002; Weissman et al., 1996; Weissman et al., 1993). A prevalência é maior e o início mais precoce em indivíduos brancos comparados aos negros (Riolo et al., 2005). Cerca de 40% dos indivíduos relataram o primeiro episódio de depressão antes dos 20 anos, 50% entre 20 e 50 anos, e 10% após os 50 anos. Em populações com condições debilitantes e estados inflamatórios crônicos, como infarto do miocárdio recente e câncer, as taxas de comorbidade com a depressão são de 33% e 47%, respectivamente (Cantillo, 2017).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, versão 5 (DSM-5), a depressão é caracterizada por humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. A condição pode ser classificada em vários tipos: transtorno disruptivo da desregulação do humor, TDM, transtorno depressivo persistente, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. Todas as variantes compartilham essas qualidades mencionadas anteriormente, diferenciando-se quanto à duração, momento ou etiologia presumida (DSM-5, 2013).

O TDM é um distúrbio psiquiátrico cuja fisiopatologia ainda está em fase de compreensão (Spellman et al., 2020). Nos últimos anos, houve um aumento significativo nos estudos sobre esse tema, progredindo das ideias que antes focalizavam apenas nas alterações moleculares cerebrais para teorias que consideram a interação dessas moléculas com redes neuronais (Wang et al., 2019). Atualmente, compreende-se que a etiologia do TDM é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais que desempenham um papel crucial na gênese do transtorno (Chand et al., 2024). Por fim, condições médicas crônicas e o uso de certos medicamentos podem ser fatores de risco adicionais, influenciando o equilíbrio mental e emocional do indivíduo (Read et al., 2017).

1.1.1 FATORES PREDISPOENTES E PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Diversos são os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do TDM. Fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos participam da formação desta patologia (Andlauer et al., 2021). Entre os fatores ambientais significativos estão o uso de substâncias psicoativas, alterações nos ritmos biológicos e eventos estressantes, como maus-tratos na infância, perda de entes queridos, desemprego, dificuldades financeiras e divórcio (Cantillo, 2017).

Desde o século XIX, quando o psiquiatra europeu Emil Kraepelin sugeriu que as doenças psiquiátricas são principalmente causadas por desordens genéticas e biológicas (Geraud et al., 2007), diversas pesquisas têm explorado essa conexão. Uma meta-análise identificou um risco aumentado de TDM entre parentes de primeiro grau desses indivíduos (Sullivan et al., 2000). Além disso, um extenso estudo com gêmeos na Suécia estimou que a herdabilidade do TDM é cerca de 37% (Kendler et al., 2006). Pesquisas envolvendo famílias, gêmeos e adotados apontam para um componente tanto genético quanto ambiental (Wender et al., 1986). Embora estudos de associação genômica ampla em humanos não tenha identificado um único alelo associado, há evidências claras de fatores genéticos contribuem para a vulnerabilidade ao estresse em roedores (Penner-Goeke et al., 2019). De maneira geral, as evidências indicam que fatores genéticos desempenham um papel importante na causa do TDM, com uma herdabilidade estimada em cerca de 40%, embora inferior à de outros transtornos como esquizofrenia, transtorno do humor bipolar (THB) e TDAH (75% a 80%) (McGuffin et al., 2003). Isso sugere que fatores ambientais, como estresse e eventos adversos da vida, também têm um impacto significativo no desenvolvimento do TDM (Penner-Goeke et al., 2019).

Estudos ao longo de décadas têm evidenciado uma correlação consistente entre estresse ambiental e depressão. Estressores como maus-tratos na infância, conflitos interpessoais e traumas são reconhecidos como contribuintes significativos para o desenvolvimento e agravamento de transtornos mentais, incluindo o TDM (Heim et al., 2008; Slavich et al., 2014). O TDM é considerado um transtorno complexo, em

decorrência da interação entre predisposição genética e influências ambientais (Mandelli et al., 2015).

Diversas hipóteses têm sido alvitradas para o surgimento do TDM. Tais proposições incluem as hipóteses monoaminérgicas, teoria do envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), hipótese da neuroinflamação, da depressão mediada por ácido γ -aminobutírico (GABA) - glutamato e a teoria circadiana. Cada uma dessas teorias possui diferentes etiologias, estruturas cerebrais e neurotransmissores envolvidos que procuram explicar a sintomatologia da depressão. No entanto, seus pontos fracos impedem que elas considerem e descrevam completamente todos os processos e sintomas depressivos (Filatova et al., 2021).

A hipótese monoaminérgica sugere que um desequilíbrio na neurotransmissão, especialmente serotoninérgica e noradrenérgica, está no núcleo da fisiopatologia da depressão (Li, 2020). Essa teoria baseia-se na ação dos antidepressivos, que aumentam a disponibilidade de monoaminas ao inibir suas recaptações ou a enzima que as degrada (inibidores da monoaminoxidase), causando mudanças adaptativas de longo prazo na sensibilidade dos receptores monoaminérgicos (Massart et al., 2012). Outro sistema que vem ganhando importância na fisiopatologia do TDM é o eixo HHA. Nessa hipótese, a ativação deste eixo pelo estresse pode causar alterações cognitivas e emocionais. Na resposta ao estresse mediada pelo eixo HHA, a ativação dos neurônios do hormônio liberador de corticotropina (CRH) do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH) estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na hipófise anterior, promovendo a síntese e liberação de glicocorticoides (GCs) do córtex adrenal (Kinlein et al., 2019, Cui et al., 2024). Quando o estressor não está mais presente, o eixo HHA retorna ao equilíbrio homeostático via *feedback* negativo, envolvendo receptores de GCs e mineralocorticoides (Cater et al., 2020). No entanto, em doenças crônicas e no estresse grave, o aumento contínuo de secreção de cortisol reduz os níveis de alopregnanolone e a expressão de 5α -redutase (5α -redutase) no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, o que dessensibiliza os receptores de GCs (Jeon et al., 2018).

A depressão resulta de alterações no sistema nervoso central (SNC) que podem estar associadas a anormalidades imunológicas (Troubat et al., 2021). O sistema imunológico influencia o SNC por meio de citocinas, que regulam atividades cerebrais e

emoções, e as citocinas afetam os padrões de sinalização cerebral envolvidos na psicopatologia do TDM e nos mecanismos dos antidepressivos, estando associadas à neurogênese e à plasticidade neural (Hassamalet al., 2023). Essas observações sugerem que a neuroinflamação e as citocinas podem causar e/ou perpetuar a depressão, além de serem úteis no diagnóstico e prognóstico da doença (Jeon et al., 2016). Evidências que sustentam essa teoria abrangem níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios periféricos e centrais, bem como a presença de doenças inflamatórias associadas em indivíduos com depressão (Gałecki et al., 2018). Aumento nos níveis de proteínas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), foi relatado no soro ou plasma de indivíduos com TDM e THB, resultados confirmados por meta-análises (Troubat et al., 2021).

A hipótese do glutamato ganhou suporte quando as limitações das abordagens monoaminérgicas começaram a ser evidenciadas no início do século XXI juntamente com o reconhecimento da eficácia geralmente baixa dos tratamentos disponíveis. O glutamato é conhecido como o principal neurotransmissor excitatório do SNC, enquanto o GABA, outro neurotransmissor de aminoácidos, medeia a transmissão inibitória rápida (Waagepetersen et al., 2007). O TDM pode ser causado por uma alteração na atividade neural resultante de um aumento no glutamato, que estimula neurônios excitatórios e pode ser responsável pelo declínio na atividade e no número de neurônios inibitórios GABAérgico. Esse desequilíbrio entre neurônios excitatórios e inibitórios pode contribuir para o surgimento do TDM. A nível celular, observa-se um aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} nos neurônios inibitórios, impulsionado por uma maior entrada de cálcio através dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDARs) e pela ativação da via de sinalização fosfoinositida, que gera inositol trifosfato (InsP3), liberando Ca^{2+} dos estoques internos (Berridge et al., 2017).

O papel do ciclo circadiano na fisiopatologia do TDM está relacionado ao estresse, que é um fator etiológico comum com o TDM. Um mecanismo potencial pelo qual os estressores podem afetar diretamente o sistema circadiano é por meio do sistema de 5-hidroxitriptamina (5-HT). A perturbação induzida pelo estresse no sistema 5-HT interrompe os processos circadianos e aumenta a suscetibilidade à depressão (Daut et al., 2019). A função de serotonina na depressão está associada a interrupções na fase

de movimento rápido dos olhos (REM) do sono, essa fase do sono é caracterizada por movimentos oculares rápidos, sonhos vívidos e atividade cerebral semelhante à do estado de vigília. Uma baixa função de 5-HT diminui a sincronia em regiões corticais rostrais e límbicas, que são relacionadas ao humor, resultando em ciclos de sono fragmentados e menos reparadores. Essas interrupções podem agravar ou precipitar os sintomas da depressão, como humor deprimido e falta de energia, criando um ciclo vicioso que pode dificultar a recuperação (Salomon et al., 2013, Daut et al., 2019).

A relação entre TDM e metabolismo lipídico envolve os mecanismos outrora citados, como a inflamação. Em pacientes com TDM, a resposta pró-inflamatória ocasiona anormalidades lipídicas, sugerindo uma anormalidade imunológica associada a disfunções mitocondriais e ao metabolismo do colesterol. (Yin et al., 2024).

1.1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMORBIDADES DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

O TDM é uma condição altamente heterogênea, com uma ampla gama de sintomas que afetam os domínios depressivo, ansioso, cognitivo, somático e interpessoal (Shi et al., 2023). O diagnóstico de TDM pode ser bem difícil, visto a disparidade dos sintomas da patologia, para isso existem vários questionários validados para rastrear depressão. As escalas frequentemente utilizadas são: Inventário de Depressão de Beck (IDB), Escala de Autoavaliação da Depressão de Zung e Escala de Depressão Geriátrica (GDS-30) (Torzsa et al., 2009). Esses questionários quando combinados com sintomas prodrômicos (como insônia, diminuição da necessidade de sono e aumento da irritabilidade), fatores de risco (como estressores crônicos), curso da doença e apresentação clínica (incluindo sintomas de humor e comportamentos anormais) corroboram com o diagnóstico clínico do TDM (Liu et al., 2022).

Pacientes com TDM frequentemente apresentam características de transtornos de ansiedade, e o inverso também é verdadeiro (Tiller, 2019). De acordo com o DSM-5, os transtornos de ansiedade costumam apresentar características de medo e inquietação em excesso, além de perturbações comportamentais relacionadas (DSM- 5).

As alterações do sono também fazem parte dos critérios do DSM-5 do TDM, mais

de 90% dos pacientes que sofrem de depressão têm distúrbios do sono (Geoffroy et al., 2021). Isso sugere que os relógios biológicos podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia do TDM, ocasionando uma ruptura dos indicadores de tempo (Pandi-Perumal et al., 2020). O sono no TDM é caracterizado por um aumento no número e duração dos despertares, instabilidade do sono, diminuição da latência de início do sono, início precoce da fase REM e maior densidade no primeiro período REM, e essas características são semelhantes às observadas no envelhecimento normal (Goldenberg et al., 1993). Essas alterações no sono são frequentemente usadas como indicadores diagnósticos e podem influenciar a abordagem terapêutica. O início precoce do sono REM e a alta densidade de REM são marcadores específicos frequentemente associados à depressão, diferenciando-a de outras condições e estados de saúde mental (Daut et al., 2019).

Pacientes com TDM frequentemente apresentam disfunções cognitivas, que são parte integrante da sintomatologia dos transtornos depressivos e podem persistir mesmo após a remissão dos sintomas. Esses déficits cognitivos contínuos podem limitar o funcionamento do paciente em diversas áreas e prejudicar significativamente sua qualidade de vida (Czerwińska et al., 2020).

O TDM frequentemente coexiste com outras condições médicas, incluindo transtornos de ansiedade, doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e doenças neurodegenerativas. A presença dessas comorbidades pode complicar tanto o diagnóstico quanto o tratamento do TDM, além de exacerbar a gravidade dos sintomas (Arnaud et al., 2022). A relação entre saúde mental e física é bidirecional. Em alguns casos, a depressão pode surgir após uma doença física inicial, mas também há evidências de que a depressão aumenta o risco para o desenvolvimento de outras condições de saúde, ou pode agravar as condições existentes (Arnaud et al., 2022). Além disso, os pacientes com depressão, têm uma tendência a desenvolver comportamentos não saudáveis, como a má nutrição, sedentarismo e uso de álcool (Mensink et al., 2003). Indivíduos com depressão frequentemente apresentam níveis mais altos de triglicerídeos (TG) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), além de níveis mais baixos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), em comparação com pessoas sem depressão. Essas alterações no perfil lipídico são associadas a um maior risco de doenças

cardiovasculares (Scholz et al., 2020).

1.2 PERFIL LIPÍDICO E O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Os lipídios são biomoléculas com grande diversidade estrutural, incluindo gorduras, óleos, fosfolipídeos, esteroides e carotenoides. São compostos orgânicos pouco solúveis em água e solúveis em solventes não polares. Alguns lipídeos formam complexos com proteínas (lipoproteínas) e carboidratos (glicolipídios). Eles desempenham papéis variados como componentes das membranas biológicas, precursores de compostos essenciais, agentes emulsificantes, isolantes, vitaminas (A, D, E, K), fontes e transportadores de combustível metabólico, e envolvidos na biossinalização intra e intercelular (Motta, 2011). Os lipídios apresentam várias funções na natureza, como: fonte e reserva de energia, isolante térmico, proteção contra choques mecânicos, definição das formas femininas, síntese de outras substâncias como hormônios esteroides, absorção de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K (Pinto, 2017).

O colesterol (CT) e os TG são lipídios insolúveis em água e precisam ser transportados em associação com proteínas, formando lipoproteínas. As lipoproteínas plasmáticas são classificadas em sete classes: quilomícrons, remanescentes de quilomícrons, lipoproteína (LPa), remanescentes de VLDL (IDL), LDL-c, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e HDL-c (Feingold et al., 2024). O CT é o principal esteroide encontrado nos tecidos animais e serve como precursor para diversos compostos, incluindo todos os esteróides. No organismo, o CT é encontrado predominantemente em sua forma esterificada, sendo transportado para os tecidos por meio das lipoproteínas plasmáticas (Carvalho, 2018). Os lipídios mais abundantes na natureza são os TG, constituídos por três moléculas de ácidos graxos esterificadas a uma molécula de glicerol, ou seja, apresentam três grupos acila³ ligados a glicerol (Marzocco, 2015).

As lipoproteínas plasmáticas são partículas esféricas com um núcleo de lipídios apolares (ésteres de CT e TG), circundado por uma monocamada de lipídios anfipáticos (fosfolipídios e CT) e apolipoproteínas, e são classificadas por densidade, que diminui com o aumento do teor de lipídios, e por diâmetro (Fahy et al., 2011). As VLDL são produzidas no fígado e transportam TG e CT para outros tecidos, originando as IDL e

LDL-c. As LDL-c, ricas em ésteres de colesterol, são a principal fonte de CT para os tecidos, exceto fígado e intestinos, penetrando nas células por endocitose, e por outro lado, as HDL-c removem o CT dos tecidos, transportando-o de volta para o fígado (Marzzoco, 2015). Níveis elevados de LDL-c sérico contribuem para a formação de placas nas artérias, através do depósito de CT, tornando as artérias menos flexíveis e aumentando o risco cardiovascular. Em contraste, o HDL-c transporta o CT de volta ao fígado, onde é processado e eliminado. Além disso, níveis elevados de TG, que são o terceiro componente dos perfis lipoproteicos, e contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose, semelhante ao LDL-c (American Heart Association, 2001).

Distúrbios lipídicos, que envolvem CT sérico, TG ou ambos, são comumente encontrados na prática clínica e frequentemente têm implicações significativas para o risco cardiovascular, pancreatite e doenças hepáticas. Devido ao seu papel nas inflamações, esses distúrbios também estão associados a doenças neurodegenerativas com perfil inflamatório, como a Doença de Alzheimer (Berberich et al., 2022, Reitz et al., 2013). Também devido a relação entre a obesidade e os sintomas depressivos, alguns estudos começaram a investigar a relação do perfil lipídico e o TDM (Wu et al., 2016, Bot et al., 2019). Por esse motivo um interesse crescente em usar lipídios como biomarcadores para identificar e entender processos fisiopatológicos, especialmente em transtornos psiquiátricos. Especificamente, o TDM tem sido associado a alterações no perfil lipídico, incluindo níveis de TG, LDL-c, HDL-c e CT (Gowey et al., 2019).

Os lipídios estão envolvidos em funções cerebrais cruciais, incluindo estrutura da membrana celular, tráfego de vesículas, metabolismo energético e função neuroendócrina (MahmoudianDehkordi et al., 2021). Ao considerar a associação entre lipídios, vale ressaltar que o cérebro humano constitui 20% do CT do organismo, 70% do qual é encontrado em oligodendrócitos formadores de mielina (Saher et al., 2005). Funcionalmente, a bainha de mielina facilita a transmissão rápida dos potenciais axonais e fornece suporte metabólico aos axônios que a envolve e preserva a integridade axonal funcional (Simons et al., 2015; Khun et al., 2019).

Alterações nos lipídios, como o CT, podem induzir mudanças na micro viscosidade da membrana e, conseqüentemente, em vários sistemas de neurotransmissores. Acredita-se que essas alterações estejam relacionadas à fisiopatologia do TDM,

afetando, por exemplo, os sistemas de neurotransmissão da 5-HT e da noradrenalina (Bilici et al., 2001). Há indícios de que essas alterações estão relacionadas às principais vias fisiopatológicas do TDM, como a inflamação crônica de baixo grau e a ativação prolongada do eixo HHA (Otte et al., 2016).

A resposta pró-inflamatória resulta na redução da HDL-c e dos fosfolipídios, além de causar um aumento dos TG (Esteve et al., 2005). As HDL-c são responsáveis por remover o CT depositado nas artérias, evitando a formação de placas e, conseqüentemente, a aterosclerose (Jacobson et al., 2015). Já os TG são essenciais no corpo humano, pois participam da formação de membranas celulares, síntese de hormônios como estrogênio e testosterona, e na metabolização de vitaminas essenciais, como a vitamina D (Jacobson et al., 2015). Em relação LDL-c, elas transportam CT e, em menor quantidade, TG pelo sangue, armazenando-os para uso posterior em biossínteses, o que pode levar ao acúmulo de CT nos vasos (Jacobsen et al., 2015).

Estudos de metanálise mostraram que o TDM está associado a um aumento dos níveis sanguíneos de CT e TG, além de uma redução nos níveis de LDL-c, HDL-c e ácidos graxos polinsaturados (AGPI) (Bot et al., 2019). Algumas alterações importantes nas concentrações de lipídios circulantes já foram reportadas em indivíduos com depressão (WU et al., 2016). Além disso, a peroxidação lipídica (LPO) pode sofrer interferência direta dos intermediários produzidos a partir do estresse oxidativo, que promovem a oxidação de AGPI na membrana celular e levam a alterações significativas na integridade celular e na permeabilidade da membrana. A sensibilidade das células ao dano oxidativo está estritamente correlacionada com a suscetibilidade do tecido à LPO, que por sua vez depende basicamente dos níveis teciduais de AGPI (Romano et al., 2017).

2 JUSTIFICATIVA

Na prática clínica, um dos principais desafios no diagnóstico, manejo e tratamento do TDM é a falta de compreensão particularizada da sua fisiopatologia molecular e celular. A depressão é uma condição complexa que resulta de interações entre fatores genéticos, bioquímicos, neuro anatômicos e psicossociais, tornando difícil identificar

mecanismos patológicos específicos e sua contribuição para o transtorno. Atualmente, o diagnóstico e o tratamento são baseados em várias escalas de avaliação psiquiátrica. Embora essas escalas visem reduzir a subjetividade e a variabilidade entre os clínicos, elas frequentemente não oferecem uma avaliação completa e um plano de tratamento totalmente adequado.

Além do mais, os tratamentos disponíveis, como medicamentos antidepressivos e psicoterapia, muitas vezes focam na redução dos sintomas em vez de tratar diretamente as causas subjacentes da doença, em parte devido à falta de um entendimento mais profundo da fisiopatologia. Esses desafios resultam em abordagens que ainda podem não ser totalmente eficazes para oferecer uma avaliação e tratamento personalizados para o TDM.

Na investigação por um diagnóstico e um prognóstico mais preciso do TDM, os biomarcadores estão emergindo como uma alternativa menos subjetiva. Esses indicadores biológicos têm o potencial de fornecer uma base mais objetiva para o diagnóstico e prognóstico, superando as limitações dos métodos tradicionais e oferecendo uma avaliação mais confiável da condição. Biomarcadores lipídicos, como CT e TG, têm sido associados a processos inflamatórios e neuroquímicos envolvidos na depressão. Esses biomarcadores podem refletir alterações relevantes e fornecer percepções valiosas sobre a fisiopatologia da doença.

O exame de perfil lipídico é realizado através de uma simples coleta de sangue, um procedimento de rotina, barato, disponível em qualquer nível da sociedade e minimamente invasivo, que facilita sua aplicação tanto em contextos clínicos quanto de pesquisa. Amplamente utilizado e bem estabelecido para a avaliação do risco cardiovascular, a familiaridade com o procedimento e a infraestrutura disponível para análise de lipídios tornam o uso desses biomarcadores mais acessível e prático. Em comparação com técnicas diagnósticas mais sofisticadas, como neuroimagem ou testes genéticos, e com métodos subjetivos, como as escalas diagnósticas, o perfil lipídico destaca-se por várias razões. Além de ser relativamente barato, ele é amplamente disponível em diversos ambientes clínicos e laboratórios. Outro benefício significativo é a rapidez na obtenção dos resultados, o que permite uma resposta diagnóstica mais ágil. Essas características fazem do perfil lipídico uma opção particularmente atraente para

avaliações em larga escala, facilitando a triagem e o monitoramento de grandes populações de pessoas com maior eficiência e custo-benefício, podendo ser considerado um biomarcador adjuvante na avaliação de risco e na triagem de pacientes com TDM.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil lipídico e aspectos psicossociais em uma amostra de indivíduos com TDM comparado com indivíduos sem TDM.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Avaliar o perfil epidemiológico da amostra;
- II. Examinar marcadores de perfil lipídico (TG, CT, HDL-c e LDL-c) em indivíduos com transtorno depressivo maior comparado com indivíduos sem TDM;
- III. Analisar a gravidade de sintomas depressivos e ansiosos, assim como níveis de estresse em indivíduos com transtorno depressivo maior comparado com indivíduos sem TDM;
- IV. Avaliar o funcionamento psicossocial e os ritmos biológicos em indivíduos com transtorno depressivo maior comparado com indivíduos sem TDM.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Este é um estudo transversal que ocorreu entre abril de 2021 e abril de 2022, 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 e Humanos aprovou o estudo em ambas as instituições, sob os protocolos 4.172.382 e 4.298.662 (apêndices A e B), respectivamente e este só foi iniciado após a assinatura do

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos participantes. O presente estudo está vinculado a um estudo maior com o objetivo principal de avaliar o impacto da COVID-19 na saúde mental. Mais detalhes foram publicados previamente (Azevedo Cardoso et al., 2023).

4.2 AMOSTRA

No estudo maior a amostra foi selecionada por conveniência. Os casos foram identificados pelas Secretarias de Saúde (Chapecó e Criciúma) e através da divulgação em mídias sociais. A equipe de pesquisa contatou os indivíduos para avaliar sua elegibilidade. Para os casos, os critérios de inclusão foram: (1) idade \geq 18 anos (2) diagnóstico de COVID-19 confirmado de quatro a seis semanas antes da inclusão no estudo e (3) residir no Sul do Brasil.

Os critérios de exclusão constituíram: (1) ter o diagnóstico de THB (porque o objetivo principal do estudo maior é avaliar se a COVID-19 é um fator de risco para transtorno depressivo maior) e (2) apresentar uma condição física ou cognitiva que impedisse o indivíduo de participar do estudo (ou seja, os indivíduos que não conseguiam compreender os questionários). Os controles foram recrutados na vizinhança dos casos incluídos. Essa estratégia foi adotada para recrutar controles tão semelhantes quanto possível aos casos quanto às características sociodemográficas.

Os critérios de inclusão dos controles foram: (1) ter idade \geq 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.

O estudo inicial incluiu 350 indivíduos (114 com o diagnóstico de COVID-19 confirmado e 236 controles sem COVID-19, também confirmado por teste) na primeira etapa do estudo, que ocorreu entre setembro de 2020 e julho de 2021.

Os participantes foram convidados para uma nova avaliação seis meses após a primeira etapa do estudo, sendo que ocorreram recusas por meio dos participantes ou não foi conseguido contato pela equipe de pesquisa.

Para este estudo o número total de participantes foi de 160 indivíduos com ou sem TDM.

4.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

Os participantes preencheram um questionário sociodemográfico, incluindo sexo, raça, estado civil, idade, ocupação e anos de escolaridade.

O diagnóstico de depressão foi baseado no *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus* (M.I.N.I. Plus) (Amorim, 2000). O M.I.N.I. Plus é uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida, que explora os principais transtornos psiquiátricos do eixo I. Esta escala é destinada à avaliação aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida, na clínica e na pesquisa em psiquiatria. O MINI Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-V.

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 ansiosos 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 zero 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 consiste 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). Itens que expressam sintomas de estresse foram escolhidos e comparados com itens de estresse do SCL-90-R (Lipp et al., 1994). Os itens identificados estão relacionados a ansiedade, depressão, hostilidades e sintomas de somatização, mas não são atribuídos exclusivamente a um transtorno psiquiátrico (Henna et al., 2016).

Os ritmos biológicos foram avaliados pela escala *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry* (BRIAN). A BRIAN consiste em 18 itens que medem o sono, o ritmo social, as atividades gerais e o comportamento alimentar. As pontuações variam de um (dificuldades em manter um ritmo biológico usual) a quatro (dificuldades graves em manter um ritmo biológico usual). As pontuações totais variam de 18 a 72, com pontuações mais elevadas indicando pior ritmo biológico (Giglio et al., 2009).

O funcionamento psicossocial foi avaliado através escala *Functional Assessment Short Test* (FAST). 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. As pontuações são determinadas pela soma dos itens, que variam de zero (indicando nenhum problema) a três (indicando uma limitação grave) (Cacilhas et al., 2009; Rosa et al., 2007). Profissionais de saúde treinados e capacitados foram os responsáveis em realizar a entrevista.

4.4 ANÁLISE DO PERFIL LIPÍDICO

Foram coletados cinco ml de sangue venoso periférico em tubo seco (sem anticoagulante) para obtenção do soro e processados no laboratório de Psiquiatria Translacional da UNESC de acordo com cada protocolo bioquímico a ser realizado.

O soro foi obtido por meio da centrifugação dos tubos de coleta sem anticoagulante por 10 minutos a 3.000 rotações por minuto (RPM) e, posteriormente, aliquotado em micro tubos de centrifugação de 1,5 ml. Os níveis de CT, TG, HDL-c e LDL-c foram medidos no soro dos participantes utilizando Kits bioquímicos seguindo as instruções do fabricante.

Colesterol Total

Para a análise do CT foi utilizado o Kit Colesterol (DIALAB) para quantificar os níveis de CT no soro. O protocolo foi realizado de acordo com a bula do fabricante. As amostras foram avaliadas em um analisador bioquímico semiautomático.

Triglicerídeos

Para a análise dos TG foi utilizado o Kit triglicerídeos (DIALAB) para quantificar os níveis de TG no soro. O protocolo foi realizado de acordo com a bula do fabricante. As amostras foram avaliadas em um analisador bioquímico semiautomático.

Lipoproteína de Alta Densidade (HDL)

Para a análise do HDL foi utilizado o Kit Colesterol HDL direto (DIALAB) para quantificar os níveis da lipoproteína no soro. O protocolo foi realizado de acordo com a bula do fabricante. As amostras foram avaliadas em um analisador bioquímico semiautomático.

Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-c)

Para a análise do LDL-c foi utilizado a fórmula de FRIEDEWALD ($LDL = CT - HDL - TG/5$), que utiliza os valores do CT, HDL-colesterol e TG (<400 mg/dL) (SPOSITO et al., 2007).

As amostras que apresentaram triglicerídeos ≥ 400 mg/dL foram analisadas pelo laboratório do Povo, Criciúma/SC. Para a análise do LDL-c foi utilizado a fórmula de MARTIN que utiliza os valores de TG (mg/dL), Não-HDL-c (mg/dL) e o divisor numérico para estimar o LDL-c.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas por meio do SPSS 22.0. A normalidade das variáveis contínuas foi testada por meio do Shapiro Wilk Test, e todas as variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal. Dessa maneira, as variáveis categóricas foram representadas como frequência absoluta e relativa, sendo comparadas por meio do teste qui-quadrado, enquanto as variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IQR), sendo que a comparação entre os grupos foi testada por meio do teste U de Mann-Whitney. Os gráficos foram criados usando Graph Pad Prism 8.0.

5 RESULTADOS

A amostra incluiu 160 indivíduos, sendo 31 indivíduos com o diagnóstico de TDM e 129 sem o diagnóstico. A amostra está apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Descrição da amostra do estudo.

	Sem TDM n = 129	TDM n = 31	Valores de p
Sexo*			0,548
Feminino	80 (62,0)	19 (61,3)	
Masculino	49 (38,0)	12 (38,7)	
Raça*			0,390
Branca	105 (81,4)	24 (77,4)	
Não branca	24 (18,6)	7 (22,6)	
Idade (anos)**	36 (25,50-50,00)	29 (24,00-40,00)	0,126
Anos de escolaridade**#	16 (13,00-19,00)	17 (16,00-19,00)	0,142
Estado civil*			0,308
Casado	59 (45,7)	12 (38,7)	
Não casado	70 (74,3)	19 (61,3)	
Ocupação*			0,187
Trabalha	96 (74,4)	20 (64,5)	
Não trabalha	33 (25,6)	11 (35,5)	

Legenda: * Teste qui-quadrado, representado por n(%); ** Mann Whitney, representado por mediana (intervalo interquartil); #variável contém 05 dados faltantes no grupo sem TDM.

A figura 1 mostra que indivíduos com diagnóstico de TDM (19,00 [IQR: 13,75–28,25] tiveram significativamente maior prejuízo funcional quando comparados aos indivíduos sem TDM (12,00 [IQR: 6,00–19,00] $p < 0,0001$; Fig. 1A), maior severidade de sintomas ansiosos (10,00 [IQR: 5,00–16,00] quando comparados aos indivíduos sem

TDM (5,00 [IQR: 1,00–8,75] $p < 0,0001$; Fig. 1B), maior severidade de sintomas depressivos (6,00 [IQR: 3,00–10,00] quando comparados aos indivíduos sem TDM (3,00 [IQR: 1,00–5,50] $p < 0,0001$; Fig. 1C), maiores níveis de estresse (28,00 [IQR: 15,00–36,00] quando comparados aos indivíduos sem TDM (12,50 [IQR: 6,00–19,00] $p < 0,0001$; Fig. 1D), além de maior prejuízo no ritmo biológico (37,00 [IQR: 30,00–45,50], quando comparados aos indivíduos sem TDM (31,00 [IQR: 25,00–37,00] $p = 0,001$; Fig. 1E).

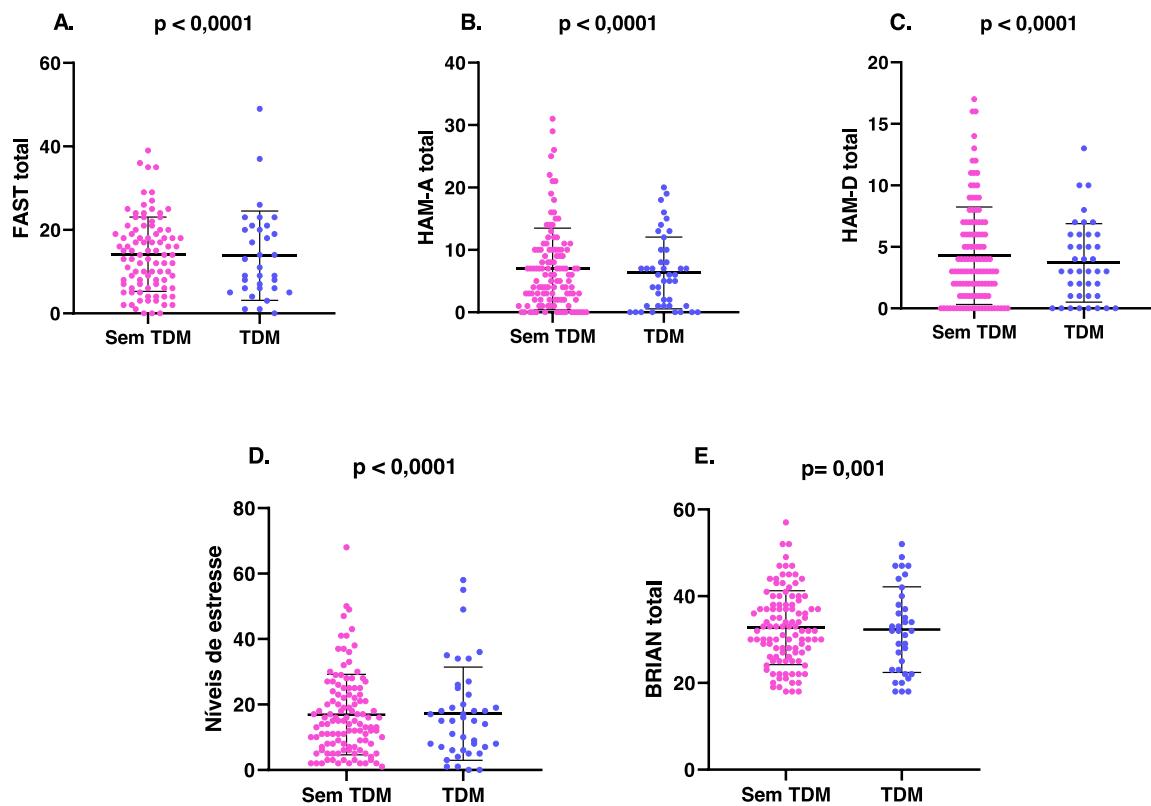


Figura 1. Severidade dos sintomas neuropsicológicos e níveis de estresse em indivíduos com TDM e sem TDM. TDM: Transtorno Depressivo Maior; HAM-D: Escala de Classificação de Depressão de Hamilton; HAM-A: Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton. FAST: *Functional Assessment Short Test*; BRIAN: *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry*. As barras mostram a mediana e a linha o intervalo interquartil (IQR).

A figura 2 mostra o perfil lipídico de indivíduos com TDM e sem TDM. Os níveis de triglicerídeos foram maiores nos indivíduos com TDM (179,00 [IQR: 132,00–286,00], comparado aos sem TDM (122,00 [IQR: 86,00–196,50] $p = 0,001$; Fig. 2A). Já os níveis de

CT, HDL-c e LDL-c não foram diferentes entre indivíduos com TDM e sem TDM. CT com TDM (228,00 [IQR: 194,00–257,00]; CT sem TDM (207,00 [IQR: 178,00–242,50] $p=0,123$; Fig.2B); HDL-c com TDM (42,00 [IQR: 36,00–53,00]; HDL-c sem TDM (43,00 [IQR: 36,00–50,00] $p=0,934$; Fig. 2C); e LDL-c com TDM (134,60 [IQR: 113,00–157,00]; LDL-c sem TDM (134,20 [IQR: 110,10–159,10] $p=0,882$; Fig. 2D);

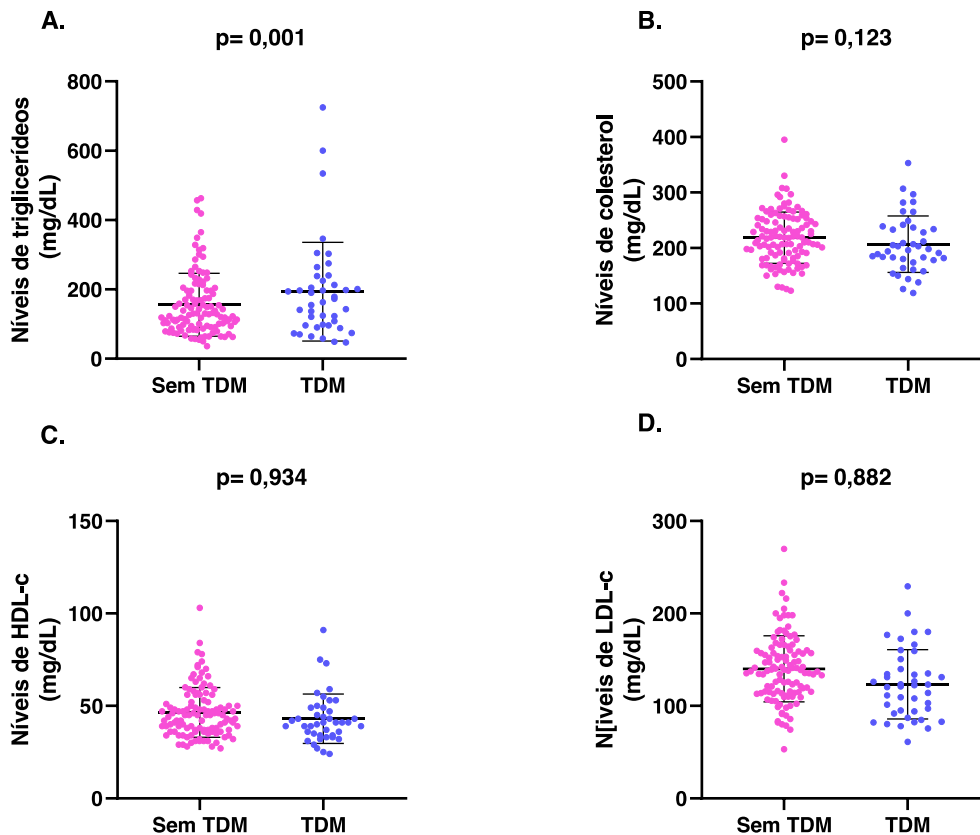


Figura 2. Perfil lipídico em indivíduos com TDM e sem TDM. TDM: Transtorno Depressivo Maior; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade. As barras mostram a mediana e a linha o intervalo interquartil (IQR).

A tabela 2 mostra a correlação entre perfil lipídico e características clínicas na amostra total, nos indivíduos sem TDM e nos indivíduos com TDM. Houve uma correlação negativa entre prejuízo funcional e os níveis de triglicerídeos nos indivíduos sem TDM ($p=0,014$). Em todas as outras análises não foi mostrado nenhuma correlação entre perfil lipídico e características clínicas.

Tabela 2. Correlações de Spearman entre perfis lipídicos e características clínicas

		Perfil lipídico			
		Triglicerídeos	Colesterol	LDL-c	HDL-c
AMOSTRA TOTAL					
HAM-D		r= 0,153 p=0,060	r= 0,068 p=0,407	r= 0,004 p=0,962	r= -0,039 p=0,635
HAM-A		r= 0,121 p=0,133	r= 0,098 p=0,223	r= 0,035 p=0,668	r= 0,061 p=0,446
BRIAN		r= 0,054 p=0,530	r= 0,011 p=0,896	r= -0,036 p=0,678	r= -0,002 p=0,983
Níveis estresse	de	r= 0,076 p=0,345	r= 0,064 p=0,427	r= 0,061 p=0,454	r= -0,010 p=0,899
FAST		r= -0,137 p=0,133	r= -0,166 p=0,068	r= -0,156 p=0,088	r= -0,021 p=0,816
SEM TDM					
HAM-D		r= 0,141 p=0,122	r= 0,086 p=0,348	r=0,026 p=0,775	r= -0,032 p=0,731
HAM-A		r= 0,098 p=0,277	r= 0,108 p=0,231	r= 0,054 p=0,547	r= 0,089 p=0,323
BRIAN		r= -0,033	r= -0,018	r= -0,002	r= -0,010

		p=0,730	p=0,849	p=0,985	p=0,915
Níveis de estresse	de	r= 0,011 p=0,097	r= 0,068 p=0,455	r= 0,102 p=0,262	r= -0,031 p=0,733
FAST		r= -0,252 p=0,014	r= -0,179 p=0,082	r= -0,092 p=0,374	r= -0,047 p=0,654
TDM					
HAM-D		r= -0,182 p=0,327	r= -0,079 p=0,671	r= 0,016 p=0,931	r= -0,023 p=0,904
HAM-A		r= -0,161 p=0,386	r= -0,196 p=0,290	r= -0,090 p=0,630	r= -0,058 p=0,759
BRIAN		r= -0,039 p=0,837	r= 0,012 p=0,948	r= -0,183 p=0,334	r= 0,028 p=0,881
Níveis de estresse	de	r= -0,226 p=0,221	r= -0,291 p=0,113	r= -0,215 p=0,246	r= -0,008 p=0,965
FAST		r= -0,158 p=0,442	r= -0,250 p=0,217	r= -0,374 p=0,060	r= 0,020 p=0,923

Legenda: TDM: Transtorno Depressivo Maior; HAM-D: Escala de Classificação de Depressão de Hamilton; HAM-A: Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton. FAST: *Functional Assessment Short Test*; BRIAN: *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry*.

6 DISCUSSÃO

O TDM é um dos transtornos psiquiátricos mais graves, caracterizado por alta prevalência, curso crônico e significativa comorbidade tanto mental quanto somática (Wysokiński et al., 2015). Ele se manifesta por sintomas em múltiplos domínios — emocional, motivacional, cognitivo e fisiológico — tornando seu tratamento complexo e desafiador (Ménard et al., 2016). Além disso, a depressão frequentemente está associada a doenças crônicas (Evans et al., 2005) e a outros transtornos de humor, como a ansiedade, que podem prejudicar a eficácia dos tratamentos antidepressivos (Brent et al., 1998).

Os distúrbios do sono autorrelatados são características frequentes e similares na depressão e ansiedade e são usados como critérios diagnósticos para esses transtornos (American Psychiatric Association, 2013). Queixas de sono inadequado são reportadas em até 90% das pessoas com depressão diagnosticada (Tsuno et al., 2005) e em até 70% das pessoas com ansiedade (Alvaro et al., 2013).

Pacientes com TDM têm uma mortalidade aumentada, em grande parte devido ao elevado risco de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral. Esses eventos cardiovasculares estão fortemente associados a anormalidades metabólicas, como níveis elevados de lipídios e glicose no sangue, obesidade abdominal, diabetes e hipertensão (Abdel-Qader et al., 2024).

No presente estudo, os resultados oferecem informações sobre as características clínicas e os biomarcadores lipídicos associados ao TDM em comparação com indivíduos saudáveis. Essas descobertas não apenas destacam as diferenças expressivas entre os grupos, mas também aperfeiçoam a compreensão dos mecanismos subjacentes ao TDM. Ao revelar padrões distintos nos biomarcadores e nas características clínicas, o estudo colabora para o desenvolvimento de abordagens mais precisas e personalizadas para o diagnóstico e tratamento do transtorno.

A amostra do estudo mostrou predominância feminina em ambos os grupos, com 61,3% no grupo com TDM e 62,0% no grupo sem TDM. Essa tendência reflete achados de estudos anteriores, que identificaram uma diferença de gênero significativa na prevalência da depressão, com cerca do dobro de mulheres afetadas em comparação aos homens (Weissman et al., 1977). Essa maior prevalência entre mulheres tem sido

amplamente confirmada em diferentes contextos e sugere que fatores hormonais, socioculturais e psicológicos contribuem para uma maior vulnerabilidade feminina ao transtorno depressivo maior (Grigoriadis et al., 2007).

A maioria dos participantes era de raça branca, tanto no grupo com TDM (77,4%) quanto no grupo sem TDM (81,4%). Quando se analisa a questão da etnia, os resultados na literatura são conflitantes. Alguns estudos clínicos demonstraram uma prevalência significativamente maior de TDM entre brancos em comparação com negros e mexicano-americanos (Riolo et al., 2005; Steffens et al., 2009). Por outro lado, pesquisas que utilizaram medidas de autorrelato para avaliar sintomas depressivos entre idosos encontraram taxas mais elevadas ou semelhantes de depressão entre negros em comparação com brancos (Azar et al., 2005; Blazer et al., 1998; Skarupski et al., 2005).

Embora a idade mediana dos participantes com TDM tenha sido de 29 anos, comparada a 36 anos no grupo sem TDM, essa diferença não foi estatisticamente significativa, o que impede conclusões definitivas sobre o início mais jovem do TDM neste estudo. No entanto, esse achado está alinhado com a literatura que indica que muitos transtornos mentais, incluindo o TDM, frequentemente começam na infância ou adolescência, com média de início em torno dos 20 anos (Kessler et al., 2013).

No que diz respeito à escolaridade, a diferença no número médio de anos de estudo entre os grupos também não foi significativa. A literatura existente sugere que níveis educacionais mais baixos estão associados a sintomas depressivos mais graves, enquanto níveis mais elevados de escolaridade podem estar relacionados a uma maior prevalência de TDM, especialmente em mulheres (Gan et al., 2012). Além disso, indivíduos analfabetos ou parcialmente alfabetizados têm maior probabilidade de desenvolver depressão em comparação aos alfabetizados (Kim et al., 2014), sugerindo que a baixa escolaridade pode aumentar o risco e a gravidade dos sintomas depressivos.

A maioria dos participantes, tanto com quanto sem TDM, não era casada, o que está alinhado com estudos que exploram a influência do estado civil na prevalência de transtornos mentais, como a depressão (Hagnell et al., 1982). No entanto, a literatura mostra resultados variados: um estudo com pacientes de câncer no Paquistão não encontrou uma associação significativa entre estado civil e depressão ou ansiedade, sugerindo que outros fatores estressores específicos podem ser mais determinantes

nesses casos (Jadoon et al., 2010). Em contraste, um estudo mais amplo indicou que o estado civil, especialmente em indivíduos divorciados, viúvos ou separados, impacta significativamente a prevalência de depressão, destacando a ausência de um parceiro conjugal como um fator de risco devido à solidão, falta de apoio social e estresse (Lee et al., 2020; Psychology Today, 2023). Esses achados sugerem que o efeito do estado civil na prevalência de transtornos mentais pode variar conforme o contexto e a condição de saúde avaliada.

Ainda que a maioria dos participantes estivesse empregada, uma proporção maior de indivíduos com TDM estava desempregada, apesar de que essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Isso sugere uma possível associação entre desemprego e prevalência de TDM, refletindo preocupações crescentes sobre o impacto do ambiente de trabalho na saúde mental, especialmente em países industrializados (Ridge et al., 2019). Estudos indicam que o estresse relacionado ao trabalho, causado por fatores como carga excessiva, ambiente hostil e falta de suporte social, pode aumentar a incidência de TDM (Rotvig et al., 2019). Além disso, o desemprego pode tanto desencadear quanto agravar sintomas depressivos, criando um ciclo vicioso que também aumenta o risco de desemprego futuro (Stolove et al., 2017).

Os indivíduos diagnosticados com TDM apresentam um impacto funcional significativamente mais grave, evidenciado por uma severidade acentuada dos sintomas depressivos e ansiosos, além de níveis elevados de estresse. Adicionalmente, esses indivíduos demonstraram, no presente estudo, um comprometimento notável no ritmo biológico, em comparação com indivíduos sem a condição. A literatura científica aponta de forma consistente que o comprometimento cognitivo é um aspecto presente desde o primeiro episódio depressivo, e a frequência de episódios está diretamente relacionada a um agravamento desse comprometimento cognitivo (Varghese et al., 2022; Czerwińska et al., 2020) e confirmam que a presença de múltiplos episódios depressivos estão associados a uma deterioração cognitiva mais pronunciada. Além disso, alterações na neurofisiologia do sono são frequentemente observadas em pacientes com TDM, com padrões de sono perturbados e fragmentados, que frequentemente são relatados como uma das principais queixas associadas à depressão, acentuando os sintomas depressivos e atuando como fator perpetuador da condição (Armitage et al., 2007;

Hawkins et al., 1985), sugerindo que a disfunção no sono pode desempenhar um papel crucial na patogênese do TDM.

Em relação ao perfil lipídico, observou-se que os níveis de TG estavam significativamente elevados em indivíduos com TDM quando comparados aos sem TDM. Em contraste, os níveis de CT, HDL-c e LDL-c não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Esse aumento nos níveis de TG pode estar relacionado a um aumento do risco cardiovascular em indivíduos com TDM, conforme sugerido por diversas pesquisas anteriores (Gibson et al., 2018; Wang et al., 2022; Hu et al., 2023).

A ausência de variações significativas nos níveis de colesterol total (CT), HDL-c e LDL-c sugere que os triglicerídeos (TG) podem ser um marcador mais sensível para detectar alterações lipídicas associadas ao TDM. No entanto, as evidências sobre a relação entre depressão e índices lipídicos permanecem limitadas e variam conforme as características dos estudos e as variáveis analisadas (Han, 2022). Alguns estudos indicam que baixos níveis de CT e LDL-c podem estar associados ao início da depressão, sugerindo um papel complexo e multifacetado do perfil lipídico na patogênese desse transtorno psiquiátrico (Marotta et al., 2010; Kannel et al., 2008). Além disso, é importante considerar que esses resultados podem ser influenciados por limitações do estudo, como o tamanho da amostra ou características específicas dos participantes, que podem ter contribuído para a ausência de diferenças significativas nos outros componentes do perfil lipídico.

A depressão compartilha um perfil metabólico semelhante ao das condições cardiometabólicas, mostrando que os padrões metabólicos da depressão se sobrepõem aos encontrados em doenças como diabetes e doenças cardíacas, e estão relacionadas a sintomas depressivos do espectro atípico relacionados a alterações energéticas, como hiperfagia, ganho de peso, hipersonia e fadiga (De Kluiver et al., 2023). Estudos de coorte e caso-controle (Lammers et al., 2018, Alshehri et al., 2019), que utilizaram instrumentos de avaliação mais refinados para sintomas somáticos, indicaram que indivíduos com sintomas atípicos apresentaram uma associação mais forte com marcadores de desregulação inflamatória e metabólica, como TG e diversas medidas de gordura corporal e adiposidade.

A relação entre lipídios e o TDM pode afetar a função cerebral e o estado de humor, agravando a intensidade dos sintomas depressivos. Um estudo (Landry et al., 2018) mostra que a gravidade da apneia obstrutiva do sono (AOS), medida pelo índice de apneia-hipopneia (IAH) e pelo índice de dessaturação de oxigênio (ODI), está associada a níveis mais altos de CT, LDL-c e TG, bem como a níveis mais baixos de HDL-c. A associação com o CT foi mais pronunciada para o ODI do que para o IAH, sugerindo que a hipóxia intermitente pode contribuir para níveis elevados de lipídios (Landry et al., 2018). Isso sugere uma influência direta dos TG nos distúrbios do sono, corroborando a hipótese de que alterações lipídicas podem agravar os sintomas depressivos.

Foi observado que a hipertrigliceridemia se correlaciona com uma diminuição no desempenho no teste de amplitude de dígitos (retrocesso) e no teste de substituição de símbolos de dígitos em um grupo de 246 diabéticos não dependentes de insulina, com idade entre 55 e 74 anos (Perlmutter et al., 1998). Em indivíduos em risco cardiovascular, TG elevados foram ligados a problemas de recordação imediata e desempenho em testes de atraso curto e longo (Sims et al., 2008).

O presente estudo foi transversal, que é tipo de estudo útil para identificar associações e prevalências em um momento específico, mas apesar disto existem limitações. Um estudo transversal não determina relações causais, apenas identifica associações, oferecendo uma visão instantânea de um único momento sem evidenciar a direção das relações entre variáveis (Vieira, 2024). Isso limita a compreensão de como variáveis e condições evoluem ao longo do tempo. Os resultados podem ser influenciados por características específicas da coorte estudada, como a faixa etária, o que pode comprometer a generalização para outras populações. A coleta de dados em um único momento pode resultar em viés de memória ou imprecisões na autoavaliação, afetando a precisão das informações. No conjunto do presente estudo, essa limitação é particularmente relevante, pois não é possível obter dados sobre o perfil lipídico dos participantes antes do início do estudo. Sem informações prévias, não se pode avaliar mudanças no perfil lipídico ao longo do tempo, o que limita a capacidade de compreender a relação entre os níveis lipídicos e as variáveis de interesse com precisão. Estudos transversais podem ainda superestimar ou subestimar a prevalência de uma condição se a condição for muito variável ou se a amostra não for representativa da população geral.

No caso específico do presente estudo, a pequena amostra também pode limitar a força e a generalização dos resultados, tornando difícil tirar conclusões definitivas. Por fim, embora possam controlar algumas variáveis, estudos transversais podem não conseguir controlar adequadamente todas as variáveis que poderiam influenciar a relação observada entre variáveis de interesse. Essas limitações devem ser consideradas ao interpretar os resultados e ao planejar pesquisas futuras para abordar questões de causalidade e mudança ao longo do tempo.

Apesar das limitações, os achados deste estudo possuem várias implicações clínicas importantes. Primeiramente, ressalta-se a necessidade de uma avaliação abrangente dos sintomas depressivos e ansiosos, dos níveis de estresse e dos ritmos biológicos em indivíduos com TDM. Em segundo lugar, os níveis elevados de triglicerídeos encontrados nesses indivíduos indicam a necessidade de monitoramento e gerenciamento do perfil lipídico para reduzir o risco cardiovascular associado.

7 CONCLUSÕES

A análise dos dados revelou que indivíduos com TDM apresentam características clínicas e biomarcadores distintos quando comparados a indivíduos sem TDM. O estudo identificou que a amostra de indivíduos com TDM (n=31) e o grupo sem TDM (n=129) possuiu diferenças significativas em diversos aspectos clínicos e metabólicos. Os resultados mostram que os indivíduos com TDM experimentam um impacto funcional mais grave, evidenciado por uma maior severidade dos sintomas depressivos e ansiosos, maiores níveis de estresse e prejuízo significativo no ritmo biológico.

Notavelmente, foi observado que os níveis de TG estavam significativamente elevados entre os indivíduos com TDM em comparação com indivíduos sem TDM, enquanto os níveis de CT, HDL-c e LDL-c não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Esses achados sugerem que a hipertrigliceridemia pode ser um marcador mais sensível para alterações lipídicas associadas ao TDM, sugerindo um possível vínculo entre alterações lipídicas e intensificação dos sintomas depressivos, como os distúrbios do sono e a cognição.

A amostra estudada, composta predominantemente por mulheres e com uma distribuição etária variando entre 24 e 50 anos, além de diferenças no estado civil e ocupacional, oferece um panorama relevante das características dos indivíduos com TDM. Contudo, o estudo transversal limita a capacidade de estabelecer causalidade e não permite monitorar as mudanças no perfil lipídico ao longo do tempo e nem previamente ao estudo. Apesar dessas limitações, os resultados destacam a importância de um monitoramento dos níveis de TG e sugerem a necessidade de estratégias de intervenção que considerem tanto os aspectos emocionais quanto metabólicos no manejo do TDM.

Esses achados enfatizam a importância de uma avaliação abrangente e personalizada para o tratamento do TDM, levando em conta não apenas os sintomas psicológicos, mas também as anormalidades metabólicas associadas. A futura pesquisa deve buscar validar essas associações em estudos longitudinais para melhor compreender a causalidade e a evolução das condições observadas.

Em resumo, este estudo sublinha a complexa e multifacetada inter-relação entre o TDM, fatores como estresse, cognição, ritmos biológicos e perfis lipídicos, e realça a complexidade do TDM e a necessidade de estratégias terapêuticas inovadoras e personalizadas, destacando a importância de abordagens multidisciplinares no diagnóstico e tratamento do TDM. A análise detalhada dos níveis de TG é crucial não apenas para a gestão dos riscos cardiovasculares em indivíduos com TDM, mas também para avançar na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esse transtorno. Compreender como essas dimensões interagem pode não apenas melhorar os resultados clínicos, mas também oferecer novas vias para a pesquisa e desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

A prevalência de níveis elevados de TG entre indivíduos com TDM sugere que há um elo significativo entre distúrbios metabólicos e a patogênese desse transtorno, apontando para a importância de intervenções que visem o controle dos perfis lipídicos. Esse controle pode desempenhar um papel crucial na mitigação dos sintomas depressivos e na redução dos riscos associados. Além disso, o estudo reforça a necessidade de integrar avaliações neuropsicológicas e de ritmos biológicos no manejo do TDM, proporcionando uma visão mais holística e detalhada do paciente.

Em suma, este estudo não apenas ilumina as intrincadas conexões entre TDM e perfis lipídicos, mas também estabelece uma base sólida para futuras investigações e intervenções clínicas, promovendo uma abordagem integrada e eficiente no cuidado aos indivíduos com TDM.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-QADER, D. H. et al. Lipid and glucose profile across different mental disorders. *Journal of Clinical Medicine*, [S.l.], v. 13, n. 9, p. 2499, 24 abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm13092499>.
- ABELAIRA, H. M.; RÉUS, G. Z.; NEOTTI, M. V.; QUEVEDO, J. The role of mTOR in depression and antidepressant responses. *Life Sciences*, [S.l.], v. 101, n. 1-2, p. 10-14, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.01.004>.
- ALI, A. et al. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - An emerging global health threat. *Journal of Infection and Public Health*, [S.l.], v. 13, n. 5, p. 644-646, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.014>.
- ALMULLA, A. F. et al. Reverse cholesterol transport and lipid peroxidation biomarkers in major depression and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, [S.l.], v. 113, p. 374-388, out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.07.012>.
- ALS, T. D. et al. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nature Medicine*, [S.l.], v. 29, n. 7, p. 1832-1844, jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02231-8>.
- ALSHEHRI, T. et al. The association between overall and abdominal adiposity and depressive mood: A cross-sectional analysis in 6459 participants. *Psychoneuroendocrinology*, [S.l.], v. 110, p. 104429, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104429>.
- ANDLAUER, T. F. M. et al. Genetic factors influencing a neurobiological substrate for psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 192, 29 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01459-0>.
- ANGST, J. et al - Gender differences in depression: epidemiological findings from the European Depres I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252(5):201-9, 2002.
- ANISEH; NASROLLAHI, S. A.; JANANI, L.; MOUSAVI, Z. B.; KAMYAB HESARI, K.; REZAIE KALANTARI, A.; FIROOZ, A. Circuit mechanisms of reward, anhedonia and depression. *Annals of the American Society of Plastic Surgeons*, [S.l.], p. 2-29, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000432042.53038.02>.
- ARMITAGE, R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, [S.l.], v. 115, n. 433, p. 104-115, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2007.01030.x>.

ARNAUD, A. M. et al. Impact of major depressive disorder on comorbidities: A systematic literature review. *Journal of Clinical Psychiatry*, [S.l.], v. 83, n. 6, p. 21r14328, 19 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.21r14328>.

ARRING, N. M. et al. Terapias integrativas para fadiga relacionada ao câncer. *Cancer Journal*, [S.l.], v. 25, n. 5, p. 349-356, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PPO>].

ASSOCIATION AH. 2000 heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 2001.

ASSOCIATION AH. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). 5. ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

AUBRY, J. M. et al. The cortisol awakening response in patients remitted from depression. *Journal of Psychiatric Research*, [S.l.], v. 44, n. 16, p. 1199-1204, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.03.001>.

AZAR, A. R.; MURRELL, S. A.; MAST, B. T. Race and vascular depression risk in community-dwelling older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, [S.l.], v. 13, n. 4, p. 329-332, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000178720.54362.2d>.

BARROS, M. B. A. et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S.l.], v. 29, n. 4, p. e2020427, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000400018>.

BARROS, M. B. A. et al. Quality of sleep, health status and subjective well-being in a population-based study. *Revista de Saúde Pública*, [S.l.], v. 53, p. 82, set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001067>.

BASSO, M. R. et al. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology*, [S.l.], v. 13, p. 69-75, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/0894-4105.13.1.69>.

BEER, L. A. Depressed or not depressed? That is the question. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 119–134, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01688639308402781>.

BELZUNG, C. Innovative drugs to treat depression: Did animal models fail to be predictive or did clinical trials fail to detect effects. *Neuropsychopharmacology*, [S.l.], v. 39, n. 5, p. 1041–1051, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2014.22>.

BERBERICH, A. J.; HEGELE, R. A. A modern approach to dyslipidemia. *Endocrine Reviews*, [S.l.], v. 43, n. 4, p. 611-653, jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac018>.

BERRIDGE, M. J. Vitamin D and depression: Cellular and regulatory mechanisms. *Pharmacological Reviews*, [S.l.], v. 69, n. 2, p. 80-92, abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.116.013225>.

BILICI, M. et al. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders*, [S.l.], v. 64, n. 1, p. 43–51, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00236-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00236-4).

BITTENCOURT, L. R. A. et al. Sonolência excessiva. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, [S.l.], v. 27, n. supl 1, p. 16–21, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000200007>.

BLAZER, D. G. et al. Symptoms of depression among community-dwelling elderly African-American and white older adults. *Psychological Medicine*, [S.l.], v. 28, n. 6, p. 1311–1320, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291798007247>.

BLUGEOT, A. et al. Vulnerability to depression: From brain neuroplasticity to identification of biomarkers. *Journal of Neuroscience*, [S.l.], v. 31, n. 36, p. 12889–12999, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0873-11.2011>.

BOT, M. et al. Metabolomics profile in depression: a pooled analysis of 230 metabolic markers in 5,283 cases with depression and 10,145 controls. *Biological Psychiatry*, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.027>.

BRENT, D. A. et al. Predictors of treatment efficacy in a clinical trial of three psychosocial treatments for adolescent depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, [S.l.], v. 37, p. 906–914, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00004583-199808000-00011>.

BROOKS, S. K. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*, [S.l.], v. 395, p. 912–920, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).

BRUTTO, D. et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *European Journal of Neurology*, [S.l.], p. 3245–3253, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.14965>.

BRYDGES, C. R. et al. Metabolomic and inflammatory signatures of symptom dimensions in major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, [S.l.], v. 102, p. 42–52, mai. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.017>.

BUELLER, J. A. et al. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biological Psychiatry*, [S.l.], v. 59, n. 9, p. 812–815, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.027>.

CACILHAS, A. A. et al. Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 624–627, 2009. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00409.

CANTILINO, Amaury; MONTEIRO, Dennison C. *Psiquiatria clínica*. Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2017. E-book. ISBN 9786557830031. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830031/>. Acesso em: 20 jul. 2024.

CAPUTO, E. L. et al. Studies of physical activity and COVID-19 during the pandemic: A scoping review. *Journal of Physical Activity & Health*, [S.l.], v. 17, n. 12, p. 1275–1284, 2020. DOI: 10.1123/jpah.2020-0450.

CARFI, A. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, [S.l.], v. 324, n. 6, p. 603–605, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.19703.

CARVALHO, Talita G.; ANDRADE, Rodrigo B.; SOUZA, Débora G.; et al. *Bioquímica Humana*. Porto Alegre: Grupo A, 2018. E-book. ISBN 9788595024366. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595024366/>.

CASCELLA, M. et al. *Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. FL: StatPearls Publishing, 2022. DOI: 10.1007/s11605-022-05072-8.

CHAUDHURY, S. S. et al. COVID-19 and central nervous system interplay: A big picture beyond clinical manifestation. *Journal of Biosciences*, [S.l.], v. 46, n. 2, p. 47, 2021. DOI: 10.1007/s12038-021-00198-7.

CHELLAPA, S. L. et al. Excessive daytime sleepiness in patients with depressive disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*, [S.l.], v. 28, n. 2, p. 126–129, 2006. DOI: 10.1590/S1516-44462006000200011.

CU, L. et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 30, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-00229-7.

CZEH, B. et al. Animal models of major depression and their clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, [S.l.], v. 64, p. 293–310, 2016. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.007.

CZEISLER, M. É. et al. Follow-up survey of US adult reports of mental health, substance use, and suicidal ideation during the COVID-19 pandemic, September 2020. *JAMA Network Open*, [S.l.], v. 4, n. 2, p. e2037665, 2021a. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37665.

CZEISLER, M. É. et al. Mental health, substance use, and suicidal ideation during a prolonged COVID-19-related lockdown in a region with low SARS-CoV-2 prevalence. *Journal of Psychiatric Research*, [S.l.], v. 140, p. 533–544, 2021b. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.016.

CZERWIŃSKA, A.; PAWŁOWSKI, T. Cognitive dysfunctions in depression - significance, description and treatment prospects. *Psychiatria Polska*, [S.l.], v. 54, n. 3, p. 453-466, 2020. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/110342. DA COSTA DIAS, F. L. et al. The influence of age, sex and education on the phenomenology of depressive symptoms in a population-based sample aged 75+ years with major depression: the Pietà Study. *Aging & Mental Health*, [S.l.], v. 25, n. 3, p. 462–467, mar. 2021

DAUT, R. A.; FONKEN, L. K. Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, [S.l.], v. 54, p. 100746, jul. 2019. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100746.

DE AZEVEDO CARDOSO, T. et al. Stress levels, psychological symptoms, and C-reactive protein levels in COVID-19: A cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders*, [S.l.], v. 330, p. 216–226, 2023. DOI: 10.1016/j.jad.2023.04.050.

DE KLUIVER, H. et al. Metabolomics signatures of depression: the role of symptom profiles. *Translational Psychiatry*, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 198, 10 jun. 2023. DOI: 10.1038/s41398-023-02343-0.

DEROGATIS, L. R. SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R: Administration, Scoring & Procedures Manual. [S.l.: s.n.], 1994.

DINOFF, A.; HERRMANN, N.; LANCTÔT, K. L. Ceramides and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, [S.l.], v. 213, p. 35–43, 2017. DOI: 10.1016/j.jad.2017.01.027.

DOWLATI, Y. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, [S.l.], v. 67, n. 5, p. 446–457, 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.

DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, [S.l.], v. 59, n. 12, p. 1116–1127, 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.008.

ECKERLE, I. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in COVID-19 hotspots. *The Lancet*, [S.I.], v. 396, n. 10250, p. 514–515, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-1).

EVANS, D. L. et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*, [S.I.], v. 58, p. 175–189, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.009>.

FAHY, E. et al. Lipid classification, structures and tools. *Biochim Biophys Acta*, v. 1811, n. 11, p. 637–647, 2011. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.06.009.

FEDER, A.; CHARNEY, D.; COLLINS, K. Neurobiology of resilience. *Resilience and Mental Health: Challenges Across the Lifespan*, [S.I.], v. 15, n. 11, p. 1–29, 2011. DOI: 10.1007/s11839-011-0308-4

FEINGOLD, K. R. Introduction to lipids and lipoproteins. In: FEINGOLD, K. R. et al. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc., 2000. DOI: 10.5430/jnep.v7n1p1

FERRARI, F.; VILLA, R. F. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Molecular Neurobiology*, [S.I.], v. 54, n. 7, p. 4847–4865, 2017. DOI: 10.1007/s12035-016-9827-6

FETER, N. et al. Sharp increase in depression and anxiety among Brazilian adults during the COVID-19 pandemic: findings from the PAMPA cohort. *Public Health*, [S.I.], v. 190, p. 101–107, 2021. DOI: 10.1016/j.puhe.2021.08.010

FILATOVA, E. V.; SHADRINA, M. I.; SLOMINSKY, P. A. Major depression: one brain, one disease, one set of intertwined processes. *Cells*, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 1283, 2021. DOI: 10.3390/cells10061283

FURUYASHIKI, T.; AKIYAMA, S.; KITAOKA, S. Roles of multiple lipid mediators in stress and depression. *International Immunology*, [S.I.], v. 31, n. 9, p. 579–587, 2019. DOI: 10.1093/intimm/dxz027 Gałeczki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol*. 2018 Jun 30;52(3):437-447. English, Polish.

GAŁECKI, P.; TALAROWSKA, M. Neurodevelopmental theory of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 80, Pt C, p. 267–272, 3 jan. 2018. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.005

GAN, Z. et al. The impact of educational status on the clinical features of major depressive disorder among Chinese women. *Journal of Affective Disorders*, v. 136, n. 3, p. 988–992, 2012. DOI: 10.1016/j.jad.2011.09.001

GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, v. 390, n. 10100, p. 1211–1259, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2

GÉRAUD, M. Emil Kraepelin: un pionnier de la psychiatrie moderne (à l'occasion du cent cinquantième anniversaire de sa naissance) [Emil Kraepelin: a pioneer of modern psychiatry. On the occasion of the hundred and fiftieth anniversary of his birth]. *Encephale*, v. 33, n. 4 Pt 1, p. 561-7, set. 2007. DOI: 10.1016/j.encep.2007.05.003

GEOFFROY, P. A.; PALAGINI, L. Biological rhythms and chronotherapeutics in depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 106, p. 110158, 2 mar. 2021. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110158

GIBSON, S. M.; O'BRIEN, K. A. The relationship between triglycerides and cardiovascular risk in patients with depression: A review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 79, n. 2, p. 1-8, 2018. DOI: 10.4088/JCP.17r11593

GIGLIO, L. M. et al. Development and use of a Biological Rhythm Interview. *European Psychiatry*, v. 24, n. S1, p. 1–1, 2009a. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2009.01.198

GOESLING, J.; CLAUW, D. J.; HASSETT, A. L. Pain and depression: An integrative review of neurobiological and psychological factors. *Current Psychiatry Reports*, v. 15, n. 12, p. 423, 2013. DOI: 10.1007/s11920-013-0423-5

GOLDENBERG, F. Le sommeil et les rythmes biologiques dans la dépression. Modifications induites par les antidépresseurs [Sleep and biological rhythms in depression. Changes caused by antidepressants]. *Neurophysiologie Clinique*, v. 23, n. 6, p. 487-515, dez. 1993. DOI: 10.1016/0987-7053(93)80024-7

GOWEY, M. A. et al. Depressive symptoms, perceived stress, and metabolic health: The REGARDS study. *International Journal of Obesity*, v. 43, n. 3, p. 615-632, mar. 2019. DOI: 10.1038/s41366-018-0120-3

GRACE, A. A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 17, n. 8, p. 524–532, 2016. DOI: 10.1038/nrn.2016.62

GRIGORIADIS, S.; ROBINSON, G. E. Gender issues in depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 247-255, out./dez. 2007. DOI: 10.1080/10401230701653294. PMID: 18058282.

GORENSTEIN, C. et al. Instrumentos de avaliação em saúde mental. Porto Alegre: Artmed, [s.n.].

GOVERNO DE SANTA CATARINA. Boletins – Coronavírus. Disponível em: <http://coronavirus.sc.gov.br/boletins/>.

GOVERNO DE MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/ses-autoriza-retirada-de-primeiro-medicamento-usado-em-hospitais-para-tratamento-de-covid-19/>.

GOVERNO DO RIO GRANDE DO SUL. Secretaria da Saúde. Medicamentos. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/medicamento-para-tratamento-da-covid-19-e-distribuido-gratuitamente-pelo-sus>.

GREEN, M. S. et al. The confounded crude case-fatality rates (CFR) for COVID-19 hide more than they reveal—a comparison of age-specific and age-adjusted CFRs between seven countries. *PLOS ONE*, v. 15, n. 10, p. e0241031, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0241031

GUAN, W. J. et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3

HAGNELL, A.; ALLARDT, E. The impact of marital status on the prevalence of psychiatric disorders in a Swedish community. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, v. 17, n. 2, p. 116-122, 1982. DOI: 10.1007/BF00785682

HAN, A. L. Association between lipid ratio and depression: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 6190, 13 abr. 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-10379-1

HASHIMOTO, K.; SAWA, A.; IYO, M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biological Psychiatry*, v. 62, n. 11, p. 1310–1316, 2007. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.02.022

HASLER, G. et al. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, v. 29, n. 10, p. 1765–1781, 2004. DOI: 10.1038/sj.npp.1300513

HASSAMAL, S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, p. 1130989, 11 maio 2023. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1130989

HAWKINS, D. R.; TAUB, J. M.; VAN DE CASTLE, R. L. Extended sleep (hypersomnia) in young depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, v. 142, n. 8, p. 905–910, 1985. DOI: 10.1176/ajp.142.8.905

HEIM, C. et al. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, v. 33, n. 6, p. 693-710, 2008. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008

HENTSCHKE, L. et al. Sales of “COVID kit” drugs and adverse drug reactions reported by the Brazilian Health Regulatory Agency. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 1022, 2022. DOI: 10.1590/0102-311X00000168

HEWITT, K. C. et al. Central nervous system manifestations of COVID-19: A critical review and proposed research agenda. *Journal of the International Neuropsychological Society*, v. 28, n. 3, p. 311-325, mar. 2022. DOI: 10.1017/S135561772100070

HINTZ AM, Gomes-Filho IS, Loomer PM, de Sousa Pinho P, de Santana Passos-Soares J, Trindade SC, Cerqueira EMM, Alves CMC, Rios YSS, Batista JET, Figueiredo ACMG, Cruz SSD. Depression and associated factors among Brazilian adults: the 2019 national healthcare population-based study. *BMC Psychiatry*. 2023 Sep 28;23(1):704. doi: 10.1186/s12888-023-05133-9. PMID: 37770824; PMCID: PMC10537974.

HODES, G. E. et al. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature Neuroscience*, v. 18, n. 10, p. 1386–1393, 2015. DOI: 10.1038/nn.4096

HOGAN, M. K.; HAMILTON, G. F.; HORNER, P. J. Neural stimulation and molecular mechanisms of plasticity and regeneration: A review. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 14, p. 271, 14 out. 2020. DOI: 10.3389/fncel.2020.00271

HOHLS JK, König HH, Quirke E, Hajek A. Anxiety, Depression and Quality of Life-A Systematic Review of Evidence from Longitudinal Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 16;18(22):12022. doi: 10.3390/ijerph182212022. PMID: 34831779; PMCID: PMC8621394.

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 3, p. 141-154, mar. 2021. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7

HU, J. et al. Association of thyroid function with abnormal lipid metabolism in young patients with first-episode and drug-naïve major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 14, p. 1085105, 14 fev. 2023. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1085105.

HURLEY, L. L.; TIZABI, Y. Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotoxicology Research*, v. 23, n. 2, p. 131–144, 2013. DOI: 10.1007/s12640-012-9368-2

HUANG, Y. et al. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey.

Psychiatry Research, v. 288, p. 112954, 2020. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112954
Ignácio ZM, Réus GZ, Quevedo J, Kalinichev M, Francis D. Maternal Deprivation. In Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology, Elsevier, 2017.

ISLAM, M. R. et al. Elevated serum levels of malondialdehyde and cortisol are associated with major depressive disorder: a case-control study. SAGE Open Medicine, v. 6, p. 1–7, 2018. DOI: 10.1177/2050312118756050

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS (ICSD). Diagnostic and coding manual revised. Diagnostic Classification Steering Committee, THORPY, M. J., Chairman. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association, 2005.

JACOBSON, T. A. et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. Journal of Clinical Lipidology, v. 9, n. 6, p. S1–S122.e1, nov. 2015. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.09.003

JADOON, N. A. et al. Assessment of depression and anxiety in adult cancer outpatients: a cross-sectional study. BMC Cancer, v. 10, p. 594, 2010. DOI: 10.1186/1471-2407-10-594

JEON, S. W.; KIM, Y.-K. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. Journal of Inflammation Research, v. 11, p. 179–192, 2018. DOI: 10.2147/JIR.S152554

JEON, S. W.; KIM, Y.-K. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? World Journal of Psychiatry, v. 6, n. 3, p. 283–293, 22 set. 2016. DOI: 10.5498/wjp.v6.i3.283

JOCA, S.; MOREIRA, F.; WEGENER, G. Atypical neurotransmitters and the neurobiology of depression. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, v. 14, n. 8, p. 1001–1011, 2015. DOI: 10.2174/1871527315666151203112850

KAGEYAMA, Y. et al. The relationship between circulating mitochondrial DNA and inflammatory cytokines in patients with major depression. Journal of Affective Disorders, v. 233, p. 15–20, 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2018.01.057

KANNEL, W. B. et al. Usefulness of the triglyceride–high-density lipoprotein versus the cholesterol–high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham offspring cohort). American Journal of Cardiology, v. 101, p. 497–501, 2008. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.09.047

KARMAKAR, M. et al. Association of social and demographic factors with COVID-19 incidence and death rates in the US. JAMA Network Open, v. 4, n. 1, p. e2036462, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36462

KENDLER, K. S. et al. A national Swedish twin study of major depression across the lifespan. *American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 1, p. 109–114, 2006. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.109

KESSLER, R. C.; BROMET, E. J. The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, v. 34, p. 119–138, 2013. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409

KESSLER, R. C.; ÜSTÜN, T. B. (Eds.). *The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders*. Cambridge University Press, 2008.

KHAN, Q. U. et al. Salivary cortisol levels in severely depressed patients and healthy individuals. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, v. 8, p. 21–25, 2019. DOI: 10.5281/zenodo.2576824

KIM, B.-S. et al. Impact of illiteracy on depression symptomatology in community-dwelling older adults. *International Psychogeriatrics*, v. 26, n. 10, p. 1669–1678, 2014. DOI: 10.1017/S1041610214001444

KIM, J. et al. The role of glutamate underlying treatment-resistant depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, v. 21, n. 3, p. 429–446, 31 ago. 2023. DOI: 10.9758/cpn.2023.21.3.429

KINLEIN, S. A. et al. Role of corticosterone in altered neurobehavioral responses to acute stress in a model of compromised hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*, v. 102, p. 248–255, abr. 2019. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.01.023

KLUCK, G. E. G. et al. Good cholesterol gone bad? HDL and COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 19, p. 10182, 22 set. 2021. DOI: 10.3390/ijms221910182

KOČAR, E.; REŽEN, T.; ROZMAN, D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1866, n. 2, p. 158849, fev. 2021. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158849

KOHLER, O. et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Current Neuropharmacology*, v. 14, n. 7, p. 732–742, 2016. DOI: 10.2174/1570159X1466616063014156

KORTE, S. M. et al. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 29, n. 1, p. 3–38, 2005. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.08.009

KRISHNAMOORTHY, Y. et al. Prevalência de morbidades psicológicas entre a população geral, profissionais de saúde e pacientes COVID-19 em meio à pandemia COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise. *Pesquisa em Psiquiatria*, v. 293, n. 113382, p. 113382, 2020. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.113382

KUHN, S. et al. Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond. *Cells*, v. 8, n. 11, p. 1424, 12 nov. 2019. DOI: 10.3390/cells8111424

LAKS, J. et al. Neuropsicologia da Depressão. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 35, p. 97–102, 1999. DOI: 10.1590/S0101-28002006000300010

LAMERS, F. et al. Metabolic and inflammatory markers: associations with individual depressive symptoms. *Psychological Medicine*, v. 48, p. 1102–1110, 2018. DOI: 10.1017/S0033291717003087

LANDRY, S. A.; JOOSTEN, S. A. Obstructive sleep apnoea and cholesterol: Independence in context. *Respirology*, v. 23, n. 12, p. 1092-1093, dez. 2018. doi: 10.1111/resp.13405.

LEE, J. W.; SHIN, W. K.; KIM, Y. Impact of sex and marital status on the prevalence of perceived depression in association with food insecurity. *PLoS One*, v. 15, n. 6, p. e0234105, 11 jun. 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0234105

LEI, L. et al. Comparison of prevalence and associated factors of anxiety and depression among people affected by versus people unaffected by quarantine during the COVID-19 epidemic in southwestern China. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, v. 26, 2020. DOI: 10.12659/MSM.926393

LEVINE, S. Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Physiology & Behavior*, v. 73, n. 3, p. 255–260, 2001. DOI: 10.1016/S0031-9384(01)00522-4

LEVINSON, D. F. The Genetics of Depression: A Review. *Biological Psychiatry*, v. 60, n. 2, p. 84–92, 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.035

LI, Nanxin et al. mTOR-Dependent Synapse Formation. *Science*, v. 329, p. 959-965, ago. 2010. DOI: 10.1126/science.1192494

LI, F. Estrutura, função e evolução das proteínas spike do coronavírus. *Annual Review of Virology*, v. 3, n. 1, p. 237–261, 2016. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042228

LI, G. et al. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 22, n. 6, p. 449–475, jun. 2023. DOI: 10.1038/s41573-023-00672-y

LI, W. et al. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. *Journal of Virology*, v. 78, n. 20, p. 11429–11433, 2004. DOI: 10.1128/JVI.78.20.11429-11433.2004.

LI, Y. F. A hypothesis of monoamine (5-HT) - Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 208, p. 107494, abr. 2020. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107494

LI, Z. et al. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neuroscience Bulletin*, v. 37, n. 6, p. 863–880, jun. 2021. DOI: 10.1007/s12264-021-00638-3

LIU, C. et al. Abnormal resting-state cerebral-limbic functional connectivity in bipolar depression and unipolar depression. *BMC Neuroscience*, v. 20, n. 1, p. 30, 17 jun. 2019. DOI: 10.1186/s12868-019-0548-1

LIU, Y. et al. Comparison of clinical features, serum lipid, and uric acid levels in patients with unipolar depression and bipolar depression. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, v. 32, n. 4, p. 313–319, 1 dez. 2022. DOI: 10.1080/2389407X.2022.2145583.

LOPES, L. S. et al. Existe um mecanismo fisiopatológico comum entre COVID-19 e depressão? *Acta Neurologica Belgica*, p. 1117–1122, 2021. DOI: 10.1007/s13760-021-01576-2

LU, A. et al. Conditional mouse mutants highlight mechanisms of corticotropin-releasing hormone effects on stress-coping behavior. *Molecular Psychiatry*, v. 13, n. 11, p. 1028–1042, 2008. DOI: 10.1038/mp.2008.88

LUCCHESI, L. M.; PRADELLA-HALLINAN, M.; LUCCHESI, M.; MORAES, W. A. dos S. O sono em transtornos psiquiátricos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 27, n. suppl 1, p. 27–32, 2005. DOI: 10.1590/S1516-44462005000500006.

LYNESS, J. M. Depression and comorbidity: Objects in the mirror are more complex than they appear. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 16, n. 3, p. 181–185, 2008. DOI: 10.1097/JGP.0b013e318162f88d

MAHAJAN, G. J. et al. Altered neuro-inflammatory gene expression in hippocampus in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 82, p. 177–186, 2018. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.009

MAHMOUDIANDDEHKORDI, S. et al. Alterations in acylcarnitines, amines, and lipids inform about the mechanism of action of citalopram/escitalopram in major depression. *Translational Psychiatry*, v. 11, n. 1, p. 153, 2021. DOI: 10.1038/s41398-021-01271-4

MAGARAGGIA, I.; KUIPERES, Z.; SCHREIBER, R. Improving cognitive functioning in major depressive disorder with psychedelics: A dimensional approach. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 183, p. 107467, set. 2021. DOI: 10.1016/j.nlm.2021.107467

MANDELLI, L.; PETRELLI, C.; SERRETTI, A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression. European Psychiatry*, v. 30, n. 6, p. 665-680, set. 2015. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2015.04.007

MAROTTA, T.; RUSSO, B. F.; FERRARA, L. A. Triglyceride-to-HDL-cholesterol ratio and metabolic syndrome as contributors to cardiovascular risk in overweight patients. *Obesity (Silver Spring)*, v. 18, p. 1608–1613, 2010. DOI: 10.1038/oby.2010.66

MARZZOCO, A. *Bioquímica básica*. 2. ed. São Paulo: Editora Manole, 2015.

MASSART, R.; MONGEAU, R.; LANFUMEY, L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 367, n. 1601, p. 2485-2494, 5 set. 2012. DOI: 10.1098/rstb.2012.0106

MAZZA, M. G.; DE LORENZO, R.; CONTE, C.; et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 89, p. 594-600, out. 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037

MAZZA, M. G.; et al. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study Group; Rovere-Querini, P.; Benedetti, F. Psicopatologia persistente e comprometimento neurocognitivo em sobreviventes de COVID-19: Efeito de biomarcadores inflamatórios no seguimento de três meses. *Comportamento Cerebral Imunológico*, p. 138-147, 2021.

MCGUFFIN, P. et al. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, v. 60, n. 5, p. 497–502, 2003. DOI: 10.1001/archpsyc.60.5.497

MECHAWAR, N.; SAVITZ, J. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation? *Translational Psychiatry*, v. 6, n. 11, p. e946, 2016. DOI: 10.1038/tp.2016.219

MÉNARD, C.; HODES, G. E.; RUSSO, S. J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, v. 321, p. 138–162, maio 2016. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053

MÉNARD, C.; PFAU, M. L.; HODES, G. E.; RUSSO, S. J. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology*, v. 42, n. 1, p. 62–80, 2017. DOI: 10.1038/npp.2016.90

MENSINK, R. P. et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 77, n. 5, p. 1146–1155, 1 maio 2003. DOI: 10.1093/ajcn/77.5.1146

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, v. 16, p. 22–34, 2016. DOI: 10.1038/nri.2015.5

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Ministério da Saúde aprova primeiro medicamento para tratamento da COVID-19 no SUS. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/ministerio-da-saude-aprova-primeiro-medicamento-para-tratamento-da-covid-19-no-sus>. Acesso em: 12 set. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Vacinas Covid-19. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 05 ago. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Ansiedade | Biblioteca Virtual em Saúde. [Internet]. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/>. Acesso em: 05 ago. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). DATASUS. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

MOTTA, Valter. *Bioquímica*. Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2011. E-book. ISBN 9786557830208. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830208/>.

MLYNIEC, K. Zinc in the Glutamatergic Theory of Depression. *Current Neuropharmacology*, v. 13, p. 505–513, 2015. DOI: 10.2174/1570159X1304150831122428

MOHAMADIAN, M. et al. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *Journal of Gene Medicine*, v. 23, n. 2, p. e3303, fev. 2021 Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012;169(2):141–51.

NALBANDIAN, A. et al. Pós agudo Síndrome da COVID-19. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*, v. 27, p. 601-606, 2021. DOI: 10.1016/j.rbterc.2021.03.005

NESTLER, E. J. Epigenetic Mechanisms of Depression. *JAMA Psychiatry*, v. 71, n. 4, p. 454, 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4291

NISHIDA, A. et al. Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders. *International Immunopharmacology*, v. 2, n. 12, p. 1619-1626, 2002. DOI: 10.1016/S1567-5769(02)00168-3

OAKES, P.; LOUKAS, M.; OSKOUIAN, R. J.; TUBBS, R. S. The Neuroanatomy of Depression: A Review. *Clinical Anatomy*, v. 30, n. 1, p. 44-49, jan. 2017. DOI: 10.1002/ca.22776

OHAYON, M. M. et al. Nightmares: their relationships with mental disorders and sleep disorders. *European Neuropsychopharmacology*, v. 6, p. 136-137, 1996. DOI: 10.1016/0924-977X(95)00258-J

OLIVEIRA, A. et al. Avaliação da frequência e variedade de sintomas persistentes entre pacientes com COVID-19: Uma revisão sistemática. *JAMA Network Open*, v. 4, n. 5, p. e2111417, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417

OLIVEIRA, A. K. et al. *Diagnóstico Neuropsicológico Diferencial*. EUA: Suecks e. Zeitlinger Editora, 1999.

OLIVEIRA, A. V. Long COVID: Uma visão geral. *Diabetes & Síndrome Metabólica: Pesquisa Clínica e Revisões*, v. 15, n. 3, p. 869-875, 2021. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.005

OLIVEIRA, G. S. et al. Depressão. *The Lancet*, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2

OLIVEIRA, H. S. et al. Desafios da enfermagem em uma unidade de transplantes ante a Covid-19. *Revista Sobecc*, v. 25, n. 4, p. 219-226, 2020. DOI: 10.5327/Z1414-4425202000040009

OLIVEIRA, J. A. et al. Manejo da ansiedade no enfrentamento da Covid-19. *Revista Enfermagem e Saúde Coletiva - REVESC*, p. 64-74, 2020.

OLIVEIRA, M. et al. Validação empírica do Inventário de Sintomas de Stress (ISS). *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 11, p. 43-49, 1994.

OLIVEIRA, R. C. et al. A epidemiologia da depressão entre culturas. *Revisão Anual de Saúde Pública*, v. 34, n. 1, p. 119-138, 2013. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114406

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Declaração sobre a segunda reunião do Comitê de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional (2005) sobre o surto do novo coronavírus (2019-nCoV), 2020. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Acesso em: 14 out. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Publicações sobre COVID-19. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021. Acesso em: 14 out. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Proteção da saúde mental em Situações de Epidemia. Tradução do original em espanhol. Organização Pan-Americana de Saúde, 2006.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. OMS destaca necessidade urgente de transformar saúde mental e atenção. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org>.

ORREGO, F.; VILLANUEVA, S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: A critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience*, v. 56, p. 539-555, 1993. DOI: 10.1016/0306-4522(93)90365-H

OTTE, C. et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, p. 16065, 15 set. 2016. DOI: 10.1038/nrdp.2016.65 Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, Zuckerman H, Kalantarova A, McIntyre RS. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jul;102:139-152.

PANDI-PERUMAL, S. R. et al. Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review. *Psychiatry Research*, v. 291, p. 113239, 2020. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113239.

PASSOS, L. et al. Impacto na saúde mental devido à pandemia de COVID-19: Estudo transversal em Portugal e no Brasil. *Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública*, v. 17, n. 18, p. 6794, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17186794.

PENG, G. et al. Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. *Current Neuropharmacology*, v. 13, p. 514-523, 2015. DOI: 10.2174/1570159X13666150407220215.

PENNER-GOEKE, S.; BINDER, E. B. Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 21, n. 4, p. 397-405, 2019.

PEREZ-CABALLERO, L. et al. Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, v. 377, n. 1, p. 107-113, 2019. DOI: 10.1007/s00441-018-2872-7.

PETERLIK, D.; FLOR, P. J.; USCHOLD-SCHMIDT, N. The Emerging Role of Metabotropic Glutamate Receptors in the Pathophysiology of Chronic Stress-Related Disorders. *Current Neuropharmacology*, v. 14, n. 5, p. 514-539, 2015. DOI: 10.2174/1570159X14666151208122421.

PERLMAN, A. et al. Coronavírus pós-SARS: atualização sobre replicação e patogênese. *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, n. 6, p. 439-450, 2009. DOI: 10.1038/nrmicro2147.

PERLMUTER, L. C. et al. Triglyceride levels affect cognitive function in noninsulin-dependent diabetics. *Journal of Diabetes and Its Complications*, v. 2, p. 210-213, 1988. doi: 10.1016/1056-8727(88)90027-8.

PETIT-DEMouliere, B.; CHENU, F.; BOURIN, M. Forced swimming test in mice: A review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berlin)*, v. 177, n. 3, p. 245-255, 2005. DOI: 10.1007/s00213-004-2048-7.

PINTO, Wagner de J. *Bioquímica Clínica*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788527731478. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731478/>.

PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, v. 126, n. 11, p. 1383-1408, 2019. DOI: 10.1007/s00702-019-02084-y. Epub 2019 Oct 4.

PRICE, R. B.; DUMAN, R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Molecular Psychiatry*, v. 25, n. 3, p. 530-543, 2020. Epub 2019 Dec 4. DOI: 10.1038/s41380-019-0560-0.

PSYCHOLOGY TODAY. The impact of social isolation and loneliness. *Psychology Today*, 2023.

QU, X.-X. et al. Identificação de dois resíduos críticos de aminoácidos da proteína spike do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave para sua variação na transição do tropismo zoonótico através de uma estratégia de substituição dupla. *Journal of Biological Chemistry*, v. 280, n. 33, p. 29588-29595, 2005. DOI: 10.1074/jbc.M500382200.

QI, X. et al. The association between non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) and risk of depression among US adults: A cross-sectional NHANES study. *Journal of Affective Disorders*, v. 344, p. 451-457, 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2023.03.122.

RAMÍREZ, L. A.; PÉREZ-PADILLA, E. A.; GARCÍA-OSCOS, F.; SALGADO, H.; ATZORI, M.; PINEDA, J. C. Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica*, v. 38, n. 3, p. 437-450, 2018. Disponível em: <https://scielo.org>. Acesso em: 15 jul. 2024.

RAO, V. R. et al. Direct Electrical Stimulation of Lateral Orbitofrontal Cortex Acutely Improves Mood in Individuals with Symptoms of Depression. *Current Biology*, v. 28, n. 24, p. 3893–3902.e4, 2018. DOI: 10.1016/j.cub.2018.10.026.

RAKEL, R. E. Depression. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 26, n. 2, p. 211–224, 1999.

READ, J. R.; SHARPE, L.; MODINI, M.; DEAR, B. F. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 221, p. 36–46, 2017. DOI: 10.1016/j.jad.2017.06.009.

REITZ, C. Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease. *Current Atherosclerosis Reports*, v. 15, n. 3, p. 307, 2013. DOI: 10.1007/s11883-013-0307-y.

RÉUS, G. Z. et al. Resilience Dysregulation in Major Depressive Disorder: Focus on Glutamatergic Imbalance and Microglial Activation. *Current Neuropharmacology*, v. 16, n. 3, p. 297–307, 2017. DOI: 10.2174/1570159X15666170915102522.

RÉUS, G. Z. et al. Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies. *Journal of Psychiatric Research*, v. 68, p. 316–328, 2015. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.022.

RIAZ, N.; WOLDEN, S. L.; GELBLUM, D. Y.; ERIC, J. H. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behavior and Immunity*, v. 31, p. 105–114, 2013. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.12.015.

RIBEIRO, A. P. et al. *Vencendo o pânico: Terapia integrativa para quem sofre e para quem trata o transtorno de pânico e a agorafobia*. Rio de Janeiro: Editora Cognitiva, 2008.

RIDGE, D. et al. Depression at work, authenticity in question: Experiencing, concealing and revealing. *Health (London)*, v. 23, n. 3, p. 344–361, 2019. DOI: 10.1177/1363459318800168.

RIOLO, S. A.; NGUYEN, T. A.; GREDEN, J. F.; KING, C. A. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *American Journal of Public Health*, v. 95, n. 6, p. 998–1000, 2005. DOI: 10.2105/AJPH.2004.047225.

ROGERS, J. P. et al. 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*, 2020. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

ROMANO, A. et al. Linking lipid peroxidation and neuropsychiatric disorders: focus on 4-hydroxy-2-nonenal. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 111, p. 281-293, 2017. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.490.

ROTVIG, D. H. et al. [Work-related stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis]. *Ugeskr Laeger*, v. 181, n. 7, p. V03180206, 2019. (Em dinamarquês).

ROSA, A. R. et al. Validade e confiabilidade do Functioning Assessment Short Test (FAST) no transtorno bipolar. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, v. 3, n. 1, p. 5, 2007. DOI: 10.1186/1745-0179-3-5.

SAHER, G.; BRÜGGER, B.; LAPPE-SIEFKE, C.; MÖBIUS, W.; TOZAWA, R.; WEHR, M. C.; WIELAND, F.; ISHIBASHI, S.; NAVE, K. A. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nature Neuroscience*, v. 8, n. 4, p. 468-75, 2005. DOI: 10.1038/nn1426.

SALOMON, R. M.; COWAN, R. L. Oscillatory serotonin function in depression. *Synapse*, v. 67, n. 11, p. 801-20, 2013. DOI: 10.1002/syn.21601.

SCHOLZ, G. H. et al. Prospective plasma lipid profiling in individuals with and without depression. *Lipids in Health and Disease*, v. 19, n. 1, p. 91, 2020.

SECRETARIAS ESTADUAIS DE SAÚDE. Coronavírus Brasil. Disponível em: <http://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 14 out. 2022.

SERIES, T. P. et al. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, v. 60, n. 5, p. 497–502, 2003.

SHADRINA, M.; BONDARENKO, E. A.; SLOMINSKY, P. A. Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in Psychiatry*, v. 9, n. JUL, p. 1–18, 2018. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00251.

SHEPARD, R.; COUTELLIER, L. Changes in the Prefrontal Glutamatergic and Parvalbumin Systems of Mice Exposed to Unpredictable Chronic Stress. *Molecular Neurobiology*, v. 55, n. 3, p. 2591–602, 2018. DOI: 10.1007/s12035-017-0500-5.

SILVA, M. S. et al. A enfermagem no campo da saúde mental: uma breve discussão teórica. *Revista Amazônia Ciência e Saúde*, v. 2, n. 2, p. 40-46, 2017.

SIMONS, M.; NAVE, K. A. Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 8, n. 1, a020479, 2015. DOI: 10.1101/cshperspect.a020479.

SIMS, R. C. et al. Relationships among blood pressure, triglycerides and verbal learning in African Americans. *Journal of the National Medical Association*, v. 100, p. 1193-1198, 2008. doi: 10.1016/S0027-9684(15)31567-1.

SINGH, S. P. et al. Microestrutura, fisiopatologia, e terapêutica potencial de COVID-19: Uma revisão abrangente. *Revista de Virologia Médica*, v. 93, n. 1, p. 275-299, 2021. DOI: 10.1007/s13337-020-00632-1.

SKARUPSKI, K. A. et al. Black-white differences in depressive symptoms among older adults over time. *Journal of Gerontology: Series B*, v. 60, n. 3, 2005. DOI: 10.1093/geronb/60.3.S136.

SLAVICH, G. M.; IRWIN, M. R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, v. 140, n. 3, p. 774-815, 2014. DOI: 10.1037/a0035302.

SOUTHWICK, S. M.; CHARNEY, D. S. The Science of Resilience: Implications for the Prevention and Treatment of Depression. *Science*, v. 338, n. 6103, p. 79–82, 2012. DOI: 10.1126/science.1222942.

SPELLMAN, T.; LISTON, C. Toward Circuit Mechanisms of Pathophysiology in Depression. *American Journal of Psychiatry*, v. 177, n. 5, p. 381-390, 2020. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19040353.

STEFFENS, D. C. et al. Prevalence of depression among older Americans: the Aging, Demographics and Memory Study. *International Psychogeriatrics*, v. 21, n. 5, p. 879–88, 2009. DOI: 10.1017/S1041610209990044.

STOLOVE, C. A.; GALATZER-LEVY, I. R.; BONANNO, G. A. Emergence of depression following job loss prospectively predicts lower rates of reemployment. *Psychiatry Research*, v. 253, p. 79-83, 2017. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.02.007.

STREKALOVA, T. et al. Update in the methodology of the chronic stress paradigm: Internal control matters. *Behavioral and Brain Functions*, v. 7, n. 1, p. 1–18, 2011. DOI: 10.1186/1744-9081-7-1.

SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, v. 157, n. 10, p. 1552–62, 2000. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.

TALEVI, D. et al. Resultados de saúde mental da pandemia de Covid-19. *Rivista di Psichiatria*, v. 55, n. 3, p. 137-144, 2020. DOI: 10.1708/3382.33569.

TANKENSEN et al. Pesadelos como preditores de suicídio. *Sono*, v. 24, n. 7, p. 844-847, 2001.

TAY, M. Z. et al. A trindade da COVID-19: imunidade, inflamação e intervenção. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 6, p. 363-374, 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.

TEIXEIRA, Marcos Augusto Pereira et al. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 2-9, jan. 2007.

TILLER, J. W. Depression and anxiety. *Medical Journal of Australia*, v. 199, n. S6, p. S28-31, 2013. DOI: 10.5694/mja12.10628.

TKACHEV, A. et al. Lipid Alteration Signature in the Blood Plasma of Individuals With Schizophrenia, Depression, and Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, v. 80, n. 3, p. 250-259, 2023. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.4086.

TORALES, J. et al. O surto do coronavírus COVID-19 e seu impacto na saúde mental global. *Revista Internacional de Psiquiatria Social*, v. 66, n. 4, p. 317-320, 2020. DOI: 10.1177/0020764020936782.

TORZSA, P. et al. A depresszió diagnosztikája és kezelése a családorvosi gyakorlatban. *Orvosi Hetilap*, v. 150, n. 36, p. 1684-93, 2009. (Em húngaro). DOI: 10.1556/OH.2009.28609.

TRENTIN, A. G. D. Atendimentos Clínicos e seus Desafios na Reabilitação em Tempos de Pandemia. *Revista Enfermagem e Saúde Coletiva-REVESC*, v. 4, n. 2, p. 24-31, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net>.

TROUBAT, R. et al. Neuroinflammation and depression: A review. *European Journal of Neuroscience*, v. 53, n. 1, p. 151-171, 2021. DOI: 10.1111/ejn.14921.

TURGEMAN, R. et al. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, v. 14, n. 4, p. 386-405, 2017. DOI: 10.2174/1567205013666170628093046. Varghese S, Frey BN, Schneider MA, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Functional and cognitive impairment in the first episode of depression: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Feb;145(2):156-185. Ila RF, Ferrari F, Gorini A. Energy metabolism of rat cerebral cortex, hypothalamus and hypophysis during ageing. *Neuroscience [Internet]*. 2012;227:55-66.

VARATHARAJ, A. et al. CoroNerve Study Group. Complicações neurológicas e neuropsiquiátricas de COVID-19 em 153 pacientes: um estudo de vigilância em todo o Reino Unido. *Lancet Psiquiatria*, p. 875-882, 2020. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.

VIEIRA, Sonia. *Bioestatística: Tópicos Avançados*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. E-book. ISBN 9788595159594. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159594>

WAAGEPETERSEN, H. S.; SONNERWALD, U.; SCHOUSBOE, A. Glutamine, glutamate and GABA: Metabolic aspects. In: LAJTHA, A.; OJA, S. S.; SCHOUSBOE, A.; SARANSAARI, P. (Eds.). Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology: Amino acids and peptides in the nervous system. Boston: Springer US, 2007. p. 1–21.

WAGNER, C. J. et al. LDL cholesterol relates to depression, its severity, and the prospective course. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 92, p. 405-411, 2019. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.004.

WANG, A. et al. High fried food consumption impacts anxiety and depression due to lipid metabolism disturbance and neuroinflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 120, n. 18, p. e2221097120, 2023. DOI: 10.1073/pnas.2221097120.

WANG, C. et al. Respostas psicológicas imediatas e fatores associados durante o estágio inicial da epidemia da doença do coronavírus de 2019 (COVID-19) entre a população em geral na China. *Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública*, v. 17, n. 5, p. 1729, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17051729

WANG, J. Q.; MAO, L. The ERK Pathway: Molecular Mechanisms and Treatment of Depression. *Molecular Neurobiology*, v. 56, n. 9, p. 6197-6205, 2019. DOI: 10.1007/s12035-019-1564-1.

WANG, X. et al. Association of serum lipid levels with psychotic symptoms in first-episode and drug-naïve outpatients with major depressive disorder: a large-scale cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders, Amsterdam*, v. 297, p. 321-326, 15 jan. 2022. DOI: 10.1016/j.jad.2021.10.053.

WEISSMAN, M. M.; KLEARMAN, G. L. Sex differences and the epidemiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, v. 34, p. 98–111, 1977. DOI: 10.1001/archpsyc.1977.01770150068006.

WEISSMAN, M.M. et al - Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord* 29:77-84, 1993.

WEISSMAN, M.M. et al -Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276(4):293-9, 1996.

WENDER, P. H. et al. Psychiatric Disorders in the Biological and Adoptive Families of Adopted Individuals with Affective Disorders. *Archives of General Psychiatry*, v. 43, p. 923–929, 1986. DOI: 10.1001/archpsyc.1986.01800090041006.

WILLIAMS, L. M. et al. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: Data from the randomized international study to predict

optimized treatment for depression. *Translational Psychiatry*, v. 6, n. 5, p. e799, 2016. DOI: 10.1038/tp.2016.66.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. 2022.

WU, S. et al. Serum lipid levels and suicidality: A meta-analysis of 65 epidemiological studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, v. 41, p. 56–69, 2016. DOI:10.1503/jpn.150315.

WYSOKIŃSKI, A.; STRZELECKI, D.; KŁOSZEWSKA, I. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 9, n. 3, p. 168-176, 2015. DOI: 10.1016/j.dsx.2015.03.004.

YANG, B. et al. Comparison of control and transmission of COVID-19 across epidemic waves in Hong Kong: an observational study. *Lancet Regional Health - Western Pacific*, v. 43, p. 100969, 2023. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100969.

YIN H, Lu B, Zeng K, Li Y, Ma J. Prevalence and factors associated with dyslipidemia in patients with first hospitalization for major depressive disorder: a large sample cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2024 May 27;24(1):396. doi: 10.1186/s12888-024-05848-3. PMID: 38802840; PMCID: PMC11131298.

ZAJKOWSKA, Z. et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, v. 136, p. 105625, 2022. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105625.

ZALACHORAS, I. et al. Opposite effects of stress on effortful motivation in high and low anxiety are mediated by CRHR1 in the VTA. *Science Advances*, v. 8, n. 12, p. eabj9019, 2022. DOI: 10.1126/sciadv.abj9019.

ZANNAS, A. S.; WEST, A. E. Epigenetics and the regulation of stress vulnerability and resilience. *Neuroscience*, v. 264, p. 157–170, 2014. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.044.

ZHANG, M. et al. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Translational Psychiatry*, v. 11, n. 1, p. 633, 2021. DOI: 10.1038/s41398-021-01890-w.

ZHU, Z. et al. GABAergic neurons in nucleus accumbens are correlated to resilience and vulnerability to chronic stress for major depression. *Oncotarget*, v. 8, n. 22, p. 35933–35945, 2017. DOI: [10.18632/oncotarget.16714](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16714).

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

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 4.172.382

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

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

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

Objetivos Específicos

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

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

UF: SC

Município: CRICIUMA

CEP: 88.806-000

Telefone: (48)3431-2606

E-mail: cetica@unesc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 4.172.382

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

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

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2606

E-mail: cetica@unesc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 4.172.382

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

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

Obs. garantir o anonimato dos participantes da pesquisa.

Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. Ajustar o TCLE, detalhando os procedimentos metodológicos.

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

Detalhar os procedimentos metodológicos.

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2606

E-mail: celica@unesc.net

Continuação do Parecer: 4.172.382

Recomendações:

Ajustar o TCLE, detalhando os procedimentos metodológicos.

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

Detalhar os procedimentos metodológicos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2606

E-mail: cetica@unesc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 4.172.382

CRICIUMA, 24 de Julho de 2020

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

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2606

E-mail: celica@unesc.net

APÊNDICE B – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP



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

Atestado N° 2/2024 - CEP (10.51.04.01.03)

N° 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/UFFS.

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/UFFS

(Assinado digitalmente em 02/09/2024 15:30)
RENATA DOS SANTOS RABELLO BERNARDO
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
ACAD - PF (10.43.03)
Matrícula: 00048983

Visualize o documento original em <https://sipac.uffs.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**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: ZULEIDE MARIA IGNACIO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35443820.2.2001.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Universidade do Extremo Sul Catarinense

DADOS DO PARECER

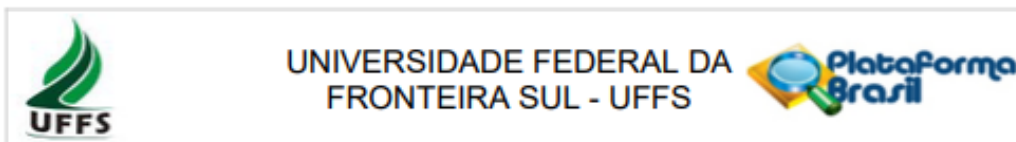
Número do Parecer: 4.298.662

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO – RESUMO

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

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



Continuação do Parecer: 4.298.662

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

COMENTÁRIOS:

Adequado

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – HIPÓTESE:

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

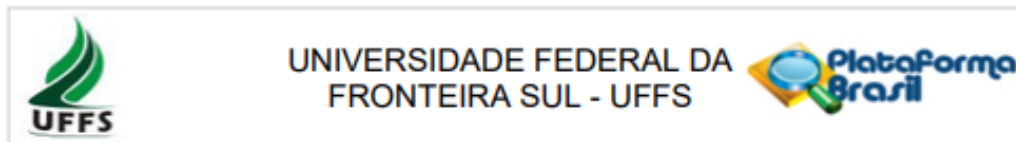
HIPÓTESE – COMENTÁRIOS:

Adequada

TRANSCRIÇÃO – OBJETIVOS:

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

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



Continuação do Parecer: 4.298.662

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

RISCOS – COMENTÁRIOS:

Adequados

TRANSCRIÇÃO – BENEFÍCIOS:

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

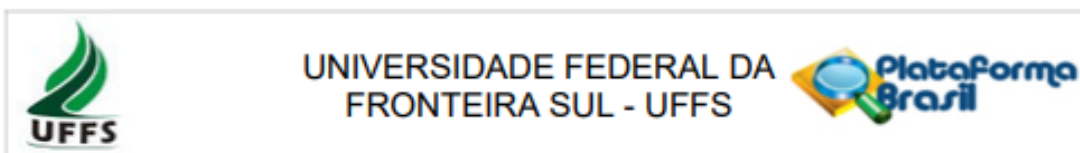
BENEFÍCIOS – COMENTÁRIOS:

Adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – DESENHO:

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



Continuação do Parecer: 4.298.662

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

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA PROPOSTA:

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

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

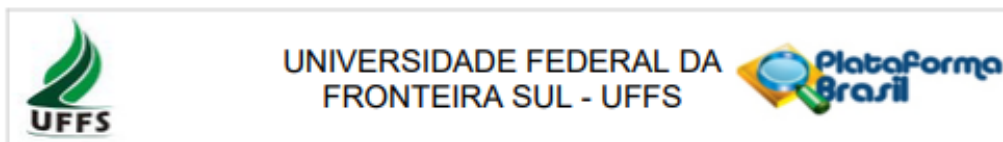
19. Demais casos, serão excluídos do estudo. Instrumentos Os indivíduos da pesquisa serão entrevistados com data pré-agendada em salas disponibilizadas na UNESC e na UFFS. Em alguns casos os pesquisadores poderão ir até a residência do participante, quando o mesmo optar por isso. A amostra de sangue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

DESENHO e METODOLOGIA PROPOSTA – COMENTÁRIOS:

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

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

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



Continuação do Parecer: 4.298.662

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

TRANSCRIÇÃO – CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

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

CRITÉRIO DE INCLUSÃO – COMENTÁRIOS:

Adequado

TRANSCRIÇÃO – CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

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

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO – COMENTÁRIOS:

Adequado

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

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

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS – COMENTÁRIOS:

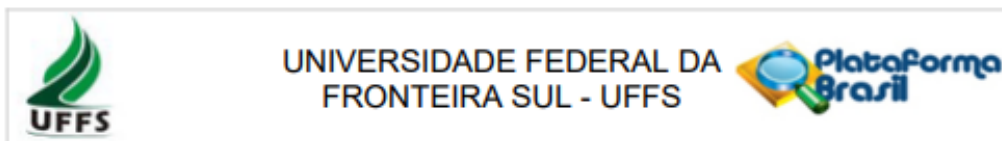
Adequada

TRANSCRIÇÃO – DESFECHOS

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

DESFECHOS – COMENTÁRIOS:

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



Continuação do Parecer: 4.298.662

Adequados

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

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

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO – COMENTÁRIOS:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO:

Adequada

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

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

OBS: O pesquisador salienta que:

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco? Sim

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

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.298.662

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

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

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

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

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

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

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

Recomendações:

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

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

Bairro: Área Rural

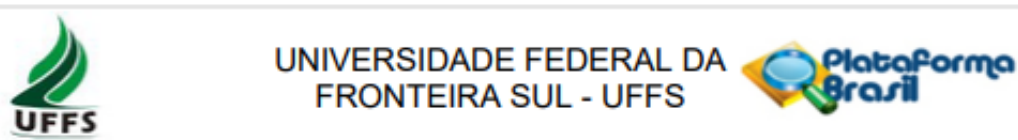
CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

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



Continuação do Parecer: 4.298.662

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

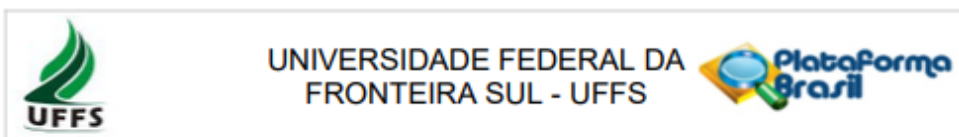
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

METODOLOGIA PROPOSTA:

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

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



Continuação do Parecer: 4.298.662

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

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

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

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

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

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

Em caso de dúvida:

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

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

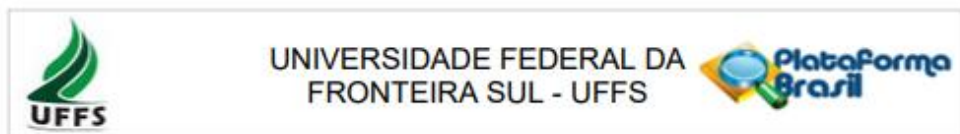
Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Bom trabalho!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

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



Continuação do Parecer: 4.298.662

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1601204.pdf	21/09/2020 15:01:45		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_UFFS.pdf	21/09/2020 13:24:45	ZULEIDE MARIA IGNACIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_COVID.docx	22/07/2020 16:42:28	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Outros	MINI_Plus.pdf	22/07/2020 16:39:13	Gislaine Zilli Réus	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo_3.pdf	22/07/2020 16:34:37	Gislaine Zilli Réus	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 24 de Setembro de 2020

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

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