



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MANUEL ALVES DOS SANTOS JÚNIOR

**INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES NA EXPRESSÃO DE GENES
INFLAMATÓRIOS E RETROVÍRUS ENDÓGENOS NA PLACENTA DE
GESTANTES COM SARS-COV-2: COMPARAÇÃO COM A EXPRESSÃO
SANGUÍNEA EM PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

FORTALEZA

2025

MANUEL ALVES DOS SANTOS JÚNIOR

**INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES NA EXPRESSÃO DE GENES
INFLAMATÓRIOS E RETROVÍRUS ENDÓGENOS NA PLACENTA DE
GESTANTES COM SARS-COV-2: COMPARAÇÃO COM A EXPRESSÃO
SANGUÍNEA EM PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Farmacologia. Área de concentração: Ciências Biológicas II.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Tatiana Barichello.

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S236i Santos Júnior, Manuel Alves dos.

Investigação de alterações na expressão de genes inflamatórios e retrovírus endógenos na placenta de gestantes com SARS-CoV-2: comparação com a expressão sanguínea em pacientes portadores de esquizofrenia / Manuel Alves dos Santos Júnior. – 2025.
160 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

Coorientação: Profa. Dra. Tatiana Barichello.

1. Covid-19. 2. Gestação. 3. Placenta. 4. Transtornos do neurodesenvolvimento. 5. Esquizofrenia. I. Título.

CDD 615.1

MANUEL ALVES DOS SANTOS JÚNIOR

**INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES NA EXPRESSÃO DE GENES
INFLAMATÓRIOS E RETROVÍRUS ENDÓGENOS NA PLACENTA DE
GESTANTES COM SARS-COV-2: COMPARAÇÃO COM A EXPRESSÃO
SANGUÍNEA EM PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Farmacologia.
Área de concentração: Ciências Biológicas II.

Aprovada em: 24/01/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos
Universidade Federal do Ceará (UFC) - Orientadora

Prof. Dr. Marcos Romário Matos de Souza
Stony Brook University

Prof^ª. Dr^ª. Samira da Silva Valvassori
Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

Prof^ª. Dr^ª. Danielle Macêdo Gaspar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. Francisco Eliclécio Rodrigues da Silva
University of Texas, Health Science Center at Houston

Aos meus pais, Manuel e Geralda
(*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

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

Às Professoras Doutoras Silvânia e Danielle, pelas excelentes orientações e ensinamentos ao longo dos anos.

Aos professores participantes da banca examinadora Prof^ª. Dr^ª. Danielle Macêdo, Prof. Dr. Romário Matos, Prof^ª. Dr^ª. Samira Valvassori e Dr. Eliclécio Rodrigues, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos participantes que aceitaram participar da pesquisa e doar seus dados e amostras para contribuir, não só com esse trabalho, mas com a ciência brasileira.

A todos os colegas que fizeram parte dessa pesquisa de algum modo, desde as coletas das entrevistas, seleção e acompanhamento dos participantes, à coleta e processamento das amostras e todo auxílio na realização das análises laboratoriais. Em especial, gostaria de expressar minha gratidão à Letícia Régia, Marylane Viana, Renata Khedi, Joel Porfírio, Carolina Pinho, Natália Fiorenza, Manoela Rebouças, Annyta Frota, Hoanna Castro, Caio Andrade, Camila, Francilene Silva (Fran) por toda ajuda na realização dos experimentos.

Aos meus amigos de pós-graduação Rízzia Cordeiro e Gabriel Aquino. Sem a ajuda deles não teria conseguido chegar até aqui. Sou muito grato por todo suporte e todas as conversas que foram essenciais para manter a saúde mental ao longo desses anos.

Aos colegas da Universidade Regional do Cariri (URCA) que sempre estiveram torcendo e dando suporte nos momentos de escrita. Sou grato pelas conversas e conselhos.

Ao meu pai (*in memoriam*) que trabalhou a vida toda na roça para proporcionar uma vida melhor para os filhos. Sem seu incentivo e suporte eu não teria seguido o caminho dos “estudos”. Serei eternamente grato por toda educação, suporte e amor dado a mim durante seus 85 anos. Este trabalho é dedicado em sua memória, pois em vida esse era um sonho tão mais dele, quanto meu. Espero que sinta orgulho de mim onde quer que esteja.

Às minhas irmãs, Alzimá, Rayana e Rosinha que tanto torceram e acreditaram em mim ao longo da vida.

Aos meus amigos para a vida, Anderson, Cícero, Yuri que sempre estiveram/estão comigo em todas as etapas, dando suporte emocional, torcendo e incentivando. Sou muito grato pela amizade de vocês.

Do lado de cá os muros são altos, verdadeiras muralhas que não deixam sequer meus pensamentos vagarem livremente. Do lado de cá, realidade e fantasia se confundem, se entrelaçam como num tango bem ensaiado. Do lado de cá, não há distinção entre lixo e luxo, útil e inútil, feio e belo, normal e patológico, justo e injusto. Aqui, existe uma única lei: não perder de uma vez o meu 'eu', aquilo que faz com que eu seja o que sou. (Luporini de Faria, D., 2013)

Fragmento da autobiografia intitulada "Do Lado de Cá" de um filósofo diagnosticado com esquizofrenia paranoide.

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental com caráter neurodesenvolvimental. A alta heritabilidade da esquizofrenia indica um papel importante de variações genética na sua etiologia. Diversos genes específicos na placenta estão associados com o risco genômico em desenvolver a esquizofrenia a longo prazo. A ativação imune materna por infecções virais pode provocar um estado hiperinflamatório na placenta e prejudicar o desenvolvimento fetal. O SARS-CoV-2, agente causador da Covid-19, é capaz de induzir liberação de citocinas pró-inflamatórias na circulação da gestante e provocar a reativação de retrovírus endógenos humanos (HERVs). Essas alterações ao repercutirem na interface materno-fetal podem modificar a expressão de genes de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia. No presente estudo investigaram-se alterações na expressão de genes inflamatórios e retrovírus endógenos na placenta de gestantes infectadas com SARS-CoV-2 e comparou-se com a expressão destes genes em pessoas com esquizofrenia. Para a realização deste trabalho, recrutou-se gestantes no último trimestre da gestação, atendidas na emergência da Maternidade Escola Assis Chateaubriand e pacientes portadores de esquizofrenia no Hospital de Saúde Mental Professor José Pinto (HSM). As gestantes foram separadas em dois grupos: grupo Covid-19 negativo (n=9) e o grupo Covid-19 (n=9). Foram coletadas amostras de sangue das gestantes para mensurar os níveis de citocinas e quimiocinas. Após o parto foram coletadas as placentas e, depois, foram dissecadas separando-as em face materna (FM) e face fetal (FF). Analisou-se a expressão dos genes GPER1, RelA, HERV-W1 e HERV-W-env em ambas as faces da placenta. Os pacientes recrutados no HSM foram separados em dois grupos: grupo controle (n=9) e o grupo esquizofrenia (n=12). Foram coletadas amostras de sangue para avaliação de mediadores inflamatórios (IL-6, IL-1 β , IL-4 e IFN- γ), além de quantificar a expressão dos mesmos genes na camada leucoplaquetária. Os resultados mostraram que houve uma suprarregulação dos mediadores inflamatórios no sangue materno. A análise de expressão gênica mostrou que a infecção pelo SARS-CoV-2 aumentou a expressão de GPER1, HERV-W1, HERV-W-env e RelA na FM da placenta em comparação com a FM da placenta do grupo sem infecção por SARS-CoV-2. Destacou-se correlação negativa da HERV-W-env na FM com expressão relativa de GPER1 e positiva com o peso do neonato. A HERV-W-env na FF se correlacionou negativamente com a estatura do neonato. Não houve correlação entre a expressão de genes na FM e a expressão dos mesmos genes na FF da placenta. Houve um aumento de IL-6 e IL-1 β no sangue dos pacientes portadores de esquizofrenia. Os pacientes portadores de esquizofrenia apresentaram menor quantidade de RNAm de GPER1 e uma maior expressão de HERV-W1,

HERV-W-env e RelA, em comparação ao grupo controle. A expressão de GPER1 no grupo esquizofrenia teve correlação positiva com a idade dos pacientes e os níveis de IL-1 β tiveram correlação positiva com a idade de início do transtorno. Por fim, observou-se que a expressão de HERV-W1 no grupo esquizofrenia está correlacionada positivamente com a expressão de HERV-W-env na FM da placenta do grupo Covid-19. A expressão de HERV-W-env no grupo esquizofrenia está correlacionado positivamente com a quantidade de RNAm de HERV-W1 na FF da placenta do grupo Covid-19. Não foram observadas correlações entre a expressão de genes nas pessoas com esquizofrenia e os níveis de citocinas no sangue desses mesmos pacientes. Conclui-se que a convergência dos nossos achados sugere que alterações placentárias durante períodos críticos do desenvolvimento fetal podem representar um mecanismo subjacente à programação de vulnerabilidades neuropsiquiátricas. Nossos dados não apenas identificam genes de risco potenciais, mas também destacam a placenta como um órgão-chave para a compreensão da interface entre infecções gestacionais e transtornos do neurodesenvolvimento, abrindo novas perspectivas para estratégias preventivas e de intervenção precoce na esquizofrenia.

Palavras-chave: Covid-19; gestação; placenta; neurodesenvolvimento; esquizofrenia.

ABSTRACT

Investigation of changes in the expression of inflammatory genes and endogenous retroviruses in the placenta of pregnant women with SARS-CoV-2: comparison with blood expression in patients with schizophrenia

Schizophrenia is a mental disorder with a neurodevelopmental nature. The high heritability of schizophrenia indicates an important role of genetic variations in its etiology. Several placenta-specific genes have been associated with genomic risk for the long-term development of schizophrenia. Maternal immune activation by viral infections can trigger a hyperinflammatory state in the placenta and impair fetal development. SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, can induce the release of pro-inflammatory cytokines into the maternal circulation and triggering the reactivation of human endogenous retroviruses (HERVs). These changes, when affecting the maternal-fetal interface, may alter the expression of risk genes associated with schizophrenia development. In this study, we investigated the expression of inflammatory genes and endogenous retroviruses in the placenta of pregnant women infected with SARS-CoV-2 and compared this expression to that observed in individuals with schizophrenia. For this purpose, pregnant women in the third trimester were recruited from the emergency unit of the Assis Chateaubriand Maternity School Hospital, and individuals diagnosed with schizophrenia were recruited from the Professor José Pinto Mental Health Hospital (HSM). The pregnant women were divided into two groups: COVID-19 negative (n=9) and COVID-19 positive (n=9). Blood samples were collected from the pregnant women to measure cytokine and chemokine levels. After delivery, placentas were collected and dissected into maternal (MF) and fetal (FF) sides. Gene expression of GPER1, RelA, HERV-W1, and HERV-W-env was analyzed in both placental compartments. The patients recruited from HSM were divided into two groups: control (n=9) and schizophrenia (n=12). Blood samples were collected to evaluate inflammatory mediators (IL-6, IL-1 β , IL-4, and IFN- γ), and the expression of the same genes was quantified in the buffy coat. The results showed upregulation of inflammatory mediators in maternal blood. Gene expression analysis revealed that SARS-CoV-2 infection increased the expression of GPER1, HERV-W1, HERV-W-env, and RelA in the maternal side of the placenta compared to the uninfected group. Notably, HERV-W-env expression in the MF showed a negative correlation with GPER1 expression and a positive correlation with neonatal weight. HERV-W-env expression in the FF correlated negatively with neonatal length. No correlations

were found between gene expression in the MF and the same genes in the FF. In individuals with schizophrenia, there was an increase in IL-6 and IL-1 β levels. These individuals also showed lower GPER1 mRNA levels and higher expression of HERV-W1, HERV-W-env, and RelA compared to controls. GPER1 expression in the schizophrenia group was positively correlated with age, and IL-1 β levels were positively correlated with age of onset. Lastly, HERV-W1 expression in the schizophrenia group was positively correlated with HERV-W-env expression in the MF of COVID-19 placentas. HERV-W-env expression in schizophrenia was also positively correlated with HERV-W1 mRNA levels in the FF of COVID-19 placentas. No correlations were found between gene expression and cytokine levels in the blood of individuals with schizophrenia. In conclusion, the convergence of our findings suggests that placental alterations during critical periods of fetal development may represent an underlying mechanism in the programming of neuropsychiatric vulnerabilities. Our data not only identify potential risk genes but also highlight the placenta as a key organ for understanding the interface between gestational infections and neurodevelopmental disorders, opening new perspectives for preventive and early intervention strategies in schizophrenia.

Keywords: Covid-19; pregnancy; placenta; neurodevelopment; schizophrenia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Entrada do SARS-CoV-2 na célula e a ativação imunológica	30
Figura 2 – Localização de GPER por regiões cerebrais e sua relação com transtornos mentais, doenças neurodegenerativas e outras doenças	38
Figura 3 – Diagrama esquemático das vias de resposta imunológica mediada por HERVs	46
Figura 4 – Esquema gráfico sobre a condução do estudo, separação dos grupos e análises realizadas	59
Figura 5 – Características das diferentes superfícies da placenta	63
Figura 6 – Resumo gráficos dos principais resultados de expressão gênica e mediadores inflamatórios	95

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Expressão de RNAm de GPER1 em diferentes faces das placentas de gestantes com ou sem Covid-19.....	76
Gráfico 2 – Expressão de RNAm de HERV-W1 em diferentes faces da placenta de gestantes com ou sem Covid-19.....	77
Gráfico 3 – Expressão de RNAm de HERV-W-env em diferentes faces da placenta de gestantes com ou sem Covid-19.....	78
Gráfico 4 – Expressão de RNAm de RelA em diferentes faces da placenta de gestantes com ou sem Covid-19.....	79
Gráfico 5 – Níveis séricos de citocinas nos grupos esquizofrenia e controle.....	86
Gráfico 6 – Expressão de RNAm de GPER1 em células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia.....	87
Gráfico 7 – Expressão de RNAm de HERV-W1 em células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia.....	88
Gráfico 8 – Expressão de RNAm de HERV-W-env em células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia.....	89
Gráfico 9 – Expressão relativa de RNAm de RelA nas células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia.....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sequência de nucleotídeos dos <i>primers</i> utilizados na reação em cadeia da polimerase quantitativa.....	68
Tabela 2 – Características gestacionais das participantes e avaliação clínica dos recém-nascido.....	72
Tabela 3 – Análise sorológica e características desenvolvimentais no recém-nascido de gestantes que tiveram ou não Covid-19.....	74
Tabela 4 – Proteômica de citocinas reguladas positivamente no sangue materno infectado por SARS-CoV-2	75
Tabela 5 – Correlações entre os dados clínicos das gestantes e desenvolvimentais dos recém-nascidos com a expressão gênica na face materna da placenta do grupo Covid-19	80
Tabela 6 – Correlações entre os dados clínicos das gestantes e desenvolvimentais dos recém-nascidos com a expressão gênica na face fetal da placenta do grupo Covid-19	81
Tabela 7 – Correlações entre os genes expressos na face materna de placentas de gestantes infectadas por SARS-CoV-2	82
Tabela 8 – Correlações entre a quantidade de genes expressos na face materna e na face fetal de placentas de gestantes infectadas por SARS-CoV-2	83
Tabela 9 – Características sociais e clínicas das pessoas com ou sem esquizofrenia.....	84
Tabela 10 – Correlações entre a idade e o início do transtorno de esquizofrenia com a expressão gênica e as citocinas nas pessoas com esquizofrenia.....	91
Tabela 11 – Correlações entre os níveis de citocinas séricas e a expressão gênica nas pessoas com esquizofrenia.....	92
Tabela 12 – Correlações entre a expressão de genes nas pessoas com esquizofrenia e os mesmos genes na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid-19.....	93

Tabela 13 – Correlações entre a expressão de genes nas pessoas com esquizofrenia e os mesmos genes na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid- 19	94
---	----

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
κ	Kappa
%	Porcentagem
\pm	Sinal de mais ou menos
TM	Marca comercial (do inglês, <i>Trade Mark</i>)
\leq	Sinal de menor ou igual
©	Copyright
®	Marca Registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1.	Esquizofrenia e as hipóteses neurodesenvolvimental e neuroinflamatória.....	22
2.1.1.	<i>Fisiopatologia da esquizofrenia.....</i>	22
2.1.2.	<i>A relação entre fatores genéticos e imunológicos na esquizofrenia.....</i>	23
2.1.3.	<i>O papel das citocinas e das quimiocinas na neuroinflamação em pacientes com esquizofrenia.....</i>	24
2.2.	Alterações inflamatórias, imunológicas e suas consequências no neurodesenvolvimento.....	26
2.3.	O SARS-CoV-2 como agente etiológico da Covid-19.....	28
2.4	Consequências da Covid-19 na gestação.....	30
2.4.1.	<i>Mudanças placentárias e transmissão vertical.....</i>	32
2.5.	O Fator Nuclear Kappa B como centro da regulação imunológica.....	34
2.5.1.	<i>Associação entre o NF-κB e o RelA.....</i>	35
2.6.	Eixo estrogênico no desenvolvimento placentário e sua implicação na esquizofrenia.....	37
2.6.1.	<i>O estrogênio e seus receptores.....</i>	37
2.6.2.	<i>Função do GPER em processos imunológicos e inflamatórios.....</i>	39
2.6.3.	<i>Receptores de estrogênio no desenvolvimento da placenta.....</i>	42
2.6.4.	<i>O papel do estrogênio na esquizofrenia.....</i>	43
2.7.	Retrovírus endógenos humanos.....	44
2.7.1.	<i>O papel biológico dos Retrovírus Endógenos Humanos.....</i>	44
2.7.2.	<i>A associação entre os Retrovírus Endógenos Humanos e os transtornos psiquiátricos.....</i>	47
2.8.	Impactos da infecção por SARS-CoV-2 em processos inflamatórios e no desencadeamento da esquizofrenia.....	48
2.8.1.	<i>Hipóteses sobre a contribuição inflamatória da Covid-19 para transtornos neuropsiquiátricos.....</i>	48
2.8.2.	<i>Paralelos entre os efeitos maternos contra a infecção e à esquizofrenia.....</i>	51
3.	RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	55
4.	OBJETIVOS.....	57

4.1	Objetivo geral.....	57
4.2	Objetivos secundários.....	57
5.	MATERIAL E MÉTODOS.....	58
5.1.	Tipo de estudo.....	58
5.2.	Condução do estudo.....	58
5.3.	CrITÉRIOS de inclusão e exclusão.....	59
5.3.1.	<i>Participantes gestantes</i>	59
5.3.2.	<i>Participantes com ou sem esquizofrenia</i>	60
5.4.	Coleta de dados.....	61
5.4.1.	<i>Participantes gestantes</i>	61
5.4.2.	<i>Pessoas com ou sem esquizofrenia</i>	62
5.5.	Coleta e preparação das amostras biológicas.....	62
5.5.1.	<i>Dissecação da placenta</i>	62
5.5.2.	<i>Separação da camada leucoplaquetária</i>	64
5.5.3.	<i>Quantificação de marcadores inflamatÓrios</i>	64
5.5.3.1	<i>Citocinas no sangue materno com ou sem Covid-19</i>	64
5.5.3.2	<i>Citocinas no soro de pessoas com ou sem esquizofrenia</i>	65
5.6.	Expressão relativa dos genes.....	65
5.6.1.	<i>Extração do ácido ribonucleico total</i>	65
5.6.2.	<i>SÍntese do ácido desoxirribonucleico complementar</i>	66
5.6.3.	<i>Reação em cadeia da polimerase em tempo real</i>	67
5.7.	Aspectos éticos e legais da pesquisa.....	68
5.7.1.	<i>Aspectos éticos relacionados as participantes gestantes</i>	68
5.7.2.	<i>Aspectos éticos relacionados as pessoas com ou sem esquizofrenia</i>	69
5.8.	Análise estatística.....	69
6.	RESULTADOS	71
6.1.	Resultados relacionados as participantes gestantes com ou sem Covid-19.....	71
6.1.1.	<i>Características sociais e gestacionais das participantes</i>	71
6.1.2.	<i>Características clÍnicas e desenvolvimentais dos recém-nascidos</i>	72
6.1.3.	<i>Citocinas e quimiocinas no sangue materno das gestantes</i>	74
6.1.4.	<i>Expressão de GPER1 em diferentes faces das placentas das gestantes</i>	75
6.1.5.	<i>Expressão de HERV-W1 em diferentes faces das placentas das gestantes</i>	76
6.1.6.	<i>Expressão de HERV-W-env em diferentes faces das placentas das gestantes</i>	77

6.1.7. <i>Expressão de RelA em diferentes faces das placentas das gestantes</i>	78
6.1.8. <i>Correlações com dados sociais, clínicos e obstétricos das gestantes e seus recém-nascidos</i>	79
6.2. Resultados relacionados as pessoas com ou sem esquizofrenia.....	83
6.2.1. <i>Características sociais e clínicas das pessoas com ou sem esquizofrenia</i>	83
6.2.2. <i>Níveis de citocinas no soro de pessoas com esquizofrenia</i>	85
6.2.3. <i>Expressão de GPER1 na camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia</i>	86
6.2.4. <i>Expressão de HERV-W1 nas células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia</i>	87
6.2.5. <i>Expressão de HERV-W-env nas células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia</i>	88
6.2.6. <i>Expressão de RelA nas células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia</i>	89
6.2.7. <i>Correlações com achados clínicos das pessoas com esquizofrenia</i>	90
6.2.8. <i>Correlações entre a expressão gênica placentária de gestantes infectadas com SARS-CoV-2 e a expressão gênica e marcadores inflamatórios nas pessoas com esquizofrenia</i>	93
7. DISCUSSÃO.....	96
8. CONCLUSÃO.....	106
REFERÊNCIAS	108
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	134
APÊNDICE B – FICHA DE RECRUTAMENTO.....	135
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DAS PARTICIPANTES GESTANTES.....	140
APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DAS PESSOAS COM OU SEM ESQUIZOFRENIA.....	143
APÊNDICE E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DOS PARTICIPANTES DO HOSPITAL MENTAL.....	144
ANEXO A – ESCALA DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA.....	146
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	155

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo que afeta aproximadamente 24 milhões de pessoas ao redor do mundo, com maior incidência em indivíduos do sexo masculino em comparação ao sexo feminino (Solmi et al., 2023). Embora o início da doença geralmente ocorra no final da adolescência ou início da idade adulta, as trajetórias de risco começam precocemente na vida, em conformidade com as origens neurodesenvolvimentais do transtorno (Birnbaum; Weinberger, 2017). A heritabilidade desse transtorno tem uma estimativa entre 50 e 80% (Hilker et al., 2018) e vários estudos têm identificado centenas de genes associados com essa desordem permitindo gerar uma métrica sobre seu risco genômico (Purcell et al., 2009; Trubetskoy et al., 2022; Wray; Goddard; Visscher, 2007).

Tendo como base a origem neurodesenvolvimental da esquizofrenia (Weinberger; Levitt, 2011), o estudo de alterações no ambiente intrauterino se apresenta como um ponto importante para investigar a etiologia do transtorno. O ambiente intrauterino é muito importante para o desenvolvimento fetal saudável e a placenta tem papel crucial na manutenção adequada desse ambiente.

A gravidez é um fenômeno biológico complexo e fascinante, sustentado por uma série de processos interdependentes que garantem o desenvolvimento saudável do feto e a manutenção do equilíbrio fisiológico materno. No cerne desse processo, encontram-se mecanismos moleculares complexos, que incluem fatores hormonais, elementos genômicos e dinâmicas imunológicas cuidadosamente ajustadas (Wang; Han; Zhu, 2024).

Dentre os hormônios que regulam a gravidez e o ambiente intrauterino, o estrogênio desempenha um papel essencial, não apenas promovendo a adaptação do organismo materno, mas também regulando a biologia placentária e assegurando a imunotolerância ao feto (Berkane; Ansaldi; Pluchino, 2022). Muitas funções do estrogênio são reguladas pelo seu receptor acoplado à proteína G (GPER), tais como, funções neuroendócrinas, nas células imunológicas e imunidade, regulação endócrina e metabólica, vascular, miocárdica, função renal, assim como o desenvolvimento e funções reprodutivas (Prossnitz; Barton, 2014).

A placenta é o primeiro órgão formado nos mamíferos e está criticamente envolvida nos primeiros estágios do desenvolvimento humano, estabelecendo uma interface materno-embrionária/fetal que supre as necessidades bioenergéticas do conceito. Além de proporcionar nutrientes e o aporte de oxigênio, a placenta descarta produtos do metabolismo do embrião/feto, prevenindo respostas imunológicas potencialmente graves e protegendo o embrião/feto de infecções (Maltepe; Fisher, 2015). Condições que alterem essas funções essenciais para o

desenvolvimento cerebral estão associadas com um aumento no risco de desenvolver transtornos neuropsiquiátricos, como a esquizofrenia (Davies et al., 2020; Kratimenos; Penn, 2019).

Um tema bastante recorrente no estudo da biologia placentária são os retrovírus endógenos humanos (HERVs). Os HERVs são elementos genômicos de infecções retrovirais ancestrais que foi passando entre as gerações e se integrando ao DNA humano. A maioria das pesquisas nessa área tem focado nas proteínas derivadas desses HERVs, como as sincitinas, que têm sido repetidamente recrutadas para promover fusão célula-célula e modulação imunológica na placenta (Chuong, 2018).

Os HERVs estão associados a doenças neurodegenerativas como esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica. Esses retrovírus também têm um papel na exacerbação da resposta inflamatória que acontece nessas doenças (KO; CHA, 2021; PERRON et al., 2001). Estudos demonstraram que há uma maior expressão de HERVs em indivíduos com esquizofrenia e transtorno bipolar e que essa suprarregulação acarretava um maior nível de citocinas pró-inflamatórias nesses pacientes (Rangel et al., 2024a; Tamouza et al., 2021). Diversas infecções virais exógenas podem provocar a reativação desses retrovírus endógenos, tais como: HIV, HTLV-1, Citomegalovírus, dentre outros. Esse processo de transativação de HERVs por vírus exógenos é um fenômeno que é importante entender mais profundamente (Evans; Saraph; Tokuyama, 2024; Rangel et al., 2022).

Nos últimos anos, o mundo enfrentou uma pandemia da Covid-19 causada pelo SARS-CoV-2 com profundo impacto mundial, causando dezenas de milhões de mortes, sobrecarregando sistemas de saúde e perturbando o bem-estar social e econômico (Mathieu et al., 2024). A quantidade de estudos sobre o SARS-CoV-2 aumentou significativamente nos últimos anos. A maior preocupação no início da pandemia era com a síndrome respiratória aguda, mas logo surgiram evidências de sintomas psiquiátricos e neuropsiquiátricos associados com casos graves da infecção, como distúrbios do humor, desordens psicóticas, ansiedade e prejuízo cognitivo (Mathieu et al., 2024; Rogers et al., 2020). Recentemente, revisões de literatura e estudos de meta-análise demonstraram que alguns sintomas neuropsiquiátricos persistiam mesmo após a doença, até mesmo a longo prazo (Badenoch et al., 2022; Zeng et al., 2023).

A ativação imunológica materna pode aumentar o risco de desenvolver esquizofrenia, inclusive no contexto da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 (Lins, 2021). Gestantes infectadas tem um maior nível de citocina inflamatória IL-6 comparada com mulheres não grávidas infectadas pelo SARS-CoV-2. Além disso, uma inflamação placentária

pode causar mortalidade fetal através da liberação de citocinas inflamatórias no sangue fetal, resultando em falência múltipla de órgãos no concepto (Redline, 2004; Yin et al., 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 pode provocar a ativação de HERVs, um estudo recente demonstrou que a infecção por SARS-CoV-2 é capaz de aumentar HERVs em células mononucleares de sangue periférico e em células pulmonares de macacos e camundongos infectados pelo vírus. (Guo; Zhao; You, 2024).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar como a infecção por SARS-CoV-2 em gestantes pode alterar o ambiente intrauterino, modificando a expressão de genes relacionados à via do estrogênio, aos retrovírus endógenos humanos e à resposta inflamatória na placenta. Além disso, buscou-se analisar se há uma correlação entre as alterações genéticas placentárias e as observadas em pacientes adultos com esquizofrenia. Ressalta-se a importância de compreender melhor as interações que regulam a interface materno-fetal e como essas dinâmicas, durante o neurodesenvolvimento, podem ter implicações de longo prazo, incluindo associações com transtornos mentais, como a esquizofrenia. Em resumo, este estudo avaliou se alterações na via do estrogênio, nos HERVs e na resposta inflamatória, induzidas pela infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação, podem constituir um fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Esquizofrenia e as hipóteses neurodesenvolvimental e neuroinflamatória

2.1.1. Fisiopatologia da esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico grave, que compromete o funcionamento cerebral, afetando aproximadamente 0,29% a 1% da população mundial (Solmi et al., 2023). No grupo etário de indivíduos entre 15 e 24 anos, constitui o terceiro transtorno da mente mais prevalente, ficando atrás apenas da ansiedade e depressão (Solmi et al., 2023). Indivíduos com esquizofrenia geralmente apresentam os chamados sintomas positivos, que incluem delírios, alucinações e fala desorganizada; além de sintomas negativos, como diminuição da expressão emocional, falta de motivação e isolamento social. Estes últimos, em particular, são mais difíceis de controlar com intervenções medicamentosas (Marder; Umbricht, 2023).

Além disso, observa-se uma alta prevalência de déficits neurocognitivos significativos entre esses pacientes, abrangendo áreas cerebrais relacionadas com a memória, a resolução de problemas e a velocidade de processamento das informações cotidianas (Dickson et al., 2020; Holm et al., 2021). Essa combinação de sintomas psiquiátricos e cognitivos contribui para a redução do desempenho acadêmico e profissional, além de impactar negativamente a qualidade de vida desses indivíduos (Holm et al., 2021).

A esquizofrenia emerge de processos patogênicos complexos resultantes da interação entre fatores genéticos e ambientais que impactam o cérebro em períodos críticos do neurodesenvolvimento (Schmitt; Falkai; Papiol, 2023). Os sintomas geralmente surgem entre a adolescência e o início da fase adulta, com a maior parte dos casos sendo diagnosticada em indivíduos com idades entre 15 e 25 anos, com os homens tendendo a manifestar os primeiros sintomas mais cedo do que as mulheres (Fitrikasari et al., 2023). Em aproximadamente 20% dos portadores de esquizofrenia, a patologia tem início entre os 40 e os 60 anos, e é raro que o transtorno se inicie na infância ou em adultos com mais de 60 anos (Shrestha *et al.*, 2024).

O diagnóstico de esquizofrenia ainda se baseia na manifestação de sintomas clínicos, uma vez que não existem biomarcadores validados para uso clínico. Por essa razão, o diagnóstico não segue princípios mecanísticos, os tratamentos não levam à cura e cerca de 30% dos pacientes permanecem resistentes às terapias disponíveis (Correll; Howes, 2021). Alguns estudos sugerem que a esquizofrenia é um transtorno associado ao neurodesenvolvimento, cujos

processos patológicos se iniciam já no estágio intrauterino, com progressiva evolução para uma condição neurodegenerativa (Howes; Onwordi, 2023; Schimmel et al., 2021).

Em relação às considerações morfológicas, estudos com cérebros *post-mortem* têm identificado padrões específicos em pacientes com esquizofrenia crônica (Howes; Onwordi, 2023). Entre os achados macroscópicos, destacam-se o aumento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, a redução do volume cerebral, a diminuição da massa cinzenta envolvendo o córtex, especialmente na região pré-frontal, além de alterações na massa cinzenta na região subcortical, com redução do volume do hipocampo e do tálamo (Harrison, 2000; Howes; Onwordi, 2023).

A nível microscópico, observa-se a redução na densidade de células neuronais e gliais no córtex pré-frontal, além de uma diminuição no tamanho dos neurônios piramidais, no número de interneurônios de parvalbumina e na densidade de axônios e de prolongamentos dendríticos, fatores que contribuem para problemas sinápticos e dificuldades na plasticidade neuronal (Glantz; Austin; Lewis, 2000; Lewis et al., 2003; Uranova; Vikhreva; Rakhmanova, 2023).

No hipocampo, os achados em pacientes com esquizofrenia incluem um desarranjo neuronal significativo, com redução no número de neurônios e interneurônios, além de uma diminuição na expressão gênica e proteica de somatostatina positiva (Heckers; Konradi, 2015; Perez-Rando et al., 2023; Sun et al., 2023). No tálamo, também foi observada a redução do número de neurônios e interneurônios de parvalbumina. Estudos de imagem cerebral *in vivo* confirmaram os achados estruturais observados de cérebros *post-mortem* (Dorph-Petersen; Lewis, 2017; Wang; Han; Zhu, 2024). Esses estudos permitiram, ainda, o acompanhamento dos pacientes ao longo dos diferentes estágios da doença, possibilitando a análise da progressão da patologia no cérebro.

2.1.2. A relação entre fatores genéticos e imunológicos na esquizofrenia

Em relação aos fatores genéticos, estudos identificaram a associação de mais de cem genes com o risco de desenvolvimento da esquizofrenia, destacando a complexidade e a variabilidade genética envolvida no transtorno (Sullivan; Yao; Hjerling-Leffler, 2024). O risco de transmissão hereditária da esquizofrenia está aproximadamente entre 10% e 13% em indivíduos com parentes de primeiro grau afetados. Além disso, o ambiente em que o indivíduo está inserido desempenha um papel relevante na manifestação do transtorno (Kawikova et al., 2024).

Fatores perinatais (período que abrange desde a 22ª semana completa de gestação até o 7º dia de vida do neonato), como a hipóxia fetal e a influência de respostas imunológicas às infecções, têm sido implicados no aumento do risco para a esquizofrenia. Esses fatores podem contribuir para processos neuroinflamatórios durante o neurodesenvolvimento do feto, amplificando a predisposição genética ao transtorno, caso o indivíduo possua uma suscetibilidade genética (Chaves et al., 2024; Messina et al., 2023).

Por ser um transtorno de definição complexa, a esquizofrenia pode estar associada tanto a fatores genéticos, quanto imunológicos, além de outros fatores contribuintes (Maes et al., 2021). A relação entre o sistema imunológico e a incidência e progressão de doenças psiquiátricas tem se tornado um tópico de crescente importância na psiquiatria (Ball; Darby, 2022). Por essa razão, alguns estudos têm se concentrado na investigação entre genes imunomoduladores e o início e a progressão da esquizofrenia (Juckel; Freund, 2023; Shen et al., 2023).

Wu e colaboradores (2024) realizaram um estudo em que dividiram amostras de pacientes com esquizofrenia em subgrupos de alta e baixa imunidade. O estudo identificou 112 genes, cujos níveis de expressão variaram significativamente entre os subgrupos (Wu et al., 2024). Dentre esses, 24 genes apresentaram potenciais associações com a resposta imunológica na esquizofrenia. Entre eles, onze genes centrais - IFITM1, GBP1, BST2, IFITM3, GBP2, CD44, FCER1G, HLA-DRA, FCGR2A, IFI16 e FCGR3B - foram identificados, todos envolvidos com as vias de resposta aos interferons gama e beta, além de ligação de IgG a um dos seus receptores de superfície celular (Wu et al., 2024).

Neste estudo, também foram descobertos dois genes centrais, envolvidos em diversos processos imunológicos – IFITM1 e o IFITM3. Seus transcritos, juntamente com os da SERPINA3, foram associados a diversas alterações ligadas ao córtex pré-frontal, região de fundamental importância para a compreensão da esquizofrenia (Wu et al., 2024).

2.1.3. O papel das citocinas e das quimiocinas na neuroinflamação em pacientes com esquizofrenia

Uma das descobertas mais significantes na fisiopatologia da esquizofrenia foi a identificação de processos inflamatórios nos pacientes. Teorias relativas à resposta imunológica na etiologia da esquizofrenia têm se popularizado cada vez mais dentro da comunidade científica, o que implica que a inflamação e a autoimunidade desempenham um papel importante na patogênese desse transtorno em alguns indivíduos (Mawey et al., 2021). Além

disso, estudos genéticos têm repetidamente estabelecido associações entre a esquizofrenia e parâmetros imunológicos específicos, sugerindo que pessoas geneticamente suscetíveis são mais propensas a desenvolver esquizofrenia como resultado da influência da resposta imune e da inflamação no cérebro (Morrens et al., 2022).

Níveis elevados de citocinas e marcadores de inflamação têm sido encontrados em pessoas com esquizofrenia; além disso anomalias na barreira hematoencefálica, juntamente com sintomas de inflamação do sistema nervoso central também têm sido observadas (Jeppesen et al., 2022).

Tanto as citocinas quanto as quimiocinas são proteínas que regulam integralmente a proliferação e a ativação de células do sistema imunológico. A desregulação de citocinas e quimiocinas está associada a diversas doenças, incluindo a esquizofrenia (Kumari et al., 2024). Muitos estudos que compararam o tecido do córtex pré-frontal de pessoas com esquizofrenia com o de pessoas saudáveis encontraram aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias, proteínas de fase aguda (IL-6, IL-1 β , TNF- α , SERPINA3) e receptores de citocinas nos pacientes com esquizofrenia (Lanz et al., 2019; Mittli, 2023; Volk et al., 2015; Zhu et al., 2023). A IL-6, o TNF- α e a linfotóxina- α (pertencente à família do TNF) demonstraram apresentar níveis elevados nessa região específica do cérebro (Murphy; Walker; Weickert, 2021).

Na avaliação de citocinas que atuam para reduzir os efeitos da resposta inflamatória, foi observada uma diminuição nos níveis do transcrito e da proteína IL-10, que tem atividade anti-inflamatória, no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia (Li; Yao; Yang, 2024). Assim, indivíduos que geralmente apresentam padrões de citocinas indicativos de um estado de alta neuroinflamação tendem a apresentar piores sintomas psicóticos, maiores problemas cognitivos, redução da fluência verbal, maior astrogliose e uma significativa perda do volume de massa cinzenta (Hartmann et al., 2024; Patlola; Donohoe; McKernan, 2023).

As quimiocinas também desempenham um papel fundamental em muitas doenças neuroinflamatórias, incluindo a esquizofrenia. Fatores genéticos e ambientais, como infecções, podem ser determinantes na desregulação dos níveis de quimiocinas no sangue e no cérebro de pacientes com esquizofrenia (Ermakov et al., 2023). Evidências sugerem um aumento nas taxas de CCL4, CCL2, CCL11 e CXCL8 (IL-8) em pacientes com esse transtorno (Çakici et al., 2020; Frydecka et al., 2018; Pillinger et al., 2019; Yan et al., 2024).

A CCL2 é uma quimiocina altamente eficaz na atração de macrófagos e monócitos, e sua expressão é modulada positivamente por citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-4, TNF- α e IFN- γ (Bianconi et al., 2018; Zihang et al., 2023). A CCL4, por sua vez, induz a adesão e a migração de linfócitos, além de ativar a produção de espécies reativas de oxigênio, o que

contribui para o estresse oxidativo no cérebro de pacientes com esquizofrenia. A CXCL8, historicamente conhecida como IL-8, se liga aos receptores CXCR1 e CXCR2, promovendo quimiotaxia e ativação dos neutrófilos. Seu aumento no líquido cefalorraquidiano está associado à quimiotaxia de células do sistema imunológico no parênquima cerebral (Ermakov et al., 2021). A CCL11 (ou eotaxina-1) é comumente associada a prejuízos cognitivos e déficits no processamento da memória; no entanto, em pessoas com esquizofrenia, também está relacionada a distúrbios formais do pensamento (Ivanovska et al., 2020).

Assim, com a influência das citocinas e das quimiocinas, a infiltração de células do sistema imunológico no tecido cerebral se torna um aspecto relevante. Em particular, macrófagos CD163+ têm sido detectados no parênquima cerebral de grupos de pacientes com esquizofrenia que apresentam inflamação severa (Cai et al., 2020). O CD163 é um receptor endocítico abundante para vários ligantes, sendo quantitativamente importante o complexo haptoglobina-hemoglobina. O microambiente da inflamação e da tumorigênese é particularmente rico em macrófagos CD163+ (Skytthe; Graversen; Moestrup, 2020). Um aumento na densidade de células T CD3+ e B CD20+ também foi observado nos cérebros de muitos indivíduos com esquizofrenia (Bogerts et al., 2017; Schlaaff et al., 2020). Dessa forma, é possível sugerir que a neuroinflamação, a disfunção neurovascular, o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e a desregulação dos níveis de citocinas e quimiocinas estão fortemente associados à patologia da esquizofrenia (Ermakov et al., 2023; Hartmann et al., 2024; Sakharov; Golygina, 2024).

2.2. Alterações inflamatórias, imunológicas e suas consequências no neurodesenvolvimento

Diversos estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que a ativação imunológica materna (AIM) durante a gravidez, particularmente em decorrência de infecções por patógenos, pode ter efeitos adversos significativos. Tais efeitos incluem o aumento nos níveis de citocinas e quimiocinas, os quais podem impactar negativamente o desenvolvimento fetal, potencialmente resultando em perfis imunológicos anormais no neonato e em doenças associadas ao neurodesenvolvimento (Han et al., 2021; Shimizu et al., 2023; Spann et al., 2024).

Recentemente, uma pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 causou graves consequências para a população mundial. Embora os casos confirmados de Covid-19 em pessoas grávidas continuem ocorrendo, os efeitos na saúde das crianças, especialmente no que

se refere ao sistema imunológico e ao desenvolvimento do sistema nervoso, permanecem amplamente desconhecidos (Ayed et al., 2022; Ayesa-Arriola et al., 2023). Um dos resultados clínicos mais frequentemente relatados na literatura é que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode gerar níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias na circulação dos indivíduos infectados (Cron; Goyal; Chatham, 2023; Li et al., 2024). Esse aumento, associado à hiperativação da resposta imunológica celular, pode ter um impacto negativo tanto na saúde das gestantes, quanto no desenvolvimento fetal. Isso ocorre porque certas citocinas e quimiocinas podem atravessar a placenta e causar efeitos deletérios no feto ou no ambiente placentário (Shook et al., 2022).

Kim e colaboradores (2025) relataram, em um estudo de coorte, um aumento nos níveis de GM-CSF e de IL-22 em recém-nascidos, sugerindo uma possível estratégia materno-fetal contra a infecção pelo SARS-CoV-2. O mesmo estudo relatou, ainda, baixos níveis de marcadores inflamatórios, como os da família da IL-1, nos neonatos de mães com Covid-19 (Kim et al., 2025). Em contrapartida, estudos como o de Gee et al., (2021) indicam que os níveis elevados de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, em neonatos, parecem estar mais relacionados ao estado de infecção ativa pelo SARS-CoV-2 na mãe, enquanto aqueles cujas mães já passaram pela fase de recuperação da infecção apresentam níveis mais baixos desses marcadores inflamatórios.

Determinados níveis de citocinas e mediadores pró-inflamatórios estão associados à proteção contra a progressão de doenças relacionadas ao neurodesenvolvimento em recém-nascidos expostos ao SARS-CoV-2 durante a gestação. Esses estudos indicam que níveis elevados de IL-22 têm uma capacidade protetora, já que essa citocina pode atravessar a barreira hematoencefálica, ativar as células da glia e promover a autorrenovação de células-tronco neurais. Esses achados ressaltam a importância e a complexidade dos efeitos do estado imunológico da gestante no processo de neurodesenvolvimento do neonato durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (Kim et al., 2022; Kim et al., 2024).

Por outro lado, estudos indicam que a exposição do feto a um ambiente altamente inflamatório, como pode ocorrer durante a infecção pelo SARS-CoV-2, pode prejudicar o seu desenvolvimento, com foco principal no sistema nervoso (Edlow et al., 2022; Falahi; Abdoli; Kenarkoohi, 2023). Esse impacto pode ser particularmente significativo após a ativação do sistema imunológico materno, placentário e fetal, além da ativação do sistema imunológico cerebral do feto (neuroinflamação) (Falahi; Abdoli; Kenarkoohi, 2023; Shook et al., 2022). Apesar das baixas taxas de transmissão vertical do SARS-CoV-2, a AIM e a subsequente inflamação são os principais fatores que podem afetar o desenvolvimento do sistema nervoso fetal (Wang et al., 2022).

2.3. O SARS-CoV-2 como agente etiológico da Covid-19

Os Coronavírus (CoV), membros da subfamília *Orthocoronavirinae*, são vírus de RNA de fita simples positiva (+ssRNA), envelopados e encontrados predominantemente em espécies aviárias e em mamíferos (Naik et al., 2023). O envelope contém uma glicoproteína, chamada espícula, responsável pela aparência característica do vírus, que remete a uma coroa. Os CoVs possuem os maiores genomas de RNA entre os vírus deste tipo, com um comprimento que varia entre 27 e 32 kb (Rabaan et al., 2020). Além disso, esses vírus codificam quatro proteínas estruturais principais: a proteína de membrana (M), a do envelope (E), a *spike* (S) e a do nucleocapsídeo (N) (Rabaan et al., 2020).

A classificação dos CoVs é baseada na divisão em quatro subgrupos principais: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus* (Ali et al., 2023). Os CoVs com capacidade de infectar seres humanos (hCoV) estão inseridos nos subgrupos dos *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus* (Zhu et al., 2020). Desde o primeiro registro em 1965, mais de 30 espécies diferentes de hCoVs foram identificadas (Naik et al., 2023). Essas cepas, geralmente, apresentam baixa patogenicidade e são responsáveis por infecções respiratórias leves, representando entre 15 e 30% dos casos de resfriados comuns (Algaissi et al., 2020; Naqvi et al., 2020). Todavia, duas cepas, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), originário de Hong Kong (Cai et al., 2020), e o *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), proveniente do Oriente Médio, destacaram-se como as principais agentes de infecções graves, responsáveis por grandes epidemias de hCoV no século XXI (Zhou et al., 2021).

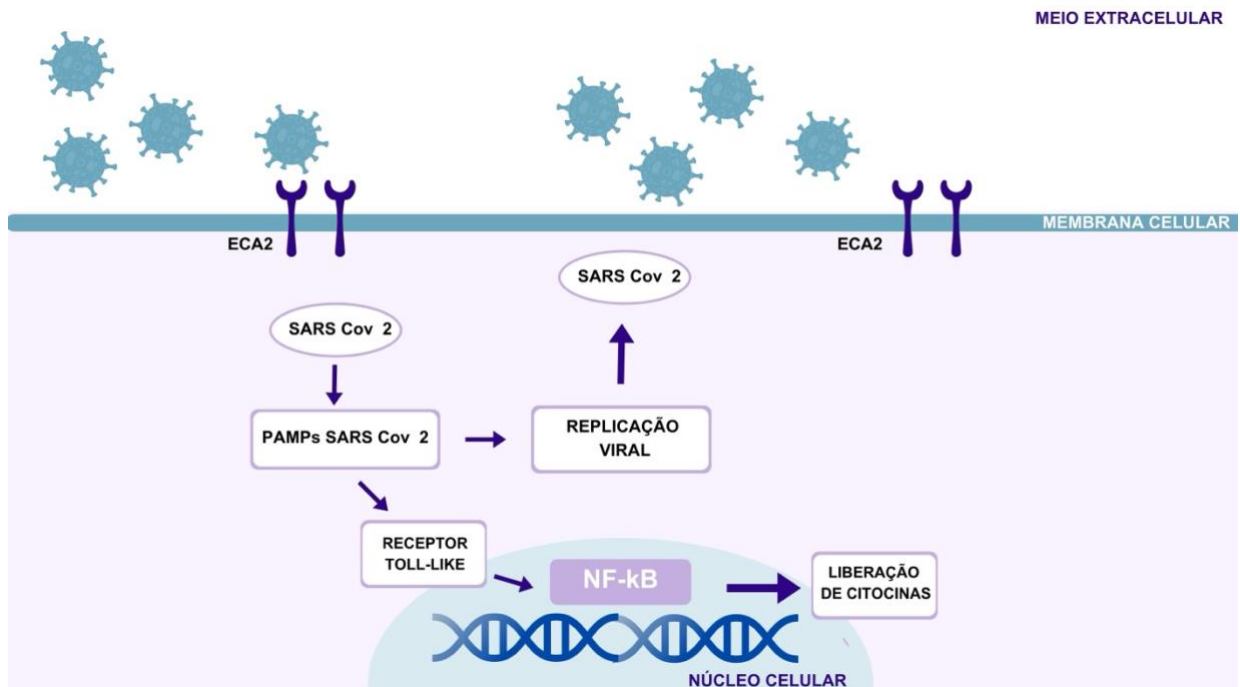
Em dezembro de 2019, um surto de síndrome respiratório aguda ocorreu em Wuhan, na China. Mais tarde, esse surto foi associado a um novo hCoV, denominado SARS-CoV-2 (Bassetti; Vena; Giacobbe, 2020). O vírus SARS-CoV-2, responsável pela doença Covid-19, que se espalhou rapidamente pelo mundo, alcançando o estado de pandemia em março de 2020, conforme declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Li; Song, 2023; *World Health Organization (WHO)*, 2020). Esse cenário foi possibilitado pela elevada capacidade de transmissão e adaptação do vírus ao hospedeiro humano. Com um número básico de reprodução estimado (R_0) de 5,7, o SARS-CoV-2 superou inúmeros casos de epidemias reportadas pelo mundo em termos de número de infecções e óbitos (Han et al., 2021; Li et al., 2023).

Por pertencerem ao mesmo gênero, o SARS-CoV-2 compartilha elevada similaridade genética com SARS-CoV (79%) e o MERS-CoV (51,8%), todos associados a

quadros graves de insuficiência respiratória (Low et al., 2022). Seu genoma contém entre 10 e 14 Janelas Abertas de Leitura (ORF, do inglês *Open Reading Frames*), sendo que a região 5 codifica duas grandes poliproteínas, que formam o complexo replicase-transcriptase do vírus (Malik, 2020). Posteriormente, o genoma codifica as quatro proteínas estruturais do vírus (S, M, E e N), além de 16 proteínas não estruturais (nsp) e 8 proteínas acessórias, que não participam diretamente da replicação viral (Algaissi et al., 2020).

Um dos fatores essenciais para a compreensão do processo de infecção pelo SARS-CoV-2 é a interação entre a proteína S, por meio do seu Domínio de Ligação ao Receptor (DLR), e a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) na superfície das células do hospedeiro (Figura 1). A proteína S é uma das principais proteínas de fusão de classe I conhecidas (Yao et al., 2020). Cada protômero é composto pelas subunidades S1, S2 e uma âncora transmembranar, as quais desempenham um papel crucial no processo de entrada do vírus nas células (Yao et al., 2020). A ECA2, por sua vez, é fundamental no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), regulando a pressão arterial e mantendo a homeostase do organismo. Ela é expressa de forma significativa em células epiteliais dos alvéolos pulmonares e do intestino delgado, o que está relacionado aos principais efeitos da infecção do SARS-CoV-2 (Tsai; Čiháková; Tucker, 2023). Além disso, a ECA2 é expressa de maneira heterogênea em células dos rins, em células epidérmicas da pele, na mucosa oral e nasal, em células cardíacas e até mesmo no tecido nervoso (Tsai; Čiháková; Tucker, 2023).

Figura 1 – Entrada do SARS-CoV-2 na célula e a ativação imunológica.



SARS-CoV-2 entra na célula ao ligar-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) por meio da endocitose.

A furina também pode facilitar a entrada viral. Os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) do SARS-CoV-2 são reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrão endossomais, incluindo receptores do tipo Toll (TLRs), que ativam genes do fator nuclear kappa B (NF-κB) e induz a liberação de citocinas. Essas citocinas e quimiocinas atraem monócitos, macrófagos e células T para o local da infecção, promovendo uma inflamação adicional e estabelecendo um ciclo de retroalimentação pró-inflamatório. Fonte: Elaboração própria adaptada de (Li et al., 2024).

2.4. Consequências da Covid-19 na gestação

Durante a gravidez, o sistema imunológico materno enfrenta desafios complexos, que incluem o estabelecimento e a manutenção da tolerância ao feto, ao mesmo tempo em que preserva a capacidade de combater infecções virais e bacterianas. Por essas razões, uma gravidez saudável depende de adaptações imunológicas (Jeong; Kim, 2023). De fato, o sistema imunológico materno se adapta e se modifica à medida que o feto cresce e se desenvolve durante os diferentes estágios da gestação. No primeiro trimestre, a pessoa em gestação passa por um estado pró-inflamatório, que favorece a nidação, o desenvolvimento inicial do embrião e a placentação (Bulletti et al., 2024; Liu; Liang; Fung, 2020). No segundo trimestre, quando a gravidez está estabelecida, o sistema imune materno e os trofoblastos das unidades feto-placentárias desempenham um papel ativo na secreção de citocinas anti-inflamatórias (Wang; Han; Zhu, 2024). Esse processo impede uma resposta imune materna contra o feto, garantindo

sua proteção e seu crescimento. No terceiro trimestre, o organismo entra em um segundo estado pró-inflamatório, a fim de preparar o corpo para o nascimento da criança e a separação da placenta após o parto (Holland; Hammond; Richmond, 2023).

Assim, a gravidez induz um estado imunológico único, modulado por sinais provenientes da placenta, que podem influenciar o sistema imunológico da pessoa gestante (Tunç; Göklü; Oğlak, 2022). Nesse contexto, a resposta imunológica materna é caracterizada por uma forte ativação do sistema imune inato, especialmente por meio da ação de células *Natural Killers* (NK) e monócitos, em resposta a diferentes patógenos virais, por exemplo (Vale et al., 2021). No entanto, essa intensa atuação do sistema imune inato pode, em casos graves de infecções, exacerbar o estado pró-inflamatório do organismo, especialmente no primeiro e no terceiro trimestres da gravidez (Yates; Mulkey, 2024).

Diversos estudos destacam que pessoas grávidas apresentam um risco aumentado de desenvolver formas graves e hiperinflamatórias de infecções virais, o que resulta em uma maior taxa de mortalidade em comparação às não gestantes (Behram; Oğlak; Doğan, 2021; Oğlak; Tunç; Ölmez, 2021; Silasi et al., 2015). Durante a gravidez, alterações hormonais, como o aumento dos níveis de progesterona, promovem o relaxamento das costelas e alterações no hipotálamo, o que leva ao aumento do volume corrente pulmonar (Zhao et al., 2020). A elevação do diafragma reduz a capacidade residual funcional dos pulmões em torno de 20 a 30% e o corpo compensa esse efeito com um aumento de aproximadamente 21% no consumo de oxigênio, por meio da hiperventilação fisiológica. Esse processo também eleva o risco de inalação de aerossóis contendo partículas virais (Falahi; Abdoli; Kenarkoohi, 2023). Além disso, essas mudanças favorecem a retenção viral no trato respiratório superior da mucosa nasal, dificultando a resposta imunológica da gestante na eliminação dos vírus (Vale et al., 2021). Essas alterações fisiológicas tornam as gestantes mais suscetíveis às infecções respiratórias, o que inclui a pelo SARS-CoV-2 (Schell et al., 2022).

É consenso que as gestantes apresentam maiores riscos de mortalidade associado à infecção por Influenza, por exemplo (Mertz et al., 2017). Esse cenário é igualmente observado em infecções pelo SARS-CoV-2. Comparadas às pessoas não grávidas, gestantes expressam duas vezes ECA2 em seu corpo, o que as coloca em maior risco de progressão da doença, desenvolvimento de pneumonia, hospitalização, necessidade de cuidados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e óbito, quando infectadas pelo SARS-CoV-2 (Carsana et al., 2020; Tunç; Göklü; Oğlak, 2022).

Outro fator que corrobora para a maior susceptibilidade ao SARS-CoV-2 em gestantes é a resposta à coagulação. A gravidez é considerada um estado de hipercoagulação,

com retorno gradual à homeostase após o parto. As mudanças hormonais aumentam em cinco a seis vezes o risco de desenvolvimento de tromboembolias já nas primeiras semanas de gestação (Antony, 2024). O aumento dos fatores de coagulação, como do fibrinogênio, eleva o risco de mortalidade para indivíduos com a forma grave da Covid-19 (Aires et al., 2022). Estudos indicam que esse mecanismo pode ser iniciado pelo aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o aumento dos níveis do fator de von Willebrand e do marcador de lesão endotelial foi observado com a progressão da doença, estando associado à maior permanência no hospital e ao óbito por Covid-19 (Cotter et al., 2022).

A elevação dos fatores de coagulação sanguínea, resultante da infecção pelo SARS-CoV-2, pode causar complicações adicionais em gestantes. Isso ocorre porque a gravidez, por si só, já induz um aumento nos fatores de coagulação, e a presença de coagulopatias adicionais ou preexistentes pode agravar ainda mais a ocorrência de complicações (Pelin et al., 2024). Algumas dessas complicações incluem aumento da incidência de infartos placentários, abortos espontâneos, redução da perfusão placentária, restrição do crescimento fetal e distúrbios hipertensivos, como a pré-eclâmpsia (Holland; Hammond; Richmond, 2023).

A pré-eclâmpsia, mais especificamente, é uma desordem multissistêmica relacionada à hipertensão, que afeta de 5 a 7% das gestantes em todo o mundo, causando impactos negativos no feto e na mãe durante a gravidez e o puerpério (Peng et al., 2024). Alguns estudos destacam que, desde a descoberta e a disseminação do SARS-CoV-2, a taxa de gestantes infectadas que apresentaram pré-eclâmpsia aumentou significativamente (Nobrega et al., 2024; Papageorgiou et al., 2021; Villar et al., 2021). Essa associação pode ser resultado do aumento de marcadores inflamatórios durante a infecção, o que torna o tratamento dos sintomas ainda mais desafiador (Nobrega et al., 2024).

Os casos tendem a ser mais graves quando os pacientes com Covid-19 apresentam comorbidades pré-existent, como obesidade, diabetes e hipertensão (CDC, 2021). No entanto, embora existam estudos que indiquem essa relação, nem sempre a progressão da Covid-19 leva ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia, e os sintomas podem, por vezes, levar a diagnósticos errôneos dessa condição (Naeh et al., 2022). Por essa razão, são necessárias mais pesquisas focadas na identificação de biomarcadores que possam diferenciar entre a Covid-19 e a pré-eclâmpsia.

2.4.1. Mudanças placentárias e transmissão vertical

A placenta desempenha inúmeras funções essenciais para o feto, incluindo sua

proteção contra infecções, moléculas xenobióticas e doenças maternas (Heeralall et al., 2023). Seu papel fundamental em uma gravidez bem-sucedida levanta questionamentos sobre o impacto de determinadas infecções, especialmente considerando que o fluxo sanguíneo materno para esse órgão representa uma parte substancial do débito cardíaco (Mourad et al., 2021). A unidade placentária fetal exerce um papel protetor para o feto, formando uma barreira seletiva, que impede a translocação de patógenos da circulação materna para a fetal, por meio de uma camada interna de citotrofoblastos. Estes, desempenham um papel essencial na resistência a infecções virais (Semmes; Coyne, 2022).

Assim, devido ao fato de que essa barreira placentária protege o feto de diversas doenças, a transmissão vertical do SARS-CoV-2 é relativamente rara, afetando apenas cerca de 2,8% dos neonatos em geral (AbdelMassih et al., 2021; Xia; Peng, 2023). As infecções virais durante a gravidez costumam afetar o feto de maneira dependente do trimestre da gestação (Al-kuraishy et al., 2023). No primeiro trimestre, a infecção pode causar diversos efeitos intrauterinos no feto. Por exemplo, a infecção pelo vírus da rubéola, no primeiro trimestre, pode resultar em malformações congênitas em até 90% dos casos, com o risco sendo reduzido à 50% no segundo e eliminado no terceiro (Al-kuraishy et al., 2023).

No caso do SARS-CoV-2, o mecanismo de transmissão vertical se torna mais complexo. Wastnedge e colaboradores, (2021) relataram que a expressão da ECA2 e da protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2), essenciais para a entrada do vírus nas células, é baixa nos trofoblastos durante a gravidez, o que contribui para as baixas ocorrências de transmissões verticais. No entanto, Turco & Moffett (2019) observaram que a expressão de ECA2 é maior em células sinciciotrofoblásticas e citotrofoblásticas vilosas no primeiro trimestre da gestação. Essas células estão envolvidas na regulação da suplementação de nutrientes e nas trocas gasosas materno-fetais.

Dessa forma, a maior expressão de ECA2 na placenta durante a gravidez pode aumentar o risco de transmissão vertical do SARS-CoV-2 (Batiha et al., 2022; Chaubey et al., 2021). Além disso, a progressão da doença para a fase de hiperinflamação, caracterizada pela alta circulação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias em casos graves de Covid-19, pode comprometer a barreira placentária, favorecendo a transmissão vertical do vírus em qualquer um dos três trimestres da gravidez (Alkazmi et al., 2022). Assim, o efeito citopático da infecção pelo SARS-CoV-2, em conjunto com o quadro de hiperinflamação, pode induzir a disfunção placentária e aumentar o risco de transmissão vertical (Al-kuraishy et al., 2023).

Somado ao aumento nos níveis dos fatores de coagulação, é possível inferir que gestantes que contraem a Covid-19 durante a gravidez apresentam um risco elevado de

desenvolver infarto placentário (Heeralall et al., 2023). Esses eventos, que podem ocorrer na circulação da placenta, têm o potencial de resultar em insuficiência placentária, redução na entrega de oxigênio e nutrientes, restrição do crescimento fetal, desenvolvimento cerebral inadequado, aumento do risco de parto prematuro ou até morte fetal (Chen et al., 2023; Seymen, 2021; Wang et al., 2023). Alguns estudos multicêntricos examinaram as placentas de gestantes que testaram positivo para o SARS-CoV-2 durante o segundo e o terceiro trimestres. Embora algumas mudanças microscópicas tenham sido observadas, elas não foram estatisticamente significantes quando comparadas às placentas de gestantes saudáveis (Celik et al., 2022; Tasca et al., 2021). No entanto, outros estudos indicam que o aumento das taxas de placentite em gestantes com Covid-19, uma característica notável em exames de placentas de natimortos, pode ter contribuído para o aumento nas taxas de natimortos durante a pandemia (Konstantinidou et al., 2022; Nielsen et al., 2023).

Além disso, diversos estudos têm documentado efeitos adversos agudos e crônicos no desenvolvimento neuronal nos neonatos expostos ao SARS-CoV-2 durante a gestação (Shook et al., 2022; Weiner et al., 2024). Alguns sinais precoces de neurodesenvolvimento insuficiente, especialmente no crescimento socioemocional, foram observados em crianças já aos 3 meses de idade (Shook et al., 2022).

Contudo, mais pesquisas são necessárias para uma compreensão mais abrangente da função e do desenvolvimento placentários durante a infecção gestacional pelo SARS-CoV-2. A limitação de estudos com amostragens pequenas, juntamente com a necessidade de investigações mais prolongadas e que acompanhem as diferentes fases do desenvolvimento do indivíduo, dificulta a definição dos efeitos reais dessa infecção a médio e longo prazo nos indivíduos expostos durante a gestação.

2.5. O Fator Nuclear Kappa B como centro da regulação imunológica

Muitos eventos fisiológicos, como infecções cerebrais, doenças neurodegenerativas, estresse neuronal, AIM, hipóxia fetal, entre outras, podem levar a aumentos nos níveis de citocinas no cérebro. Nesse contexto, é crucial determinar se existem alterações convergentes ou divergentes nos mecanismos moleculares que regulam a expressão gênica pró-inflamatória no cérebro das pessoas com esquizofrenia (Koskivi et al., 2024). Adicionalmente, há um amplo consenso na comunidade científica de que a esquizofrenia possui um forte componente genético e que é um transtorno consideravelmente heterogênea. Estima-se que aproximadamente 40% dos casos de esquizofrenia apresentem alguma evidência de

neuroinflamação, o que reforça a importância de se investigar os mecanismos inflamatórios subjacentes à patologia (Murphy; Walker; Weickert, 2021; Sullivan; Yao; Hjerling-Leffler, 2024).

Nesse contexto, os fatores de transcrição desempenham um papel fundamental na dinâmica da expressão gênica, modulando fenótipos e funções celulares, incluindo o controle da expressão gênica de citocinas (Trujillo-Ochoa; Kazemian; Afzali, 2023). O fator nuclear *kappa* B (NF- κ B) é uma família de cinco fatores de transcrição, essenciais para a regulação da expressão de genes envolvidos na iniciação, manutenção e resolução das respostas imunológicas. A regulação dos níveis de NF- κ B ocorre por meio de sinais intracelulares, nos quais ele próprio atua, desempenhando um papel crucial no controle da resposta inflamatória (Romero; Favoreel, 2021; Zinatizadeh et al., 2021).

Diversos estudos têm investigado a desregulação da via do NF- κ B, associando-a à esquizofrenia, o que torna este metabólito um alvo promissor para investigações sobre as causas das desregulações neuroimunológicas nesta condição (Murphy et al., 2020, 2022). Volk e colaboradores (2019) relataram a avaliação da superexpressão do sistema do NF- κ B no córtex pré-frontal de um subconjunto de indivíduos com esquizofrenia, o que parece ter contribuído para ativação do processo de neuroinflamação nessa região (Volk et al., 2019). Esses achados estão em consonância com os resultados de vários estudos que observam a superexpressão de biomarcadores regulados pelo NF- κ B, como IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α e a SERPINA3 (Murphy et al., 2022; Purves-Tyson et al., 2021). Dessa forma, a identificação dos aspectos específicos da indução e/ou da inibição do NF- κ B, à nível de mRNA, em indivíduos com esquizofrenia associada à inflamação, pode ser um fator determinante para a compreensão mais aprofundada da patogênese da doença.

2.5.1. Associação entre o NF- κ B e o RelA

O NF- κ B existe predominantemente na forma de homo- ou heterodímeros, sendo esses dímeros compostos pela contribuição de qualquer um dos cinco fatores de transcrição disponíveis: RelA, RelB, cRel, NF- κ B1 e NF- κ B2 (BAUD *et al.*, 2024). O dímero mais amplamente estudado é aquele que contém a subunidade RelA, que desempenha um papel fundamental na transativação de uma vasta gama de genes-alvos, envolvidos na expressão gênica de mediadores inflamatórios e células do sistema imunológico. Além disso, o complexo RelA está fortemente associado à iniciação e amplificação das cascatas inflamatórias (Almowallad; Alqahtani; Mobashir, 2022). A ativação do NF- κ B é rigorosamente regulada

pelos inibidores de proteínas B e pelas proteínas quinases B, resultando na expressão de fatores de transcrição e citocinas, além de promover a proliferação de células do sistema imunológico (Kordestani et al., 2020).

As principais funções do NF- κ B, especialmente quando composto pela subunidade RelA, incluem o desencadeamento das reações inflamatórias e imunológicas, além do controle do processo de apoptose. Seus alvos incluem genes responsáveis pela produção de citocinas, quimiocinas, moléculas antiapoptóticas e moléculas de adesão celular (Adeyemi et al., 2024).

Em indivíduos com esquizofrenia, a ação do NF- κ B é particularmente pronunciada no córtex pré-frontal, onde ocorre uma intensa resposta imunológica na região cortical. Os dímeros que contêm RelA e cRel, se ligam predominantemente ao NF- κ B1 processado e são induzidos pela via canônica de ativação do NF- κ B, que se caracteriza por uma resposta rápida e transitória. Esse padrão de ativação está frequentemente associado às respostas agudas da imunidade inata (Almowallad; Alqahtani; Mobashir, 2022; Sun, 2017).

A maior concentração de dímeros de NF- κ B, particularmente aqueles que incluem RelA, está presente nas células gliais maduras, especialmente nos astrócitos, o que sugere a importância central dessa via na ativação dessas células, que desempenham um papel crucial nos processos de neuroinflamação no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia (Babkina; Sergeeva; Gorbacheva, 2021; Dresselhaus; Meffert, 2019).

Os inibidores de proteína B, como a I κ B α , são responsáveis por manter o NF- κ B no citoplasma. Um segundo complexo, denominado I κ B quinase (IKK), é ativado quando citocinas, como a IL-1 ou o TNF α , estimulam as células (Habashy; Kodous; Abu-Serie, 2021). O NF- κ B, então, transloca-se para o núcleo, onde seus dímeros se ligam aos sítios de reconhecimento do κ B nos promotores do DNA, marcando a fase final de sua ativação. Esse processo resulta na maior transcrição de mRNA, o que leva à formação de novos dímeros de NF- κ B no citoplasma e, conseqüentemente, a um aumento na expressão gênica de mediadores pró-inflamatórios (Kumar et al., 2024).

Em portadores de esquizofrenia, os níveis de transcritos de RelA são elevados em cerca de 20 a 30% no córtex pré-frontal, quando comparados a indivíduos sem a doença (Volk et al., 2019). Esse percentual é particularmente observado em indivíduos com altos níveis de neuroinflamação, sendo mais prevalente naqueles com esquizofrenia associada a processos inflamatórios. Esse cenário contrasta com o de indivíduos que não apresentam uma expressão significativa de marcadores inflamatórios (Murphy et al., 2020; Volk et al., 2019).

2.6. Eixo estrogênico no desenvolvimento placentário e sua implicação na esquizofrenia

2.6.1. O estrogênio e seus receptores.

Dentre os diversos impactos que os hormônios exercem sobre o correto desenvolvimento cerebral, o estrogênio se destaca, especialmente, no contexto da saúde das mulheres, gestantes ou não, em diferentes estágios da vida. Além disso, esse hormônio tem um papel crucial no neurodesenvolvimento fetal e está associado a possíveis transtornos neuropsiquiátricos (Dong et al., 2024). Os estrogênios são um grupo de hormônios esteroides estruturalmente similares, derivados do colesterol (Qureshi et al., 2020).

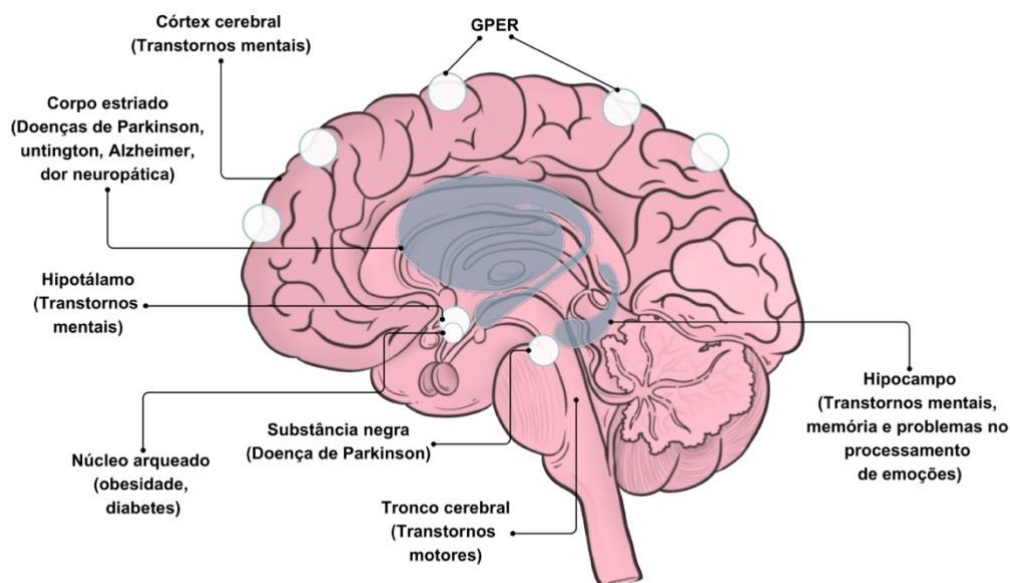
Além de promoverem e manterem as características sexuais secundárias e as funções reprodutivas nas mulheres, os estrogênios também têm efeitos significativos em diversas áreas, incluindo os sistemas endócrino, cardiovascular, metabólico, inflamatório e tumoral, e ainda representam um alvo terapêutico para o tratamento de diversas doenças (Jouffre et al., 2023). Os principais estrogênios endógenos incluem a estrona (E1), o 17 β -estradiol (E2), o estriol (E3), o estetrol (E4) e o 27-hidroxicolesterol (27HC). A farmacologia de cada um desses compostos não é idêntica e o papel de cada estrogênio na modulação da imunidade humoral e celular continua sendo objeto de intensos estudos (Chakraborty et al., 2023).

Os dois principais receptores nucleares para estrogênios, o receptor de estrogênio alfa (ER α) e o receptor de estrogênio beta (ER β), são codificados por genes distintos e exibem sobreposição, antagonismo ou funções independentes, dependendo das células em que são expressos (Da Silva et al., 2023a). O ER α é amplamente expresso, sendo predominante em células imunológicas. Por outro lado, a prevalência do ER β nas células do sistema imunológico tem sido questionada por estudos que invalidaram a sua expressão em muitos anticorpos anteriormente atribuídos à sua influência, o que destaca a necessidade de mais investigações sobre esse receptor em específico (Nelson et al., 2017; Shen et al., 2021).

Ambos os receptores apresentam muita homologia a nível de aminoácidos e medeiam suas respostas em escala genômica, por meio de fatores de transcrição ativados por ligantes e de outros receptores de membrana, como o receptor acoplado à proteína G 30 (GPR30 ou GPER) (Samartzis et al., 2023). Os estrogênios E1, E2 e E3 demonstraram ser capazes de se ligar ao GPER, sendo os dois primeiros agonistas, enquanto o E3 atua como antagonista. O GPER, por sua vez, não se liga a outros esteroides, como a testosterona, a progesterona, a aldosterona e o cortisol (Lu et al., 2021).

O GPER está presente em diversos tecidos que respondem ao E2, incluindo o cérebro (Figura 2), o pulmão, o coração, o fígado, a próstata, os rins, os neurônios entéricos e uma ampla gama de células imunológicas (Chakraborty et al., 2023; Yang et al., 2022).

Figura 2 – Localização de GPER por regiões cerebrais e sua relação com transtornos mentais, doenças neurodegenerativas e outras doenças.



Fonte: Elaboração própria adaptada de Żabińska et al., (2024)

O GPER possui localizações intracelulares diversas, estando predominantemente presente no retículo endoplasmático, mas também pode ser expresso no complexo de Golgi, detectado na membrana plasmática de algumas células e localizado no núcleo celular, onde pode mediar a indução de transcrição e a migração celular (Davis et al., 2023; Jacquot; Kampa; Lindsey, 2021).

Sua presença em diferentes organelas sugere que o GPER não é uma proteína estática, podendo migrar entre as organelas de acordo com os diferentes estados celulares (Davis et al., 2023). Quando ativado, o GPER resulta na ativação da família Src de tirosinas quinases e da matriz metaloproteinase (MMP), o que promove a liberação do fator de crescimento epidérmico ligado a heparina. Este fator, por sua vez, ativa o receptor de crescimento epidérmico (EGFR), que desencadeia vias de sinalização, como a da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e a da fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) (Sackie, 2023). Esse processo leva ao aumento rápido da concentração de íons cálcio intracelular e à estimulação da adenilil ciclase, resultando no aumento do nível do mensageiro secundário, o

monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) (Hernández-Silva; Villegas-Pineda; Pereira-Suárez, 2020).

A ativação do GPER afeta diversas vias de sinalização e de expressão gênica, regulando o crescimento e a proliferação celular, bem como o metabolismo, além de desempenhar um papel importante na fisiologia do organismo em diferentes patologias (Dong et al., 2024). Estudos demonstraram, ainda, que muitas vias de sinalização mediadas pelo GPER são cruciais para o funcionamento normal do sistema imunológico, podendo influenciar o surgimento de doenças imunológicas e inflamatórias (Chen et al., 2024; Yang et al., 2023).

2.6.2. *Função do GPER em processos imunológicos e inflamatórios*

O sistema imunológico humano, dividido entre imunidade inata e adaptativa, possui um funcionamento altamente complexo, composto por diversos órgãos, tecidos, células e biomoléculas, que colaboram para a defesa contra infecções, processos tumorais e colaboram para manutenção da homeostase fisiológica (Wang; Han; Zhu, 2024b). Macrófagos, células dendríticas, células *natural killer* (NK) e neutrófilos desempenham papéis principais na resposta imune inata, enquanto as células T, B e as células apresentadoras de antígeno estão mais predominantemente associadas à resposta adaptativa (Wang; Han; Zhu, 2024b). Curiosamente, o GPER é expresso em células T, B, monócitos, macrófagos, neutrófilos, células NK, entre outras, e exerce efeitos significativos, influenciando o microambiente imunológico (Notas; Kampa; Castanas, 2020).

A expressão do GPER em linfócitos T influencia a função do timo, atrofiando-o e reduzindo sua proliferação celular em resposta aos sinais dos receptores de células T (TCR, do inglês *T cell receptor*). Esse processo resulta em alterações nas subpopulações de células T no timo, o que faz com que os estrogênios sejam frequentemente associados à redução da atividade adaptativa do organismo (Marinaro et al., 2024). Além disso, estudos indicam que os estrogênios induzem uma via de diferenciação de células T no fígado, resultando na formação de células T mais autorreativas, o que pode contribuir para uma maior incidência de doenças autoimunes em mulheres (Longhi; Mieli-Vergani; Vergani, 2024).

O GPER também induz a expressão de IL-10 em células T CD4+, predominantemente nas células T *helper* 17 (Th17), por meio da ativação da via ERK, além de regular positivamente a expressão de Foxp3+, um fator de transcrição crítico envolvido na diferenciação e na função das células T reguladoras (Tregs) e das moléculas de morte celular programada 1 (PD-1, do inglês *programmed cell death-1*) (Orzolek; Sobieraj; Domagała-

Kulawik, 2022; Wang et al., 2021). O agonista seletivo do GPER, G1, amplifica a população de células Tregs sob condições de polarização da Th17. A maior diferenciação dessas células também é observada durante a gravidez e flutua ao longo do ciclo menstrual (Brunsing; Owens; Prossnitz, 2013). Esse aumento no número de Tregs durante a gravidez tem o objetivo de evitar a rejeição do feto (Tang; Hu, 2023).

Outro fator importante é que a secreção de citocinas específicas nas células T também é modulada pelos receptores de estrogênio, como a expressão de TNF- α em células T CD4⁺, regulada pelo E2 (Uehara; Soldi; Silva, 2020). Curiosamente, a regulação do IFN- γ também é influenciada pelo E2, com a redução de seus níveis levando a um aumento na produção de IFN- γ e vice-versa (Abarikwu et al., 2024). Os estrogênios também afetam a expressão de certas quimiocinas nos receptores de células T, como ocorre com o aumento dos níveis de CCR1 e CCR5, o que se correlaciona com a maior quimiotaxia de células CD4⁺ em resposta ao CCL4 (Chakraborty et al., 2023).

O GPER, em linfócitos B, pode influenciar diversos aspectos de sua biologia. Na fase inicial de diferenciação, por exemplo, os níveis de E2 durante a gravidez diminuem a linfopoiese, prejudicando a progressão do desenvolvimento nos estágios de diferenciação das células B (Reyes-Garcia *et al.*, 2021). Além disso, durante a gestação, os níveis elevados de E2 aumentam a secreção de IgM pelas células B esplênicas, o que pode estar associado a uma relevante atividade antitumoral (Díaz-Zaragoza et al., 2015). O E2 também desempenha um papel importante nas recombinações de mudança de classe de anticorpos, por meio da regulação direta da expressão do HOXC4, um fator de transcrição que aumenta a expressão da citidina desaminase induzida por ativação, essencial para a geração e diversificação dos anticorpos IgG (Casali et al., 2020).

Em macrófagos e monócitos, o GPER reduz a expressão do receptor Toll-like 4 (TLR-4), bloqueando a resposta inflamatória ao lipopolissacarídeo (LPS) e inibindo a expressão de prostaglandina 2 (PGE₂), IL-6 e TNF- α , importantes mediadores pró-inflamatórios (Wei et al., 2016). A diferenciação dos monócitos é facilitada pelos fatores estimulantes de colônia de macrófagos (M-CSF/CSF-1), os quais são inibidos pelo E2, evidenciando a ação reguladora desse hormônio nesse processo (Chen et al., 2024). Tanto o estrogênio quanto o GPER estão diretamente envolvidos na expressão da proteína quimioatraente de monócitos 1 (Youn et al., 2021). Em ratos, durante a gravidez, altos níveis de E2 reduzem a produção de CCL2 em feridas na pele, resultando em diminuição do recrutamento de macrófagos para o local da lesão, o que compromete o processo de cicatrização (Yoshimura et al., 2023).

No entanto, Greaves e colaboradores (2015) relataram que, em modelos com

endometriose, o E2 aumentava a expressão de mRNA do CCL2 nas terminações nervosas, resultando em um elevado recrutamento de macrófagos. Uma vez no local de ação, os macrófagos são ativados, adotando fenótipos celulares que variam do estado pró-inflamatório clássico, M1, até o fenótipo alternativo, M2, geralmente associado a processos de cicatrização e resolução da inflamação (Yunna *et al.*, 2020). Os fenótipos M1 são induzidos por citocinas Th1, como o IFN- γ , o IL-2 e o TNF- α , produzidos em resposta ao reconhecimento de LPS (Lv; Ma; He, 2022).

Esses macrófagos produzem altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-12, IL-23, TNF- α , IL-6 e IL-1 (Cutolo *et al.*, 2022). A polarização para o fenótipo M2 ocorre em resposta às IL-4 e IL-13, sendo esses macrófagos caracterizados pela expressão de IL-10 e TGF- β (Espinosa Gonzalez *et al.*, 2022). O GPER modula essa polarização, induzindo uma resposta mais robusta do fenótipo M2, amplamente regulada por fatores de transcrição, como o STAT3, o STAT6 e o NF- κ B. Isso ocorre, por exemplo, porque a ação dos estrogênios e do GPER ativa a fosforilação do STAT3, aumentando os níveis de IL-10. Essa ação também atenua a produção de TNF- α induzido por LPS, por meio da inibição do NF- κ B (Xie *et al.*, 2023; Yu *et al.*, 2022).

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes e as primeiras células a chegarem ao local de inflamação ou dano, iniciando a resposta imune (Németh; Sperandio; Mócsai, 2020). O GPER também está expresso em neutrófilos, principalmente por meio da ativação da via de sinalização da proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP/PKA/cAMP (CREB), resultando em um prolongamento da sua vida útil (Hernández-Silva; Villegas-Pineda; Pereira-Suárez, 2020). A ativação do receptor GPER, mediada pelo agonista G1, leva à ativação dos neutrófilos por meio da via CREB, promovendo a expressão aumentada de genes envolvidos na inflamação, como a IL-1 β , PTGS2, SOCS3 e GCSF (Yasuda *et al.*, 2019).

Além disso, a ativação do GPER tem demonstrado um aumento da expressão e da atividade da óxido-nítrico sintase, que regula negativamente as proteínas de adesão em neutrófilos humanos, atenuando a ativação e a agregação plaquetária induzida por esses leucócitos (Mauvais-Jarvis; Lange; Levin, 2022). Uma das funções principais dos neutrófilos associados ao GPER é sua capacidade de formar e liberar armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET, do inglês *neutrophil extracellular traps*) (Nasser *et al.*, 2021). Esses complexos são liberados dos neutrófilos e fisicamente prendem os patógenos, impedindo que escapem do local do dano (Liu *et al.*, 2022). A desregulação das NETs pode levar a complicações, como a pré-eclâmpsia em gestantes, a autoimunidade, a doenças cardiovasculares e ao câncer (Liu *et al.*, 2022; Nakabo; Romo-Tena; Kaplan, 2022).

Estudos também sugerem que os esteroides humanos, especialmente o estrogênio, podem influenciar o funcionamento das células NK (Collins; McCutcheon; Petroff, 2022). Durante a gravidez, por exemplo, a atividade das células NK aumenta no primeiro trimestre, quando os níveis de E2 são reduzidos. No entanto, observa-se uma significativa redução na atividade das células NK no segundo e terceiro trimestres, quando os níveis de estrogênios e progesterona aumentam consideravelmente (Yang *et al.*, 2024). Dessa forma, é possível afirmar de maneira robusta que o GPER desempenha um papel fundamental na regulação de múltiplas vias, afetando a atividade das células imunológicas e a expressão de mediadores inflamatórios.

2.6.3. Receptores de estrogênio no desenvolvimento da placenta

Em humanos, a placenta se forma após a implantação do embrião e é essencial para o desenvolvimento fetal. Ela fornece oxigênio e nutrientes ao feto, remove os resíduos e produz hormônios essenciais, que vão garantir o sucesso da gestação (Huang *et al.*, 2024). Nas vilosidades placentárias, o epitélio trofoblástico viloso é composto por duas camadas: a interna, que consiste em células citotrofoblásticas proliferativas, e a externa, formada por células sinciciotrofoblásticas multinucleadas não proliferativas, que recobrem toda a superfície das vilosidades (Aplin; Jones, 2021).

A diferenciação das células citotrofoblásticas em sinciciotrofoblásticas não ocorre apenas pela fusão das primeiras para formar as segundas, mas também pela expressão de genes que induzem a produção de hormônios, como a gonadotrofina coriônica humana (hCG, do inglês *human chorionic gonadotropin*). A hCG é formada por duas subunidades – hCG- α e hCG- β – sendo que a subunidade hCG- β apresenta maior dependência para sua biodisponibilidade (Li *et al.*, 2023). A hCG- β é codificada pelo gene da gonadotropina coriônica beta (CGB, do inglês *chorionic gonadotropin beta*), e mutações neste gene podem estar associadas a diversos episódios de abortos espontâneos (Chang *et al.*, 2024).

Além disso, diversos fatores têm sido associados à regulação da formação das células sinciciotrofoblásticas, como o E2, que aumenta a produção de hCG e induz a fusão das células citotrofoblásticas (Huang *et al.*, 2024). Os receptores de estrogênio exercem tanto ações genômicas quanto não genômicas, sendo que o GPER tem sido identificado como mediador de várias funções não genômicas do E2 (Arterburn; Prossnitz, 2024). O GPER é expresso em diversos órgãos reprodutivos, incluindo a placenta. Embora os níveis de E1 e E3 permaneçam elevados durante toda a gestação, esses estrogênios apresentam baixa afinidade pelo GPER, quando comparados ao E2. Estudos demonstraram que a ativação do GPER, mediada pelo uso

do agonista G1, estimula a invasão celular dos trofoblastos extravilosos humanos (Yang et al., 2023).

A fusão inadequada entre as células citotrofoblásticas está associada à redução da formação de sinciciotrofoblasto e à diminuição da secreção de hCG em pacientes com disfunções placentárias, como a pré-eclâmpsia. De acordo com Yang e colaboradores (2023), a imuno-histoquímica do GPER revela uma alta expressão deste receptor nas células sinciciotrofoblásticas, enquanto sua expressão é reduzida em placentas de pacientes com pré-eclâmpsia. Esse fenômeno ocorre, principalmente, porque os receptores GPER regulam positivamente a expressão do CGB em citotrofoblastos humanos, mediado pela via de sinalização da PKA-CREB, o que resulta em um aumento da expressão de hCG e assegura a correta diferenciação celular na placenta (Yang et al., 2023).

2.6.4. O papel do estrogênio na esquizofrenia

O início e a progressão da esquizofrenia variam significativamente entre homens e mulheres. Geralmente, a doença afeta os homens com maior frequência, além de se manifestar precocemente nestes indivíduos (Gogos; Sbisa; Van den Buuse, 2024). Além disso, as mulheres ainda tendem a apresentar uma menor incidência de psicose e de problemas clínicos e sociais. No entanto, essa tendência muda após os 40 anos, com o início da menopausa e a redução dos níveis de estrogênio, particularmente do E2 (Sommer et al., 2023).

O estrogênio possui diversos atributos neuroprotetores, o que pode ser especialmente relevante na influência sobre o início e a progressão de transtornos cerebrais, como a esquizofrenia (Mu; Gurvich; Kulkarni, 2024). Por exemplo, uma menarca precoce, que resulta em níveis elevados de estrogênio em idades mais jovens, parece estar associada ao início tardio da esquizofrenia (Kim et al., 2023). Estudos que avaliaram a relação entre o início da puberdade e a manifestação dos sintomas psicóticos em homens e mulheres encontraram correlações negativas e estatisticamente significativas entre o começo da puberdade e o início dos sintomas da esquizofrenia em mulheres, um padrão não observado nos homens (Cohen et al., 1999; Kretzer et al., 2024). Além disso, os sintomas psicóticos tendem a piorar de forma significativa quando os níveis de estrogênio permanecem reduzidos nas fases pré e pós-menstruais, tornando o alívio dos sintomas um desafio clínico significativo (Handy et al., 2022; Reilly et al., 2020).

Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que compostos estrogênicos podem proteger as células cerebrais contra danos causados por excitotoxicidade, estresse oxidativo,

inflamação e apoptose (Arevalo et al., 2010; Shvetcov et al., 2023; Yang et al., 2010). Além disso, esses compostos têm a capacidade de melhorar processos, como a neurogênese, a angiogênese, a densidade sináptica, a neuroplasticidade, a conectividade, a remielinização e a expressão de fatores neurotróficos (Feng et al., 2021). As evidências sugerem ainda que as qualidades neuroprotetoras dos estrogênios podem derivar da preservação e do aprimoramento da função mitocondrial dos neurônios em condições adversas. As mitocôndrias desempenham um papel crucial na regulação da sobrevivência e da morte neuronal, sendo frequentemente afetadas em indivíduos com esquizofrenia (Klinge, 2020; Yoh et al., 2023).

Os estrogênios também aumentam a sensibilidade da dopamina aos receptores D₂ e D₃ na área tegmental ventral, o que contribui para a redução dos sintomas psicóticos (Brand; De Boer; Sommer, 2021). Além disso, os estrogênios circulantes modulam outros sistemas de neurotransmissores relevantes para a esquizofrenia, como os sistemas serotoninérgico, glutamatérgico, noradrenérgico e colinérgico (Brann et al., 2022). Outro possível mecanismo protetor desses compostos está relacionado aos elevados níveis de estrogênio na regulação da plasticidade do hipocampo, o que pode reduzir o processo que leva à desconexão do hipocampo, frequentemente observado na psicose (Rabiant et al., 2021).

Considerando o potencial protetor dos estrogênios em diversos âmbitos da saúde cerebral, tratamentos suplementares, que utilizam esses compostos, podem ter uma importância significativa. Este fato é particularmente relevante, pois indivíduos com esquizofrenia, independentemente do sexo, frequentemente atingem um ponto em que suas respostas aos antipsicóticos estabilizam, enquanto muitos outros pacientes não apresentam nenhuma resposta positiva a esses medicamentos ao longo da progressão do transtorno (Hwang et al., 2020; Kulkarni, 2023).

2.7. Retrovírus endógenos humanos

2.7.1. O papel biológico dos Retrovírus endógenos humanos

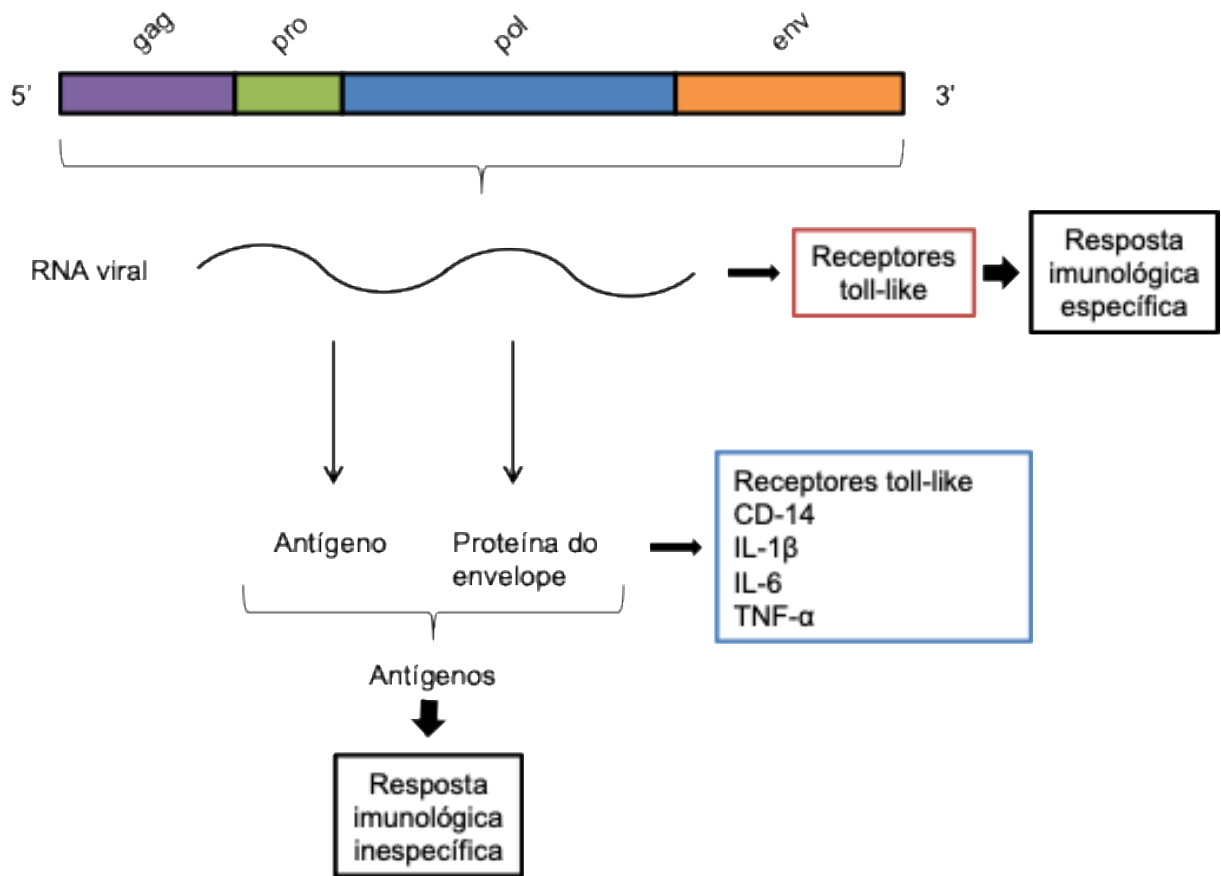
Os retrovírus endógenos humanos (HERV, do inglês *Human Endogeneous Retrovirus*) são elementos genéticos herdados de infecções retrovirais exógenas, que ocorreram ao longo milhões de anos de evolução do genoma humano (Li et al., 2020). De maneira geral, os HERVs pertencem a um subgrupo de retrotransposons, que são elementos genômicos móveis, e representam cerca de 8% do genoma humano (Kyriakou; Magiorkinis, 2023). Sugere-se que múltiplas infecções independentes tenham gerado um conteúdo genômico único de

retrovírus endógenos (ERVs, do inglês *Endogeneous Retrovirus*) em diversas espécies, com recombinações genéticas adicionais, que resultaram em mais de 100.000 *loci* de HERVs conhecidos em humanos, apresentando variações interindividuais extensas (Gruchot et al., 2025).

Enquanto os humanos evoluíam, a maioria dos HERVs perdia a atividade transcricional devido ao acúmulo de mutações, deleções, inserções e/ou truncamentos (Gholami barzoki et al., 2023). Contudo, alguns HERVs mantêm sequências íntegras, que podem expressar proteínas virais, como o HERV-K (Baldwin et al., 2022). Os HERVs e os retrovírus exógenos, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), apresentam estruturas genéticas semelhantes, com duas longas repetições terminais flanqueando as regiões *gag*, que codifica o nucleocapsídeo; *pro*, que codifica as proteases; *pol*, que codifica as integrases e a transcriptase reversa, e *env*, que codifica o envelope (Küry et al., 2018; Mao; Zhang; Cong, 2021). A proteína *env*, por exemplo, é estruturalmente dividida entre a unidade de superfície (US) e os motivos transmembranares (MT) (Mao; Zhang; Cong, 2021). A funcionalidade da proteína *env* ainda gera debates, mas algumas evidências sugerem que a US pode participar da fusão de membranas e da regulação imunológica, enquanto os MTs podem estar relacionados aos sinais de transdução intracelulares (Chabukswar et al., 2023).

Os HERVs são divididos em três classes principais: classe I (gamaretrovírus e epsilonretrovírus-*like*); classe II (betaretrovírus-*like*) e classe III (spumaretrovírus-*like*). As demais classes (alfa e deltaretrovírus-*like*) não foram detectadas em humanos (Harding et al., 2024). Por muito tempo, os HERVs foram considerados “sequências de DNA lixo”. No entanto, evidências recentes demonstraram que essas sequências desempenham um papel importante em processos fisiológicos humanos, além de estarem associados a diversas doenças e a resposta inflamatória (Figura 3). Essa sequência demonstrada na figura abaixo não é a sequência genômica do vírus VIH (Herrero; Herrero, 2024).

Figura 3 – Diagrama esquemático das vias de resposta imunológica mediada por Retrovírus Endógenos Humanos



Fonte: Elaboração própria adaptada de (Ko; Cha, 2021)

Uma função relevante dos HERVs é no processo de formação da placenta. As proteínas do envelope, codificadas pelo *HERV-env*, estão envolvidas na morfogênese da placenta em mamíferos (Baker, 2024). A sincitina-1 e a sincitina-2, proteínas codificadas pelos *HERV-W* e *HERV-FRD*, respectivamente, são especificamente expressas na placenta e estão envolvidas nas atividades fusogênicas célula-célula, contribuindo para a fusão dos citotrofoblastos no processo de formação da camada de sinciotrofoblastos da placenta (Renaud, 2024). Estudos revelaram que os níveis das sincitinas-1 e 2 são reduzidos em placentas com restrição ao crescimento fetal, quando comparadas às do controle (Boss *et al.*, 2021).

Outras evidências associaram esses níveis reduzidos de sincitinas à anatomia vascular placentária alterada, prejudicando a função vascular e resultando em disfunção endotelial e hipóxia nessas placentas (Liu *et al.*, 2021; Morley *et al.*, 2021).

2.7.2. *A associação entre os Retrovírus Endógenos Humanos e os transtornos psiquiátricos*

Enquanto a maioria dos HERVs parece estar inativada no organismo, diversos estudos revelaram a ativação desses elementos em transtornos associados ao neurodesenvolvimento, como o transtorno do espectro autista (TEA), o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH); transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia e o transtorno bipolar e transtornos neuroinflamatórios ou neurodegenerativos, como a esclerose múltipla e a esclerose lateral amiotrófica (Römer, 2021).

Tamouza e colaboradores (2021) destacaram que pacientes com esquizofrenia ou com transtorno bipolar podem ser estratificados em subgrupos com diferentes perfis inflamatórios e clínicos, baseados na presença da proteína HERV-W Env e de citocinas. Neste estudo, observou-se que a expressão da HERV-W foi associada a elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias no sangue, além de maiores *scores* de maus-tratos infantis (Tamouza et al., 2021). Além disso, pacientes com esquizofrenia que expressavam a proteína HERV-W Env demonstraram apresentar mais sintomas maníacos (Tamouza et al., 2021). Outro achado diz respeito aos transcritos de genes da família HERV-W, que também foram positivamente regulados no córtex frontal de cérebros de indivíduos com esquizofrenia (Yan et al., 2022).’

A expressão anormal de HERV também foi encontrada em pacientes com transtorno bipolar, que se caracteriza pela presença de sintomas flutuantes, envolvendo episódios de mania e de depressão (Cipriani et al., 2022). Episódios maníacos geralmente incluem insônia, aumento de energia, fala rápida, aumento da libido e comportamento irresponsável. Em muitos casos, sintomas, como ilusões e alucinações, também podem ocorrer (Moebus; Quirin; Ehrlenspiel, 2023). Muitos estudos associam o transtorno a mudanças no sistema imunológico inato e adaptativo, incluindo a inflamação. Por exemplo, pacientes com transtorno bipolar frequentemente apresentam elevadas concentrações de interleucinas e proteínas C-reativa (Harrison; Geddes; Tunbridge, 2018; Chen *et al.*, 2023)

De forma similar à esquizofrenia, os transcritos de HERV-W e suas proteínas tiveram seus níveis aumentados no sangue e no cérebro de pacientes com transtorno bipolar (Li et al., 2019; Tamouza et al., 2021). Outro estudo corroborou esses achados, destacando que pacientes bipolares que apresentavam maiores níveis de HERV-W Env também exibiam maiores níveis de IL-1 β e manifestavam sintomas de forma precoce, quando comparados aos pacientes os quais essas proteínas não foram detectadas, sugerindo que a atividade diferencial do HERV-W pode definir subgrupos distintos no transtorno bipolar (Tamouza et al., 2021).

Múltiplos processos, como inflamação, desbloqueio epigenético, bem como a exposição a certas infecções, podem levar à ativação de HERVs. Após a ativação de HERV, sinais de retroalimentação podem amplificar os processos inflamatórios e alterar programas epigenéticos.

2.8. Impactos da infecção por SARS-CoV-2 em processos inflamatórios e no desencadeamento da esquizofrenia

2.8.1. Hipóteses sobre a contribuição inflamatória da Covid-19 para transtornos neuropsiquiátricos

A imunoneuropsiquiatria é um campo de estudo emergente, que propõe que distúrbios imunológicos, resultantes de diversas causas, podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos (Abdoli et al., 2020). Enquanto o sistema imunológico é essencial para o funcionamento do cérebro, sua desregulação pode causar danos ao sistema nervoso, levando ao surgimento de distúrbios neurológicos (Fortunato et al., 2022). Algumas doenças virais, como a catapora, podem representar riscos significativos para a gestante, mas com poucos danos ao feto. No caso da Covid-19, no entanto, a gravidez foi reconhecida como um fator de risco para a gravidade e mortalidade da doença (Alberca et al., 2020; Ellington; Olson, 2022).

Alguns vírus são conhecidos por serem neurotrópicos e entrarem no cérebro, por meio de células neuronais, utilizando o transporte retrógrado ao se ligar a axônios periféricos. Outra via de entrada é a ligação aos neurônios olfativos ou aos leucócitos infectados (Talpur; Elsayed; El-Mallakh, 2023). A exposição a esses patógenos no período perinatal pode resultar em quadros de psicose (Finnell et al., 2021).

No caso do SARS-CoV-2, o risco de complicações neuronais durante a gestação está relacionado tanto à infecção direta, que tem baixa probabilidade de ocorrer por transmissão vertical (Kotlyar et al., 2021), quanto aos efeitos de mediadores químicos, como citocinas e quimiocinas. Além disso, outros sinais e sintomas maternos também podem contribuir para essas complicações, como a febre, a reatividade cruzada entre os anticorpos produzidos contra a infecção na mãe e os tecidos neuronais do feto, além do uso de eventuais medicações aplicadas em resposta à infecção materna, como os anti-inflamatórios e analgésicos (Talpur; Elsayed; El-Mallakh, 2023).

Assim, quando o vírus não é transmitido de forma vertical, ele pode causar danos cerebrais principalmente por meio da AIM (Li et al., 2023). As principais hipóteses que contribuem para a influência da AIM no desenvolvimento do feto são:

- a) a ativação do sistema imunológico e respostas inflamatórias na placenta e no cérebro fetal, o que prejudica seu desenvolvimento e pode levar a transtornos neurológicos (Shook et al., 2022). Isso ocorre porque, ao atravessar a placenta e a barreira hematoencefálica do feto, essas citocinas podem mediar o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) e reduzir o transporte de monoaminas, essenciais para o desenvolvimento fetal (Nezarat, 2024; Wang et al., 2022);
- b) a ativação de linfócitos B e a subsequente transferência de anticorpos maternos para o tecido cerebral do feto, o que pode influenciar o surgimento de transtornos neuropsiquiátricos (Bagnall-Moreau; Spielman; Brimberg, 2023). Por exemplo, na infecção pelo SARS-CoV-2, a ativação do sistema imunológico humoral materno pode causar uma elevação nos níveis de IL-17, relacionado ao fenótipo do TEA e outros transtornos. Por essa razão, o equilíbrio e a homeostase dessas citocinas são fundamentais (Liu; Liang; Fung, 2020);
- c) a placenta, que também é fonte de serotonina necessária para o desenvolvimento do cérebro do feto e para a ativação dos sistemas imunológicos materno e placentário, também pode ser afetada (Chan et al., 2024). Isso pode gerar respostas inflamatórias que bloqueiam as vias de sinalização de serotonina e prejudicam o desenvolvimento cerebral do feto ao reduzir a sinaptogênese (Zengeler et al., 2023);
- d) pode interromper a função mitocondrial no cérebro e aumentar o estresse oxidativo (Ciešlik et al., 2023);
- e) hiperativação da micróglia, que, por se tratar de células do sistema imune inato, desempenha um papel importante na homeostase dos circuitos sinápticos do sistema nervoso central. Porém, sua atividade exacerbada pode gerar efeitos negativos no sistema nervoso (Jasikova, 2024; Zhao et al., 2019);
- f) a modificação da composição e a função da microbiota materna, o que pode impactar a microbiota do feto ou a do neonato, com relevância na manutenção das funções cerebrais saudáveis (Kamiya; Sasaki, 2024). Todas essas hipóteses estão sumarizadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais hipóteses sobre a influência da AIM no desenvolvimento do feto

Hipótese	Efeitos esperados
Respostas inflamatórias (placenta e cérebro)	Malformação do cérebro fetal e transtornos neurológicos
Ativação de linfócitos B maternos	Transferência dos anticorpos para o tecido cerebral do feto, causando transtornos neuropsiquiátricos
Impactos placentários	Bloqueia as vias de sinalização de serotonina e reduz a sinaptogênese
Função mitocondrial interrompida	Os efeitos no cérebro podem aumentar o estresse oxidativo, comprometendo o neurodesenvolvimento
Hiperativação da micróglia	Ativação exacerbada aumenta o estresse oxidativo e causa prejuízos ao sistema nervoso
Modificação da microbiota materna	Impactos na microbiota do feto, prejudicando a manutenção das funções cerebrais

Fonte: (Bagnall-Moreau; Spielman; Brimberg, 2023; Chan et al., 2024; Jasikova, 2024; Kamiya; Sasaki, 2024; Shook et al., 2022).

Outras hipóteses relacionadas ao processo de infecção e à progressão do quadro da Covid-19 em gestantes também podem ter consequências para o neurodesenvolvimento e contribuir para o surgimento de transtornos neuropsiquiátricos. Um exemplo é a febre, um dos sinais clínicos mais comuns em pacientes grávidas com Covid-19, que pode estar associada ao aumento de casos de TDAH em crianças recém-nascidas (Falahi; Abdoli; Kenarkoohi, 2023). Outro fator relevante é a hipóxia e a hipoxemia, que podem ocorrer em casos graves de Covid-19. A baixa oxigenação representa um risco considerável, pois a demanda de oxigênio no organismo é maior nas gestantes, o que pode levar a danos cerebrais graves no feto (Obeagu; Obeagu, 2024).

Além disso, mudanças psicológicas e fisiológicas durante a gravidez podem aumentar os níveis de estresse e ansiedade perinatais. Assim, além dos efeitos diretos da infecção, o contexto da pandemia e as medidas de quarentena elevaram, de modo geral, o nível de estresse nas gestantes (Yoon; Choi, 2023). Esses fatores afetam o sistema imunológico materno, aumentam os níveis de cortisol no sangue e intensificam o estado inflamatório do corpo, o que pode prejudicar o desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro fetal, resultando em complicações neurológicas (Yoon; Choi, 2023).

Além da influência materna no processo de desenvolvimento neurológico do feto, o efeito direto do vírus, nos poucos casos registrados de transmissão vertical, no caso do SARS-CoV-2, também pode representar um agravante. Nesse contexto, transtornos neuropsiquiátricos e os associados ao neurodesenvolvimento, como a depressão, o TDAH, a disfunção cognitiva, a esquizofrenia, o TEA e a ansiedade, têm sido identificados em estudos que avaliaram os efeitos de infecções pré-natais pelo SARS-CoV-2 em gestantes (Edlow et al., 2022).

A complexidade de determinar um equilíbrio para o desenvolvimento saudável das funções neurais e a influência da infecção pelo SARS-CoV-2 nesse processo destaca a necessidade de se investir em estudos futuros, com enfoque na interface e microambiente materno-fetal (Kim et al., 2023).

Esse tipo de pesquisa é crucial para uma melhor compreensão da relação entre a resposta materna à infecção durante a gravidez, a sinalização imunológica, a influência de fatores de crescimento no neonato e o risco de desenvolvimento de doenças neurológicas quando há exposição ao vírus. Além disso, o acompanhamento dessas crianças ao longo de sua vida até a fase adulta também é essencial para determinar esses efeitos a longo prazo (Sturrock et al., 2023).

2.8.2. Paralelos entre as respostas maternas contra a infecção e à esquizofrenia

O SARS-CoV-2 entra nas células por meio da ligação com o receptor da ECA2. Inicialmente, o vírus adentra o corpo pelo trato respiratório superior e alcança o bulbo olfatório por intermédio desse receptor. A partir daí, ele consegue se infiltrar no Sistema Nervoso Central, passando pela sinapse entre a célula e o neurônio mitral (Haidar et al., 2022; Iadecola; Anrather; Kamel, 2020; Talpur; Elsayed; El-Mallakh, 2023). Alternativamente, o vírus pode infectar astrócitos, que são células ricas em receptores da ECA2 (Haidar et al., 2022).

Estudos com modelos animais sugerem que, quando os neurônios apresentam uma superexpressão artificial dos receptores da ECA2, o cérebro se torna um alvo do SARS-CoV-2, tornando esses animais mais suscetíveis a quadros graves de Covid-19 (Bauer et al., 2022; Schimmel et al., 2021). A detecção do vírus no Sistema Nervoso Central, sua presença em tecidos cerebrais, sua capacidade de infectar o cérebro em modelos animais e a detecção de RNA viral em fetos humanos e em tecidos placentários corroboram seu potencial neuroinvasor e sua neurovirulência.

Isso reforça a hipótese de que o SARS-CoV-2 possui um neurotropismo fraco, afetando áreas cerebrais selecionadas (Bauer et al., 2022; Reagan-Steiner et al., 2022). Esse mecanismo de invasão do SARS-CoV-2 em células neuronais não é o único evidenciado na literatura. Outros estudos demonstram que existem outros mecanismos de entrada, inclusive que podem acontecer concomitantemente (Sun; Shi; Jin, 2024).

Todos esses fatores estão associados a patologias neuropsiquiátricas mais específicas, como a esquizofrenia. A oxigenação fetal anormal, a AIM, a inflamação local e o

impacto do SARS-CoV-2 na microbiota são condições que estressam o organismo materno e colocam o desenvolvimento neuronal do feto em risco (Kawikova et al., 2024).

Especificamente em relação à AIM e à hipóxia causadas pela infecção pelo SARS-CoV-2, é sabido que esses processos podem afetar diversas áreas do cérebro fetal. Ao induzirem quadros de neuroinflamação, que envolvem a ativação da micróglia e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, esses fatores podem aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, levando ao estresse oxidativo, o que pode causar danos celulares e interferir em processos do neurodesenvolvimento (Collins; Lemanski; Wright-Jin, 2024; Loayza et al., 2023).

A hipóxia perinatal e a AIM, por exemplo, podem provocar alterações epigenéticas, como na metilação do DNA e na modificação de histonas, impactando funções transcricionais essenciais para o desenvolvimento fetal e para a manutenção da estrutura placentária (Su et al., 2022). Por fim, ambos os processos também alteram o sistema dopaminérgico, o que é um fator crucial para o desenvolvimento da esquizofrenia (Brandon et al., 2022).

Dois estudos foram essenciais no desenvolvimento e no aprimoramento de modelos de neuropatologias, além de contribuírem para a identificação de anormalidades comportamentais e metabólicas, como déficits de interação social, aumento da ansiedade, danos cognitivos e alterações placentárias (Hsiao; Patterson, 2012; Kramer et al., 2023). Esses estudos ajudaram a estabelecer paralelos entre os achados em modelos animais e os sintomas observados em pacientes com autismo e esquizofrenia. Eles também identificaram o papel fundamental das citocinas, especialmente a IL-6 e a IL-17, na mediação dos efeitos do sistema imunológico materno em anormalidades neurológicas no feto.

Meyer e colaboradores (2013) demonstraram a relevância do modelo de Hsiao e Patterson para a esquizofrenia. Nos experimentos realizados, os animais expostos ao sistema imunológico materno receberam estímulos estressantes no período peripuberal, resultando em efeitos sinérgicos nas patologias cerebrais e no comportamento na fase adulta. Considerando que o início dos sintomas da esquizofrenia geralmente ocorre em adultos jovens, esse modelo reflete desafios perinatais, que provavelmente imitam cenários reais (Meyer, 2013).

Dessa forma, tanto os estudos pré-clínicos, quanto os clínicos associam a ativação do sistema imunológico materno, as alterações placentárias e a inflamação à esquizofrenia (Chaves et al., 2024; Hsiao; Patterson, 2012; Kramer et al., 2023; Meyer, 2013). Questões como determinar quando os processos inflamatórios são benéficos ou maléficos para o desenvolvimento cerebral do feto e como inibir terapêuticamente eventos prejudiciais, sem impactar o sistema imunológico de forma a tornar os indivíduos mais suscetíveis às infecções, como a do SARS-CoV-2, representa um ponto de equilíbrio que precisa ser encontrado

(Kawikova et al., 2024).

Como destacado, além da influência da AIM, a hipóxia em gestantes, particularmente em quadros de infecção pelo SARS-CoV-2, também exerce uma influência importante no desenvolvimento neuropsiquiátrico. Um estudo mostrou que gestantes com episódios de hipóxia apresentam um risco significativamente maior de seus filhos desenvolverem esquizofrenia ainda no início da fase adulta (Wang et al., 2021). Em relação ao impacto perinatal da hipóxia no tecido cerebral do feto, estudos de imagem relevaram que áreas, como o hipocampo, os gânglios basais e o tálamo, são particularmente suscetíveis a lesões (Benjamin et al., 2022). O impacto da hipóxia depende do estágio de desenvolvimento do cérebro.

O córtex pré-frontal, uma região fortemente associada à esquizofrenia, inclui áreas de grande vulnerabilidade à hipoxemia, como as zonas arteriais terminais entre uma artéria cerebral anterior e média (Kawikova et al., 2024). Essa região do cérebro também se conecta ao tálamo e ao hipocampo, que são particularmente sensíveis a danos causados pela baixa oxigenação (Cumberland et al., 2023). Exames de imagem cerebral mostraram uma redução do volume do hipocampo em indivíduos com esquizofrenia em comparação com controles saudáveis. Os volumes do hipocampo foram ainda menores em pacientes que sofreram episódios de hipóxia durante o nascimento e no início da vida (Cumberland et al., 2023).

Além disso, outro fator que pode contribuir para a suscetibilidade à hipóxia é o genético. Pesquisadores investigaram treze genes regulados por hipóxia que estão associados às funções neurovasculares. Alterações em regiões de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*) foram identificadas em quatro genes: serina/treonina quinase 1 (AKT1, do inglês *serine/threonine kinase 1*); fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*); proteína ligada à distrobrevina 1 (DNTBP1, do inglês *Dystrobrevin-Binding Protein 1*) e a proteína dependente da superfamília das metiltransferases S-adenosil-L-metionina 1 (GRM3, do inglês *S-adenosyl-L-methionine-dependent methyltransferases superfamily protein 1*) (Gudipati; Kshitiz, 2018; Nicodemus et al., 2008).

Esses achados corroboram a importância das interações gênicas no desenvolvimento da esquizofrenia. Em relação às respostas funcionais no feto, foi observado que, em pacientes saudáveis, há uma tendência de aumento nos níveis do produto proteico do BDNF no sangue umbilical. No entanto, em casos de pacientes que desenvolveram esquizofrenia no futuro, os níveis desse produto foram reduzidos (Li et al., 2023; Willis; Pratt; Morris, 2021).

Outro ponto importante da influência da hipóxia no desenvolvimento cerebral está no desequilíbrio entre os neurotransmissores e seus receptores, condições frequentemente associadas à esquizofrenia (Brandon et al., 2022). Em relação à dopamina, estudos observam reduções na expressão da tirosina hidroxilase em indivíduos que passaram por hipóxia perinatal, além de alterações na expressão dos receptores dopaminérgicos, fatores que são frequentemente observados em pacientes com esquizofrenia (Brandon et al., 2022; Davis et al., 2023).

No sistema glutamatérgico, em situações de hipóxia, a ligação ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) é reduzida, enquanto a transcrição de sua subunidade 1 (NR1) é aumentada nas regiões como o córtex frontal e temporal, no hipocampo e no núcleo accumbens, com níveis elevados persistindo (Vetrovoy *et al.*, 2021). Esse aumento na transcrição da NR1 tem sido relacionado a um comportamento semelhante ao observado na esquizofrenia, podendo ser uma compensação pela hipofunção dos receptores NMDA (Naz et al., 2023).

A existência de estudos que fornecem esses dados reforça a necessidade e a perspectiva de mais investigações, capazes de elucidar os mecanismos histopatológicos envolvidos no aumento da vulnerabilidade fetal aos efeitos externos, como as infecções virais durante a gestação. Além disso, tais pesquisas podem contribuir para uma melhor compreensão das condições associadas a patologias neuropsiquiátricas e para a identificação de marcadores de diagnósticos aplicáveis clinicamente em casos de esquizofrenia (Fernandez-Abascal *et al.*, 2021).

3. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A esquizofrenia apresenta uma expressão fenotípica variável e pouco compreendida, com uma etiologia complexa que envolve uma forte contribuição genética (variando entre 60-80%), além de fatores ambientais e sua interação com a susceptibilidade genética. Sabe-se que a esquizofrenia é um transtorno neurodesenvolvimental e que infecções durante diferentes períodos da gestação podem desencadear fatores genéticos de risco para o desenvolvimento a longo prazo desse transtorno, principalmente quando associadas a fatores ambientais que podem alterar mecanismos epigenéticos para o desenvolvimento dessa condição.

A pandemia de Covid-19 trouxe à tona novos desafios ao revelar o impacto significativo das infecções virais no sistema placentário, na regulação hormonal e na expressão de genes derivados de retrovírus endógenos humanos (HERVs). Nesse contexto, a interação entre esses fatores adquire importância central, dado seu papel no equilíbrio da gestação e potenciais implicações para a saúde a longo prazo.

A saúde gestacional é sustentada por uma rede complexa de interações hormonais, genômicas e imunológicas, que asseguram o desenvolvimento fetal e a adaptação da pessoa gestante. Dentre os aspectos mais críticos, destacam-se a via do estrogênio, um pilar na manutenção da gestação, e os HERVs, elementos genômicos que desempenham funções fisiológicas essenciais, mas que também podem estar associados a desfechos adversos em condições de disfunção.

Evidências indicam que o estrogênio e os HERVs têm impacto direto na regulação da função placentária, na imunotolerância materno-fetal e na angiogênese, processos cruciais para a gestação saudável (Berkane; Ansaldi; Pluchino, 2022). Adicionalmente, a desregulação desses mecanismos, em resposta a infecções como a causada pelo SARS-CoV-2, pode desencadear uma cascata de eventos inflamatórios que compromete a saúde do feto e da pessoa gestante (Abrego-Navarro et al., 2024; Lins, 2021; Yin et al., 2020).

Alterações na via do estrogênio e na expressão de HERVs durante a gestação podem comprometer o desenvolvimento placentário, desencadear desfechos gestacionais adversos e influenciar o desenvolvimento fetal, incluindo o risco de transtornos neuropsiquiátricos na vida adulta, como a esquizofrenia.

A compreensão dos mecanismos pelos quais a Covid-19 e outras doenças virais interagem com a via do estrogênio e os HERVs é essencial para identificar alvos terapêuticos e estratégias preventivas que possam minimizar esses desfechos. Por exemplo, intervenções

voltadas para regular a expressão de genes placentários críticos, como sincitina-1 e sincitina-2, ou para modular a resposta inflamatória durante a gestação, poderiam reduzir significativamente os riscos associados à infecção.

Este estudo apresenta relevância científica ao buscar elucidar mecanismos placentários pelos quais a resposta inflamatória à Covid-19 na gestação pode modular vias críticas do neurodesenvolvimento - particularmente os sistemas estrogênicos (via GPER1) e a ativação de retrovírus endógenos. Buscando evidenciar descobertas que podem abrir perspectivas para novas pesquisas translacionais que integrem avaliação placentária, acompanhamento neurodesenvolvimental a longo prazo e desenvolvimento de fármacos neuroprotetores.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar a expressão de genes inflamatórios e de retrovírus endógenos na placenta de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 no terceiro trimestre e correlacionar esses achados com a expressão gênica e níveis de mediadores inflamatórios em células sanguíneas periféricas de pacientes com esquizofrenia.

4.2. Objetivos secundários

- Traçar o perfil sociodemográfico das participantes em gestação e das pessoas com ou sem esquizofrenia;
- Avaliar o perfil inflamatório no sangue de gestantes com ou sem Covid-19;
- Avaliar a expressão de genes relacionados à via do estrógeno, aos retrovírus endógenos humanos e a resposta inflamatória em tecido placentário de puérperas que tiveram ou não Covid-19;
- Correlacionar as alterações gênicas no tecido placentário com os achados clínicos das gestantes e nos primeiros seis meses dos recém-nascidos;
- Quantificar citocinas inflamatórias no sangue de pessoas com ou sem esquizofrenia;
- Avaliar a expressão de genes relacionados à via do estrógeno, aos retrovírus endógenos humanos e a resposta inflamatória em pessoas com ou sem esquizofrenia;
- Correlacionar as alterações gênicas na camada leucoplaquetária e as alterações inflamatórias em pessoas com esquizofrenia.
- Correlacionar as alterações gênicas placentárias induzidas por infecção pré-natal por SARS-CoV-2 com alterações em pessoas com esquizofrenia.
- Compreender mecanismos moleculares que conectem infecções maternas ao risco de transtorno de esquizofrenia.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Tipo de estudo

Tratou-se de uma pesquisa observacional, qualitativa, quantitativa, transversal e descritiva.

5.2. Condução do estudo

Inicialmente, a ideia do estudo surgiu em correlacionar marcadores genéticos encontrados na placenta de puérperas que estavam com Covid-19 no último trimestre ou no momento do parto, com os mesmos marcadores em células sanguíneas de indivíduos diagnosticados com esquizofrenia. Além de comparar o perfil de marcadores inflamatórios no sangue materno com Covid-19 e portadores de esquizofrenia.

O recrutamento ocorreu no ano de 2022, na maternidade de um complexo hospitalar universitário — a Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) — e em uma unidade da rede pública de assistência em saúde mental, o Hospital de Saúde Mental Professor José Frota Pinto (HSM), ambos localizados no município de Fortaleza, Ceará.

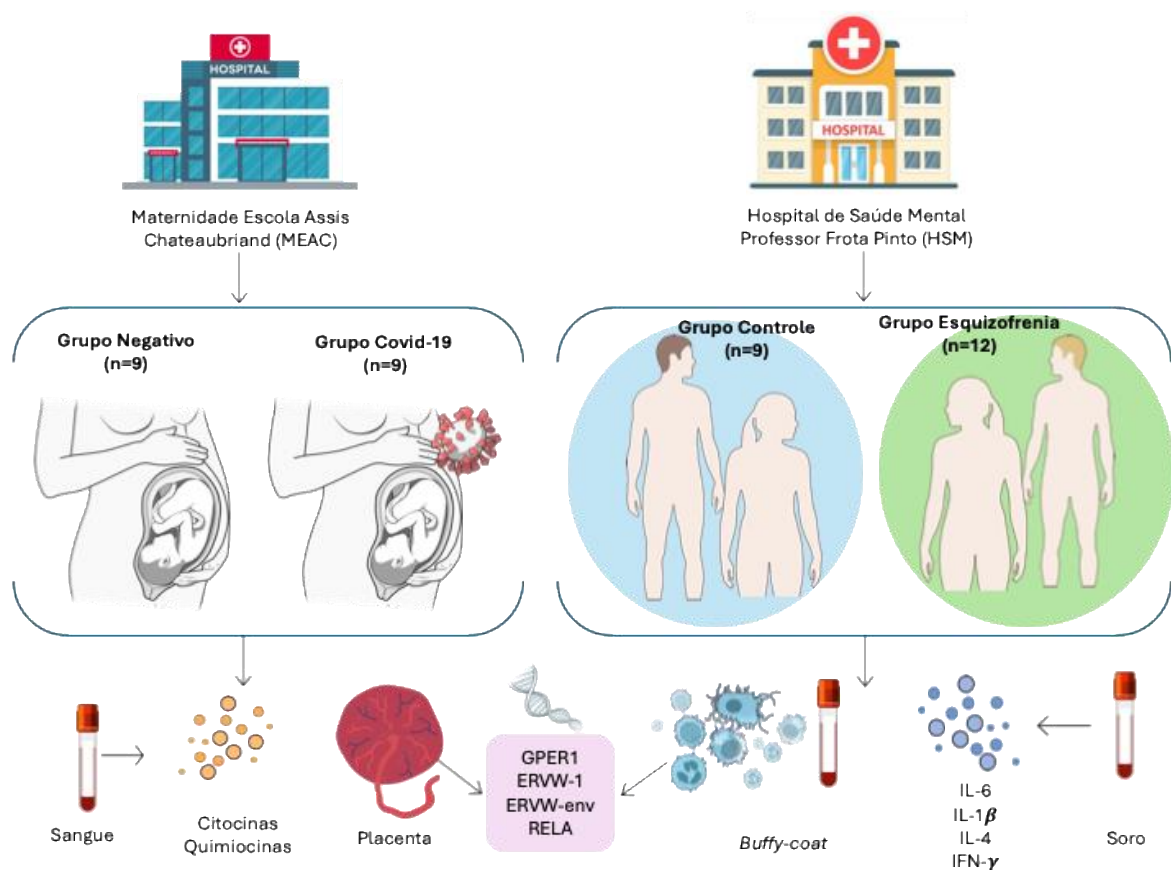
A população da amostra recrutada na maternidade foi composta de mulheres atendidas no serviço de emergência e encaminhadas para centro cirúrgico ou centro de parto humanizada na unidade. As participantes da pesquisa realizaram teste de detecção do vírus SARS-Cov-2 por meio de amostras de *swab* da nasofaringe e de acordo com o resultado foram divididas em grupos de pacientes com amostra positiva ou negativa. Por meio de protocolo da própria unidade, as pacientes com amostras positivas para SARS-CoV-2 foram submetidas a parto cirúrgico e isolamento no puerpério.

As participantes em gestação foram examinadas seguindo a Escala do Impacto do Coronavírus nas Experiências Perinatais (EICEP) para conhecer as experiências de grávidas e recém mães durante a pandemia da COVID-19. Esta ferramenta de avaliação surgiu como um esforço colaborativo de mais de 100 cientistas e clínicos especialistas que se juntaram para criar uma ferramenta que pudesse ser sensível tanto aos eventos e circunstâncias da vida das mulheres quanto às suas respostas únicas a esses eventos (Kentschke et al., 2022).

Na unidade de assistência de saúde mental foram recrutados pacientes com diagnóstico estabelecido de esquizofrenia conforme critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doença Mental, quinta edição (DSM-V). Todos os pacientes estavam em uso de

antipsicóticos regularmente com duração entre 6 meses e 15 anos. Ao final foram incluídos na pesquisa amostras de pacientes entre 20 e 53 anos de idade. Os voluntários sem esquizofrenia ou outros transtornos mentais foram avaliados pelo MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*). As entrevistas e avaliações clínicas foram realizadas no ambulatório do HSM. Foram recrutados 21 participantes voluntários e divididos em dois grupos: nove participantes sem nenhum transtorno mental (Grupo Controle) e 12 participantes com diagnóstico para esquizofrenia (Grupo Esquizofrenia) (Figura 4).

Figura 4 – Esquema gráfico sobre a condução do estudo, separação dos grupos e análises realizadas



Fonte: Elaboração própria utilizando ferramentas do bioart.niaid.nih.gov.

5.3. Critérios de inclusão e exclusão

5.3.1. Participantes gestantes

Na população de mulheres atendidas na maternidade, foram incluídas aquelas que:

- Tivessem acima de 37 semanas de gestação;

- Residissem em Fortaleza e Região Metropolitana;
- Assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Responderem ao questionário da pesquisa;
- Aceitassem realizar a coleta de sangue materno e fetal, coleta de líquido amniótico, *swab* nasofaríngeo para teste de PCR e coleta da placenta e do cordão umbilical.

Dessa amostragem foram excluídas as mulheres:

- Cujos recém-nascidos viessem a óbito;
- Que não tivessem interesse em manter contato com os pesquisadores após o parto;
- Menores de idade e legalmente incapazes;
- Mulheres diagnosticadas com pré-eclâmpsia, diabetes *mellitus* e retenção de crescimento intrauterino.

5.3.2. *Participantes com ou sem esquizofrenia*

Na população amostral recrutada nos ambulatórios da unidade de saúde mental, foram incluídos aqueles que:

- Se enquadrava no diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do Manual Estatístico e Diagnóstico dos Transtornos Mentais na 5ª edição (DSM-V);
- Pacientes maiores de 16 anos;
- Estivessem em tratamento médico no ambulatório do Hospital de Saúde Mental;
- Aceitassem responder a entrevista do MINI;
- Assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Aceitassem responder os questionários da pesquisa;
- Aceitassem realizar a coleta de sangue venoso.

Destes pacientes foram excluídos os voluntários saudáveis ou com esquizofrenia que se enquadrasse em alguns dos critérios listados:

- Presença de doenças autoimunes;
- Estado infeccioso, seja viral ou bacteriano, no momento ou na última semana;

- Uso de vacina no último mês;
- História de epilepsia precedendo o diagnóstico de Esquizofrenia;
- História de tumor cerebral;
- Presença de doença hepática, renal ou cardíaca graves;
- Psicose alcoólica ou tóxica;
- História de dependência/abuso de substâncias psicoativas;
- Gravidez, situação de potencial gravidez e/ou lactação;
- Hipotireoidismo;
- Doenças inflamatórias crônicas;
- Diabetes *mellitus*;

5.4. Coleta de dados

5.4.1. Participantes gestantes

Na maternidade escola, a coleta de dados foi realizada a partir de 2021. Durante o primeiro semestre de 2021, uma equipe multiprofissional foi treinada para colher os materiais biológicos das pacientes (secreção nasofaríngea, placenta, cordão umbilical e líquido amniótico) que obedecessem aos critérios de inclusão e aceitassem participar da pesquisa.

No momento do parto, a equipe de pesquisa foi requisitada pelos profissionais da Maternidade Escola para coletar os materiais biológicos. A equipe também aplicou o questionário (Apêndice A), preencheu a ficha de recrutamento (Apêndice B) e o solicitou às participantes a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C). A equipe foi devidamente treinada quanto ao uso de equipamentos de proteção individual e aos protocolos de isolamento hospitalar.

No primeiro momento, a visita à paciente visava esclarecer informações sobre a pesquisa e a coleta de seu consentimento para posterior realização dos questionários e coleta dos materiais biológicos. O questionário inicial (Apêndice A) baseou-se na coleta de informações sociodemográficas (idade, nacionalidade, naturalidade, etnia, estado civil, escolaridade, ocupação, situação domiciliar, dentre outros), evolução da doença, possíveis comorbidades associadas à gravidez atual e/ou anteriores, histórico familiar de doenças e outros agravos, histórico de saúde da participante, medicamentos utilizados, uso de suplementos vitamínicos, além disso, foi questionado se houve o uso de álcool e outra drogas antes ou

durante a gestação.

Após o parto, também foram coletadas informações sobre o neonato, como: peso, estatura, sexo e circunferência da cabeça e do peito. Foram coletas informações sobre os desfechos obstétricos, como a avaliação da Escala de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida para verificar a saúde do recém-nascido. Além disso, foi mensurado o anticorpo Ig-G anti S no cordão umbilical do recém-nascido e após seis meses de nascido. Com o intuito de avaliar o desenvolvimento infantil, nos domínios de cognição, comunicação e funções motoras, foi aplicada a Escala de Bayley no intervalo de seis após o nascimento.

5.4.2. Pessoas com ou sem esquizofrenia

Nos ambulatórios da unidade do hospital de saúde mental, a coleta de dados foi realizada por meio de entrevista e avaliações dos sintomas por médicos psiquiatras. Os participantes foram inicialmente questionados se gostariam de participar voluntariamente da pesquisa e aceitavam responder os questionários e entrevista. O questionário epidemiológico (Apêndice D) baseou-se na coleta de informações sociodemográficas básicas (idade, sexo, estado civil, renda familiar, escolaridade e local da residência). Ademais, o questionário visou obter informações sobre a saúde (tabagismo, nível do tabagismo, alcoolismo, nível do alcoolismo e se era praticante de atividades físicas). Os dados foram obtidos tanto pela análise do prontuário como por entrevista aos pacientes, ou responsáveis legais, quando necessário.

Os participantes portadores de esquizofrenia foram questionados sobre a idade do início dos sintomas do transtorno, tempo de diagnóstico, quais os antipsicóticos e outros psicofármacos faziam uso e a duração da farmacoterapia e o histórico familiar de esquizofrenia. A avaliação de sintomas dos pacientes foi realizada pela Escala Breve de Avaliação de Sintomas Psiquiátricos (BPRS, do inglês *Brief Psychiatric Rating Scale*) (Anexo A).

5.5. Coleta e preparo das amostras biológicas

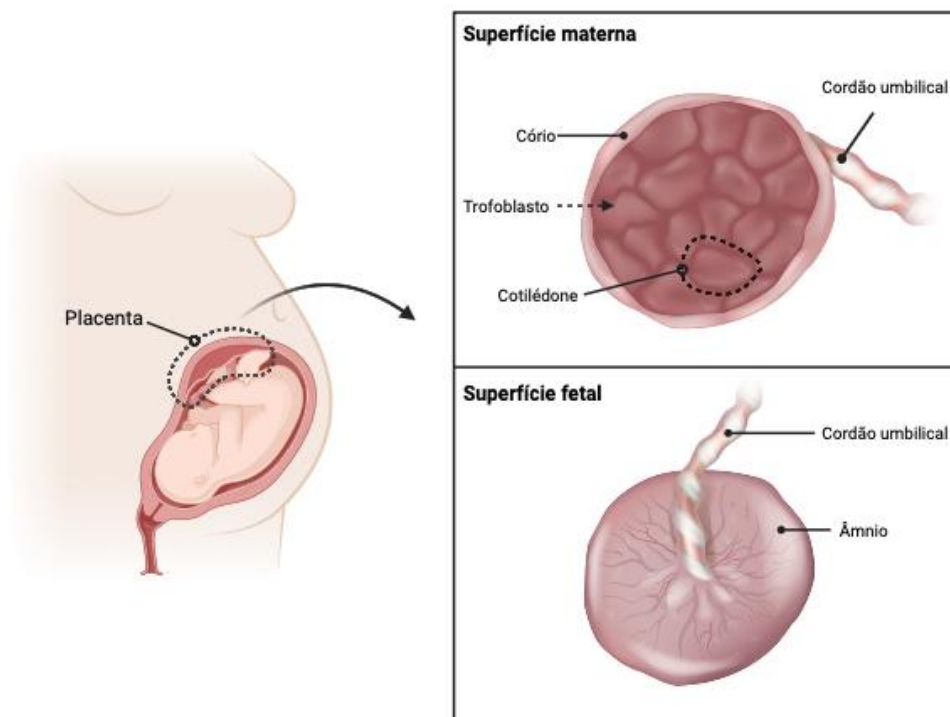
5.5.1. Dissecção da placenta

Cada gestante gerou uma placenta para ser analisada no Laboratório de Neuropsicofarmacologia, no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, da Universidade Federal do Ceará (NPDM-UFC). A placenta foi posicionada sobre uma bandeja de aço inoxidável previamente desinfetada e esterilizada por autoclave. A dissecção da placenta

foi iniciada pela face fetal, onde foram divididas em quatro quadrantes. As regiões seccionadas tinham uma distância média de quatro centímetros da inserção do cordão umbilical e, necessariamente, precisariam estar localizadas acima de um cotilédone.

Além disso, regiões muito vascularizadas eram evitadas, tendo em vista que a placenta era recém coletada e o sangue impedia a visualização precisa das estruturas. Após a dissecação de cada quadrante, eles foram divididos em três amostras e o âmnio da região seccionada também foi coletado. O mesmo procedimento foi realizado para dissecar a face materna e, necessariamente, foi retirada do mesmo cotilédone. Nesta face não há presença de âmnio (Figura 5).

Figura 5 – Características das diferentes superfícies da placenta



Fonte: Elaboração pelo BioRender.com.

As amostras de face fetal e face materna foram acondicionadas em microtubos de 2 ml de volume contendo 500 µl de uma solução inibidora de RNase (Sigma-Aldrich®) para posterior extração de ácido ribonucleico total (RNA total), síntese de ácido desoxirribonucleico complementar (DNAc) e amplificação através da reação em cadeia da polimerase em tempo real. Todos os materiais biológicos que foram utilizados na pesquisa foram armazenados em freezer -70 °C e o restante da placenta foi devidamente descartado por oferecer risco de contágio.

5.5.2. Separação da camada leucoplaquetária

Amostras de sangue periférico dos participantes portadores de esquizofrenia ou sem nenhum transtorno mental (grupo controle) foram coletadas utilizando-se tubo para sorologia com gel separador VACUETTE® 5 ml CAT 13x100 tampa vermelha-anel amarelo, PREMIUM e tubo de EDTA K3 VACUETTE® 3 ml K3E 13x75 tampa roxa-anel preto, PREMIUM. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3.500 rpm por 10 min. Os tubos de tampa roxa geraram amostras de plasma e *buffy-coat*, enquanto os tubos de tampa vermelha geraram amostras de soro. Foram preparadas alíquotas de 300 µL de soro e plasma atentando-se para correta identificação.

As amostras de sangue coletadas com anticoagulante Ácido Etilenodiaminotetracético (EDTA) formaram três diferentes fases: uma fase vermelha formada por hemácias no fundo do tubo, uma fase intermediária branca formada por células leucocitárias e plaquetas (*buffy-coat*) e uma camada superior contendo o plasma. Dessa forma, para separar a camada leucoplaquetária foi necessário remover todo o plasma, cuidadosamente, posicionando-se a ponteira na superfície do material restante e aspirando-se levemente em movimentos circulares, buscando obter o máximo do material esbranquiçado e o mínimo de células vermelhas. As amostras de *buffy-coat* foram armazenadas no freezer a -70 °C para posterior extração de RNA total. As amostras de soro foram utilizadas para análise de marcadores inflamatórios.

5.5.3. Quantificação de marcadores inflamatórios

5.5.3.1. Citocinas no sangue materno com ou sem Covid-19

Foram quantificadas citocinas e quimiocinas no sangue de mães com Covid-19. As citocinas e quimiocinas mensuradas no sangue materno foram selecionadas com base em dois critérios: alvos enriquecidos no sangue materno e alvos conhecidos por estarem relacionados à Covid-19 ou a transtornos neurodesenvolvimentais. Para rastrear os alvos enriquecidos no sangue materno, foi analisado um conjunto de amostras de plasma materno utilizando um ensaio de membrana proteômica. As citocinas foram quantificadas utilizando o arranjo de citocinas humanas (*Human XL Cytokine Array Kit, Proteome profiler™, R&D Systems, da Bio-Techne®, Minneapolis, MN, USA*). Todas as análises de arranjos de proteínas foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante. Os arranjos foram escaneados e as mensurações de densidade

ótica foram obtidas pelo *GelAnalyzer* 19.1.

5.5.3.2. *Citocinas no soro de pessoas com ou sem esquizofrenia*

Amostras de soro (50 µL) selecionadas de acordo com critérios de interesse foram submetidas a análise multiplex do painel de citocinas, utilizamos o sistema Luminex® (tecnologia Luminex xMAP, Laboratórios *Bio-Rad, Hercules, CA, USA*) com o kit *Human Premixed Multi-Analyte* (cat.: LXSAHM-09; R&D Systems), o qual faz a dosagem simultânea de quatro citocinas, a saber: interleucina (IL) 1 beta (IL1-β), IL-6, IL-4 e interferon gama (IFN-γ). Para a análise dos resultados utilizamos a média da intensidade de fluorescência (MFI) fornecida pelo *software* xPONENT® (*Luminex Corporation, Texas, USA*). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as especificações do fabricante.

5.6. Expressão relativa dos genes

5.6.1. *Extração do ácido ribonucleico total*

As amostras de placenta das participantes com ou sem Covid-19 e da camada leucoplaquetária coletadas dos participantes portadores de esquizofrenia ou controles saudáveis foram conservadas em solução inibidora de RNase (Sigma-Aldrich®). O RNA total foi extraído dessas amostras utilizando o reagente TRIZOL® seguindo a metodologia de (Chomczynski; Sacchi, 1987).

A extração pelo método de tiocianato de guanidina consiste nas seguintes etapas: inicialmente, banhou-se os tecidos em 1 mL de reagente TRIzol® em microtubos, depois homogeneizou-se fortemente. No caso da extração de RNA nos tecidos placentários, os microtubos contendo os tecidos com TRIzol® foram colocados em um *Bead Ruptor* para devida lise e homogeneização do tecido.

Prosseguindo, acrescentou-se 200 µL de clorofórmio para separar a solução em uma fase aquosa e uma fase orgânica. Homogeneizou-se em vórtex por 15 segundos e incubou-se em temperatura ambiente por 5 minutos. Removeu-se a fase aquosa e colocou-se em outro microtubo estéril e livre de RNase. Adicionou-se 500 µL de álcool isopropílico e homogeneizou-se em vórtex. Incubou-se por 10 minutos em temperatura ambiente. Centrifugou-se a 12.000 g, a 4 °C por 10 minutos. Logo após esse processo, foi possível

visualizar o *pellet* de RNA total. Descartou-se o sobrenadante, cuidadosamente, para não perder o *pellet* de RNA. Adicionou-se 1 mL de álcool etílico a 75% gelado. Homogeneizou-se em vórtex e centrifugou-se a 12.000 g, 4 °C por cinco minutos. Em seguida, desprezou-se o álcool etílico. O processo de lavagem com álcool etílico 75% foi repetido até obtenção de um *pellet* esbranquiçado ou transparente.

Posteriormente, secou-se o *pellet* e eluiu-se com água ultrapura tratada com DEPC (*Diethyl pyrocarbonate*) para o volume final desejado. Ao final o RNA total extraído foi armazenado no freezer -70 °C. Após a extração do RNA, foi determinada a concentração de RNA na solução final utilizando o NanoDrop® (*Thermo Fisher Scientific, USA*) ou o Cytation™ 5 (*BioTek, USA*). As mensurações foram realizadas em duplicatas de 1 µL de solução de RNA total.

Concomitante a concentração em ng/µL, realizou-se a avaliação da pureza do RNA através da razão de absorbância 260/280 nm. Razões 260/280 abaixo de 1,8 indicava presença de proteínas. Além disso, foram avaliadas com relação a contaminação com fenol e outros contaminantes orgânicos pela razão de absorbâncias 260/230. Ambas foram fornecidas pelo programa do aparelho.

A avaliação da concentração de RNA total de cada amostra é importante para obtenção de um volume de amostra adequado para a realização da síntese do ácido desoxirribonucleico complementar (DNAc)

5.6.2. Síntese de ácido desoxirribonucleico complementar

O Ácido Desoxirribonucleico complementar (DNAc) foi sintetizado com o *GoScript™ Reverse Transcriptase* (Promega Biotecnologia do Brasil LTDA, afiliada da *Promega Corporation*, EUA). O volume final de cada reação foi de 20 µL, sendo 2 µL de *GoScript™* tampão de enzima, 4 µL *GoScript™* tampão de reação com *primers* randômicos, a quantidade de RNA para síntese de 2 µg de DNAc, onde o volume utilizado em µL foi dependente da concentração de RNA total na amostra. Utilizou água livre de nuclease fornecida no *kit* para completar o volume até 20 µL. O protocolo da reação foi realizado no Veriti 96 *Well Thermal Cycler* (*Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific*, EUA), à 25 °C por cinco minutos, 42 °C por 60 minutos, 70 °C por 15 minutos e 4 °C até remoção das amostras. As concentrações de cada amostra de DNAc também foi mensurada utilizando 1 µL no NanoDrop®. O DNAc foi armazenado em freezer -30 °C até a sua utilização no qPCR.

5.6.3. Reação em cadeia da polimerase em tempo real

Realizamos uma avaliação da eficiência de amplificação para cada gene de interesse. Durante o processo de padronização da RT-qPCR, o GAPDH e β -actina foram selecionados como genes de referência para fins de normalização. Os primers utilizados nesta pesquisa foram desenvolvidos com base nas sequências de RNA mensageiro dos genes alvo e de referência, que foram obtidas a partir do banco de dados *GenBank* no site do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). O *design* dos primers específicos foi facilitado pela ferramenta Primer-BLAST, disponível em (www.ncbi.nlm.nih.gov). Todos os primers utilizados estão descritos na tabela 1.

A expressão gênica foi avaliada por meio do sistema de Reação em Cadeira de Polimerase em tempo real (*CFX Opus Real-Time PCR Systems*, Bio-Rad Laboratories®, EUA), utilizando o kit GoTaq® qPCR Systems (Promega® Corporation, EUA). O kit consistia em um GoTaq® qPCR Master Mix, contendo um corante BRYT Green® e uma água livre de nuclease. Para o ensaio de qPCR foram seguidas as instruções do fabricante. As concentrações dos primers foram determinadas realizando uma curva de primers utilizando um pool das amostras que foram avaliadas. Além disso, foi realizada uma curva de eficiência das amostras a serem analisadas para determinar qual a melhor concentração de DNAc para reação de qPCR.

A reação em cadeia de polimerase foi programada de acordo com o protocolo do fabricante (Promega® Corporation, EUA). Resumidamente, o protocolo consistia em cinco etapas: uma etapa onde as amostras eram submetidas a 95 °C por dois minutos, depois 40 ciclos de 95 °C por 15 segundos e 60 °C por um minuto. Após os 40 ciclos no termociclador, foi realizada uma curva de *melting* para cada amostra a 65 °C por cinco segundos e uma elevação brusca de temperatura até 95 °C. Amostra que não apresentava curva de *melting* ou temperatura de *melting* não foram consideradas para análise.

Os valores de *threshold cycle* ou ciclo limiar (Cq ou Ct) dos genes avaliados foram obtidos pelo *CFX Maestro Software* do equipamento. Os valores de Cq foram exportados para o Office Excel Microsoft 2016, assim como a temperatura de *melting* de cada amostra. As quantificações de expressão relativa de RNAm foram calculadas de acordo com a metodologia (Schmittgen; Livak, 2008) modificado. O cálculo de expressão relativa do gene alvo em relação à média aritmética dos Cqs dos genes de referência e, depois foi realizado o método $2^{-(\Delta Cq)}$, essa normalização facilita a comparação da expressão gênica entre amostras de diferentes grupos (Pfaffl, 2001). Algumas análises de RT-qPCR utilizam esse método de normalização para

expressas os resultados (Červenák et al., 2022; Gomes et al., 2024)

Tabela 01 – Sequência de nucleotídeos dos *primers* utilizados na reação em cadeia de polimerase quantitativa (qPCR).

Genes alvo	<i>Primers</i>	Sequência
GAPDH	GAPDH HOMO-S	5'- GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'
	GAPDH HOMO-AS	5'- GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'
β-Actina	ACTB HOMO-S	5'- CGCGAGAAGATGACCCAG-3'
	ACTB HOMO-AS	5'- TAGCACAGCCTGGATAGCAA-3'
GPER1	GPER1 HOMO-S	5'- GTGAACATCAGCTTCCGCGA-3'
	GPER1 HOMO-AS	5'- GGTGAGGAAGAAGACGCTGC-3'
RelA	RELA HOMO-S	5'- GAAGGAACGCTGTCAGAGGC-3'
	RELA HOMO-AS	5'- CGGATGCCAGGTCTGTGAAC-3'
HERV-W1	HERV-W1 HOMO-S	5'- CCACCACTGCTGTTTGCCAC-3'
	HERV-W1 HOMO-AS	5'- GCCTCGTGTCTCTGACCTGGGG-3'
HERV-W-Env	HERV-W-env HOMO-S	5'- ACTTTGTCTCTTCCAGAATCG-3'
	HERV-W-env HOMO-AS	5'- GCGGTAGATCTTAGTCTTGG-3'

Fonte: Elaboração própria.

5.7. Aspectos éticos e legais da pesquisa

5.7.1. Aspectos éticos relacionados as participantes gestantes

A pesquisa seguiu a Resolução 466/12, comprometendo-se em respeitar a vida na ótica do indivíduo, das coletividades, da biótica, assegurando a autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade. Além de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado.

O estudo foi descrito e explicado às participantes e foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C). Foi dada a opção de desistir a qualquer momento e escolher se seus dados poderiam ser utilizados ou não nos resultados da pesquisa.

A presente pesquisa faz parte de um projeto mais abrangente que passou pela apreciação da comissão de ética da Plataforma Brasil e tem o número de parecer (4.492.367). Após o consentimento das pacientes o material biológico foi transportado para o laboratório de pesquisa localizado no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM). Foi preparado um local adequado para o material conforme Normas Técnicas de Biossegurança padronizadas pelo Laboratório.

5.7.2. Aspectos éticos relacionados as pessoas com ou sem esquizofrenia

A presente pesquisa utilizou participantes de um projeto maior que seguiu as diretrizes ética presentes na Declaração de Helsinki (*World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects,* 1997) e a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (CEP/UFC/PROPESQ) e foi aprovado sob número do parecer 5.174.216 (Anexo B).

O estudo foi explicado cuidadosamente aos participantes e seus familiares e então foi obtido um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice E). A pesquisa envolveu incômodos toleráveis como o desconforto da punção venosa e o incômodo em responder às perguntas do questionário e da avaliação clínica. A autonomia dos participantes foi respeitada, permitindo a desistência em qualquer momento da pesquisa.

5.8. Análise estatística

Todos os resultados foram expressos em média \pm erro-padrão da média (EPM), com exceção dos dados de proteômica das citocinas no sangue materno, onde foram expressos em uma relação da média de densidade de pixels. A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* Jamovi versão 2.6.17. Os gráficos foram elaborados utilizando o *software* GraphPad Prism 10.2.2. Os dados foram testados com relação à sua distribuição de probabilidade contínua usando o teste de Shapiro-Wilk para determinar qual tipo de análise estatística seria aplicada. Os dados também foram testados com relação a homogeneidade usando o teste de Levene. Possíveis *outliers* foram identificados utilizando o método ROUT desenvolvido pelo GraphPad Prism. Quando identificados foram excluídos da análise.

As análises de expressão relativa e mensurações das citocinas nas amostras dos pacientes saudáveis ou com esquizofrenia foram realizadas utilizando testes t para amostras independentes. Quando os dados assumiam distribuição normal ou Gaussiana foi utilizado o teste t de Student. No caso dos dados que rejeitavam a hipótese de distribuição normal, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney e dados expressos como mediana e amplitude interquartil (AIQ).

Os resultados de comparações entre as expressões relativas dos genes nas placentas das participantes gestantes foram analisados por modelos lineares generalizados (GLMs, do

inglês *Generalized Linear Models*) utilizando como fatores “face da placenta” (face fetal e face materna) e “doença” (com ou sem covid-19 no terceiro trimestre de gestação). O teste de *post hoc* de Tukey foi aplicado para verificar múltiplas comparações. A escolha da distribuição de dados e função de ligação para o GLM foi baseada no valor de AIC. Foi selecionado o modelo mais adequado, que apresentasse o menor valor de AIC, depois de testar para as seguintes distribuições: normal ou Gaussiana, Gamma, Poisson ou Binominal Negativa (Bertagna et al., 2021). Em todas as comparações foi considerado estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.

Neste estudo, os GLMs foram utilizados por sua capacidade de lidar com distribuições de erro não normais associadas às variáveis de resposta. Essa metodologia estatística emprega uma função de ligação, que integra diferentes modelos, como regressão linear, logística e de Poisson. Essa abordagem possibilita ajustar a distribuição da variável de resposta de acordo com as características dos dados analisados, proporcionando uma modelagem mais adequada e específica.

Para testar a hipótese de uma possível correlação entre a expressão gênica na placenta e a expressão dos mesmos genes em pacientes portadores de esquizofrenia, foram realizadas análises de correlação, utilizando os métodos de Pearson ou Spearman, conforme a distribuição.

6. RESULTADOS

6.1. Resultados relacionados as participantes gestantes com ou sem covid-19

6.1.1. *Características sociais e gestacionais das participantes*

A Tabela 2 exhibe as características sociodemográficas e os resultados obstétricos das gestantes, classificadas em dois grupos distintos: aquelas com Covid-19 (grupo Covid-19) e aquelas sem a doença (grupo negativo). A média da idade materna no grupo Covid-19 foi de 30,44 anos, enquanto no grupo negativo foi de 28,33 anos. O teste t de Student para amostras independentes não indicou diferença significativa entre as médias ($p = 0,490$). A média da idade gestacional no grupo Covid-19 foi de 252,22 dias, significativamente menor que a do grupo negativo, que apresentou média de 277,88 dias ($p = 0,002$).

Em relação ao tipo de parto, as mulheres do grupo negativo tiveram, predominantemente, partos vaginais (66,67%), enquanto no grupo Covid-19, 100% dos partos foram cesáreos, seguindo o protocolo da maternidade. Não houve diferença estatisticamente significativa no peso dos recém-nascidos entre os grupos, sendo a média de 3.365 g no grupo negativo e 2.959,5 g no grupo Covid-19. Da mesma forma, não se observou diferença significativa na estatura dos recém-nascidos, com médias de 49 cm para o grupo negativo e 46,25 cm para o grupo Covid-19.

Quanto ao sexo dos recém-nascidos, observou-se uma predominância do sexo feminino no grupo negativo, enquanto no grupo Covid-19 a maioria dos recém-nascidos era do sexo masculino. A maioria dos recém-nascidos apresentaram o escore de Apgar maiores ou igual a 8, apenas um recém-nascido de gestante do grupo Covid-19 apresentou escore igual a 6.

Tabela 2 – Características gestacionais das participantes e avaliação clínica dos recém-nascido (N=18)

		Grupos		Valor <i>p</i>
		Negativo (n=9)	Covid-19 (n=9)	
Idade materna (anos)	-	28,33 ± 7,58 (9)	30,44 ± 4,8 (9)	0,490
Idade gestacional (dias)	-	277,88 ± 5 (8)	252,22 ± 18,84 (9)	0,002*
Tipo de parto	Cesário	3 (33,33%)	9 (100%)	
	Vaginal	6 (66,67%)	0 (0%)	
Escala de Apgar 1'	6	0 (0%)	1 (12,5%)	
	8	4 (44,44%)	2 (25%)	
	9	5 (55,56%)	5 (62,5%)	
Escala de Apgar 5'	8	1 (11,11%)	0 (0%)	
	9	7 (77,78%)	9 (100%)	
	10	1 (11,11%)	0 (0%)	
Peso do RN (g)	-	3.365,00 ± 246,13 (9)	2959,5 ± 935,86 (8)	0,228
Altura do RN (cm)	-	49 ± 1,5 (9)	46,25 ± 4,5 (8)	0,103
Sexo do RN	Feminino	6 (66,67%)	4 (44,44%)	
	Masculino	3 (33,33%)	5 (55,56%)	

Resultados expressos em média ± desvio-padrão. * Controle vs Covid-19, $p < 0,05$; RN – Recém-nascido. Fonte: Elaboração própria.

6.1.2. Características clínicas e desenvolvimentais dos recém-nascidos

A Tabela 3 apresenta os resultados da análise de um anticorpo anti-SARS-CoV-2, bem como o desenvolvimento dos recém-nascidos durante os primeiros seis e 18 meses de vida. Os dados são organizados em dois grupos distintos: recém-nascidos (RNs) de mães que não contraíram Covid-19 no terceiro trimestre de gestação (grupo negativo: n=9) e aqueles cujas mães foram diagnosticadas com Covid-19 no último trimestre gestacional (grupo Covid-19: n=9). O número amostral de ambos os grupos nos resultados da aplicação da Escala Bayley é menor, pois nem todas as mães traziam seus bebês para acompanhamento.

Com relação a detecção de IgG anti-SARS-CoV-2 no cordão umbilical, a maior proporção dos RNs das mães que não se infectaram com Covid-19 (77,78%) apresentou IgG anti-S. Já em relação ao grupo de RNs das puérperas que tiveram Covid-19, apenas 22,22% possuíam IgG anti-S no cordão umbilical. Vale ressaltar que apenas uma gestante do grupo Covid-19 havia tomado duas doses da vacina para a doença. Enquanto, apenas uma gestante do

grupo negativo não tomou vacina, as outras oito participantes tomaram no mínimo uma dose da vacina contra Covid-19.

A avaliação do desenvolvimento dos bebês foi separada por domínios referentes a funções cognitivas, comunicativas e motoras. A classificação foi dividida em muito superior, superior, média alta, média, média baixa, limítrofe e extremamente baixa. Nenhum dos recém-nascidos atingiram as classificações “superior” ou “muito superior”.

Nos primeiros seis meses de vida, 50% dos bebês de mães do grupo Covid-19 atingiram a média na avaliação das funções cognitivas, 25% ficaram na média baixa e 25% demonstraram desenvolvimento extremamente baixo nesse domínio. Na avaliação das funções comunicativas, 66,67% dos analisados ficaram na classificação média e 33,33% ficaram no nível limítrofe. Já nas funções motoras, dos recém-nascidos de mães com Covid-19, 57,14% atingiram a classificação média, 28,57% a média baixa, e um deles apresentou uma deficiência no desenvolvimento motor, sendo classificado como extremamente baixo.

Em contraste, todos os recém-nascidos de mães do grupo negativo alcançaram a média na avaliação das funções cognitivas. Nas funções comunicativas, quase todos apresentaram desenvolvimento “médio”, com exceção de um, que foi classificado como limítrofe. Além disso, nas funções motoras, eles alcançaram “média alta” (33,33%), “média” (50,00%) e “média baixa” (16,67%).

Tabela 3 – Análise sorológica e características desenvolvimentais no recém-nascido de gestantes que tiveram ou não Covid-19 (N=10-18)

		Classificação da Escala Bayley	Grupos	
			Negativo (n=5-9)	Covid-19 (n=5-9)
IgG anti-S no cordão umbilical	Positivo	-	7 (77,78%)	2 (22,22%)
	Negativo	-	2 (22,22%)	7 (77,78%)
		Média alta	0 (0,00%)	0 (0,00%)
		Média	6 (100,00%)	4 (50,00%)
		Média baixa	0 (0,00%)	2 (25,00%)
		Limítrofe	0 (0,00%)	0 (0,00%)
		Extremamente baixa	0 (0,00%)	2 (25,00%)
Escala Bayley (6m)	Domínio cognição	Média alta	0 (0,00%)	0 (0,00%)
		Média	5 (83,33%)	4 (66,67%)
		Média baixa	0 (0,00%)	0 (0,00%)
		Limítrofe	1 (16,67%)	2 (33,33%)
		Extremamente baixa	0 (0,00%)	0 (0,00%)
		Média alta	2 (33,33%)	0 (0,00%)
		Média	3 (50,00%)	4 (57,14%)
		Média baixa	1 (16,67%)	2 (28,57%)
		Limítrofe	0 (0,00%)	0 (0,00%)
		Extremamente baixa	0 (0,00%)	1 (14,29%)

Fonte: Elaboração própria.

6.1.3. Citocinas e quimiocinas no sangue materno das gestantes

Foi feita uma análise proteômica de um conjunto de 30 amostras de sangue materno infectado por SARS-CoV-2 comparando o conteúdo das proteínas com 10 amostras de sangue materno sem infecção por SARS-CoV-2.

Os resultados demonstraram uma regulação positiva, ou seja, uma superexpressão das proteínas no sangue materno do grupo Covid-19 em relação ao grupo negativo. As proteínas reguladas positivamente foram as seguintes: LIF, uma citocina da família da interleucina-6; interleucina-5; interleucina-8; IP-10 (Proteína 10 induzida pelo interferon gama); interleucina 12 p70, sendo a interleucina ativa; interleucina 16; interleucina 19; interleucina 23; Quimiocina

Regulada pela Ativação do Timo (TARC), também conhecida como CCL17; a enzima mieloperoxidase e o Fator D do Sistema Complemento (Tabela 04).

Tabela 4 – Proteômica de citocinas reguladas positivamente no sangue de grávidas infectadas com SARS-CoV-2

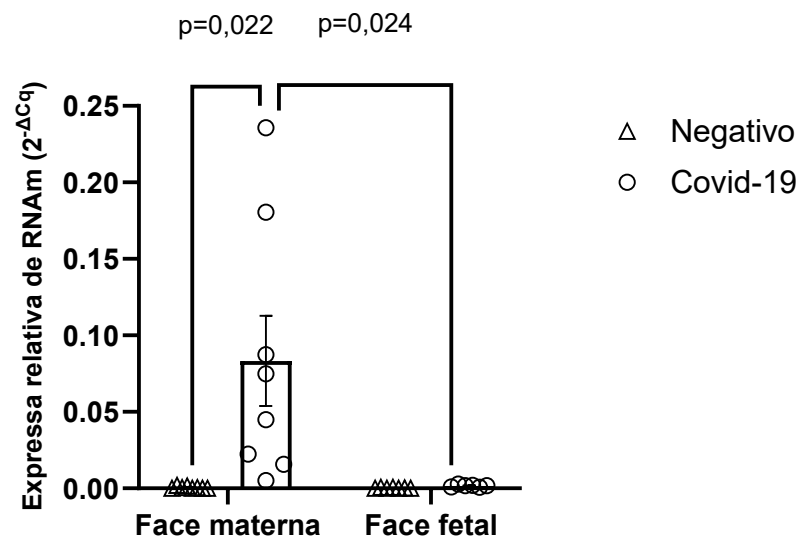
Citocinas/quimiocinas reguladas positivamente	Densidade média relativa de pixels
Fator Inibidor de Leucemia (LIF)	6,660
IL-5	3,577
IL-8	4,861
IP-10	2,926
IL-12 p70	4,841
IL-16	3,255
IL-19	39,218
IL-23	7,009
TARC/CCL17	2,789
Mieloperoxidase	2,380
Fator D do Sistema Complemento	2,513

Regulação positiva expressa em média de densidade de pixels calculada em relação ao grupo de grávidas não infectadas por SARS-CoV-2. Grupo Covid-19 (n=30); grupo negativo (n=10). Abreviaturas: IL – interleucina; TARC – Quimiocina Regulada pela Ativação do Timo; CCL-17 - Ligante 17 da quimiocina (C-C).

6.1.4. Expressão de GPER1 em diferentes faces das placentas de gestantes

O modelo de GLM revelou uma interação significativa entre os fatores “doença” e “face da placenta” ($X^2 = 9,41$; $p=0,002$), com efeito significativo para o fator “doença” ($X^2 = 10,03$; $p=0,002$) e para o fator “face da placenta” ($X^2 = 9,57$; $p<0,002$). O teste *post hoc* demonstrou um aumento significativo na expressão de GPER1 na face materna da placenta de gestantes com Covid-19 em comparação com a face materna da placenta de gestantes do grupo negativo ($z=-3,12$; $p_{\text{tukey}} = 0,022$). Além disso, a expressão de GPER na face materna da placenta das gestantes com Covid-19 foi significativamente maior que na face fetal da placenta do mesmo grupo de gestantes ($z= -3,08$; $p_{\text{tukey}} = 0,024$) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Expressão de RNAm de GPER1 em diferentes faces das placentas de gestantes com ou sem Covid-19

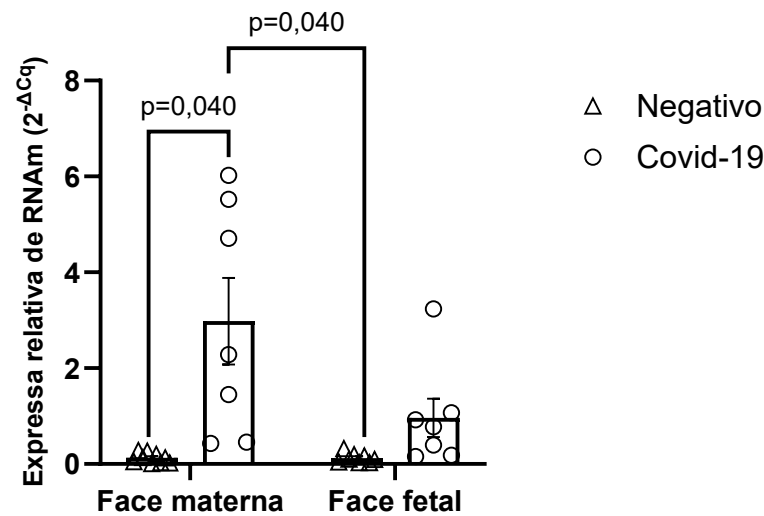


A infecção pré-natal por SARS-CoV-2 resultou em um aumento significativo de GPER1 na face materna da placenta. Os dados foram analisados usando o modelo linear generalizado (GLM) considerando a distribuição Gamma. As linhas representam as múltiplas comparações do teste de *post hoc* de Tukey. As barras representam os valores médios \pm EPM para os grupos consistindo em 7-9 sujeitos.

6.1.5. Expressão de *HERV-W1* em diferentes faces das placentas das gestantes

Foi identificado um efeito significativo do fator “doença” ($X^2=12,15$; $p<0,001$). O teste de múltiplas comparações demonstrou que a expressão de *HERV-W1* é significativamente maior na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid-19 em comparação com a face materna do mesmo grupo ($z=-2,8332$; $p_{\text{tukey}} = 0,040$) e a face fetal ($z=-2,8354$; $p_{\text{tukey}} = 0,040$) da placenta não infectada por SARS-Cov-2 (Gráfico 2). O aumento da expressão de *HERV-W1* sugere uma ativação de HERVs na face materna da placenta que pode ser consequência da ativação imunológica materna e pode acarretar alterações em cascatas inflamatórias no ambiente materno-fetal.

Gráfico 2 – Expressão de RNAm de HERV-W1 em diferentes faces da placenta de gestantes com ou sem Covid-19

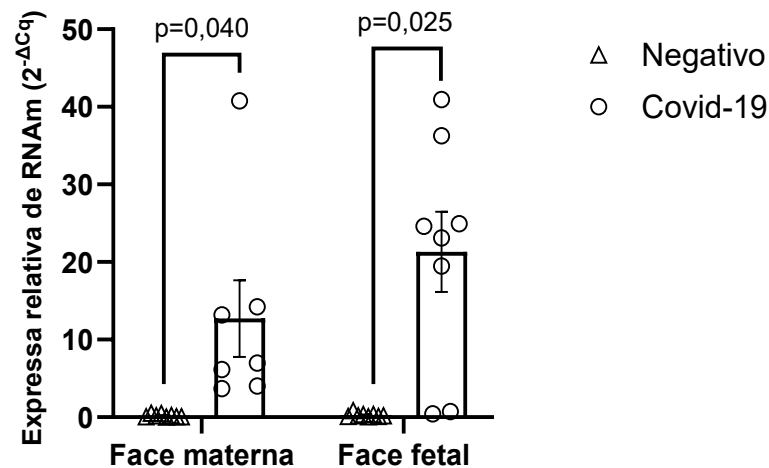


A infecção pré-natal por Sars-CoV-2 resultou em um aumento significativo de HERV-W1 na face materna da placenta. Os dados foram analisados usando o modelo linear generalizado (GLM) considerando a distribuição Gamma. As linhas representam as múltiplas comparações do teste de *post hoc* de Tukey. As barras representam os valores médios \pm EPM para os grupos consistindo em 7-9 sujeitos.

6.1.6. Expressão de *HERV-W-env* em diferentes faces das placentas das gestantes

Na avaliação da expressão de *HERV-W-env* observou-se um efeito significativo do fator “doença” ($X^2=16,78$; $p<0,001$) sem interação entre os dois fatores ($X^2=1,08$; $p<0,298$). O teste de múltiplas comparações demonstrou um aumento significativo na expressão de *HERVW-env* na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid-19 em comparação com ambas as faces das placentas de gestantes não infectadas pelo vírus (FM grupo Covid-19 vs FM grupo negativo: $z=-2,842$; $p_{\text{tukey}} = 0,040$; FM grupo Covid-19 vs FF grupo negativo: $z=-2,824$; $p_{\text{tukey}} = 0,041$) (Gráfico 3). O aumento da expressão de *HERV-W-env* sugere uma ativação de HERVs na face materna da placenta e pode ativar uma cascata de inflamação na interface materno-fetal.

Gráfico 3 – Expressão de RNAm de HERV-W-env em diferentes faces da placenta de gestantes com ou sem Covid-19



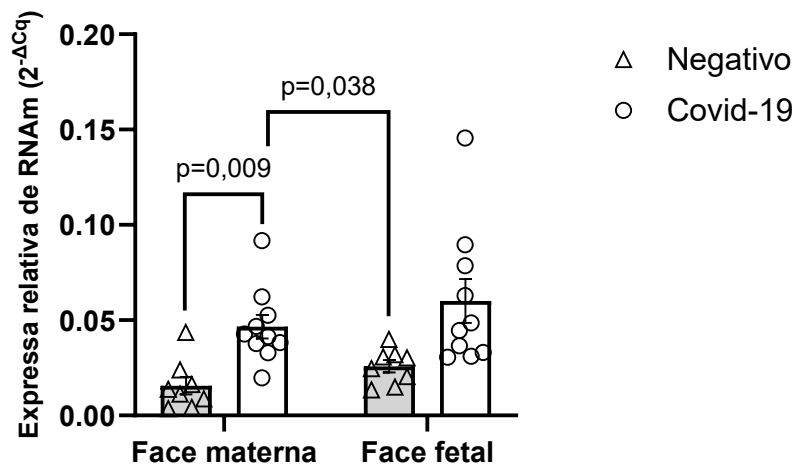
A infecção pré-natal por Sars-CoV-2 resultou em um aumento significativo de HERV-W-env na face materna e na face fetal da placenta de gestantes que tiveram Covid-19. Os dados foram analisados usando o modelo linear generalizado (GLM) considerando a distribuição Gamma. As linhas representam as múltiplas comparações do teste de *post hoc* de Tukey. As barras representam os valores médios \pm EPM para os grupos consistindo em 7-8 sujeitos.

6.1.7. Expressão de RelA em diferentes faces das placentas das gestantes

Analisou-se a expressão do gene que codifica a subunidade p65 do complexo de proteínas que é fator de transcrição NF- κ B. O teste de Omnibus revelou um efeito significativo do fator “doença” ($X^2=19,9376$; $p<0,001$). Observou-se um aumento significativo na expressão de RelA na face materna da placenta de gestantes com Covid-19 em comparação com a face materna da placenta de gestantes sem Covid-19 ($z=-3,412$; $p_{\text{tukey}} = 0,009$). Além disso, a expressão de RelA na face fetal de placentas de gestantes não infectadas pelo SARS-CoV-2 foi significativamente menor em comparação com a face materna do grupo infectado ($z=-2,815$; $p_{\text{tukey}} = 0,038$) (Gráfico 4).

Os resultados demonstram que há uma maior expressão de RelA na face materna das placentas de gestantes que tiveram Covid-19, sugerindo uma ativação da via do NF- κ B e uma resposta inflamatória na interface materno-fetal, incluindo o ambiente intrauterino.

Gráfico 4 – Expressão de RNAm de RelA em diferentes faces da placenta de gestantes com ou sem Covid-19



A infecção pré-natal por Sars-CoV-2 resultou em um aumento significativo de RelA na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid-19. Os dados foram analisados usando o modelo linear generalizado (GLM) considerando a distribuição Gamma. As linhas representam as múltiplas comparações do teste de *post hoc* de Tukey. As barras representam os valores médios \pm EPM para os grupos consistindo em 8-10 sujeitos.

6.1.8. Correlações com dados sociais, clínicos e obstétricos das gestantes com Covid-19 e seus recém-nascidos.

Para avaliar alguma correlação entre as variáveis de expressão gênica da face fetal e materna da placenta de gestante com Covid-19 com dados das gestantes e seus recém-nascidos, tais como: idade materna, idade gestacional, peso do recém-nascido, estatura do recém-nascido, escores da Escala de Bayley nos primeiros seis meses no domínio cognitivo, comunicativo e motor. Para as distribuições normais foi realizado o teste de Pearson e para os dados não normais foi realizado o teste de Spearman.

A tabela 5 abaixo mostra a correlação entre dados sociodemográficos, clínicos e obstétricos com a expressão dos genes analisados na face materna da placenta de gestantes com Covid-19. Os resultados demonstram que há uma correlação significativa entre o peso do recém-nascido e a expressão de HERV-W1 na face materna da placenta de gestantes com Covid-19. Esses dados estão correlacionados positivamente (R de Pearson = 0,879), indicando que com um aumento de HERV-W1 na face materna há uma tendência de aumentar o peso do recém-nascido de gestantes que tiveram Covid-19. Considerando as outras variáveis não houve

nenhuma correlação significativa em relação a expressão gênica na face materna das placentas do grupo Covid-19

Tabela 5 – Correlações entre os dados clínicos das gestantes e desenvolvimentais dos recém-nascidos com a expressão gênica na face materna da placenta do grupo Covid-19

Variável clínica	GPÉR	HERV-W1	RelA	HERV-W-env
Idade materna	R de Pearson -0,692 gl = 6 p=0,057	R de Pearson -0,732 gl = 5 p=0,062	R de Pearson -0,006 gl = 7 p=0,988	Rho de Spearman 0,007 gl = 5 p=0,988
	R de Pearson 0,481 gl = 6 p=0,227	R de Pearson 0,634 gl = 5 p=0,127	R de Pearson 0,144 gl = 7 p=0,712	Rho de Spearman -0,036 gl = 5 p=0,963
	R de Pearson 0,192 gl = 6 p=0,649	R de Pearson 0,879** gl = 5 p=0,009**	R de Pearson 0,536 gl = 6 p=0,171	Rho de Spearman -0,036 gl = 5 p=0,963
Idade gestacional	R de Pearson 0,273 gl = 6 p=0,512	R de Pearson 0,720 gl = 5 p=0,068	R de Pearson 0,596 gl = 6 p=0,119	Rho de Spearman -0,218 gl = 5 p=0,638
	R de Pearson -0,046 gl = 5 p=0,922	R de Pearson -0,629 gl = 5 p=0,130	R de Pearson 0,188 gl = 5 p=0,686	Rho de Spearman -0,075 gl = 5 p=0,873
	R de Pearson -0,369 gl = 4 p=0,472	R de Pearson -0,660 gl = 4 p=0,154	R de Pearson -0,153 gl = 4 p=0,772	Rho de Spearman 0,441 gl = 4 p=0,381
Peso do recém-nascido	R de Pearson -0,637 gl = 5 p=0,124	R de Pearson -0,320 gl = 5 p=0,485	R de Pearson 0,171 gl = 5 p=0,714	Rho de Spearman 0,631 gl = 5 p=0,129
	R de Pearson 0,012 gl = 6 p=0,978	R de Pearson -0,460 gl = 5 p=0,299	R de Pearson -0,457 gl = 6 p=0,255	Rho de Spearman 0,321 gl = 5 p=0,498
	R de Pearson -0,369 gl = 4 p=0,472	R de Pearson -0,660 gl = 4 p=0,154	R de Pearson -0,153 gl = 4 p=0,772	Rho de Spearman 0,441 gl = 4 p=0,381
Estatura do recém-nascido	R de Pearson -0,046 gl = 5 p=0,922	R de Pearson -0,629 gl = 5 p=0,130	R de Pearson 0,188 gl = 5 p=0,686	Rho de Spearman -0,075 gl = 5 p=0,873
	R de Pearson -0,369 gl = 4 p=0,472	R de Pearson -0,660 gl = 4 p=0,154	R de Pearson -0,153 gl = 4 p=0,772	Rho de Spearman 0,441 gl = 4 p=0,381
	R de Pearson -0,637 gl = 5 p=0,124	R de Pearson -0,320 gl = 5 p=0,485	R de Pearson 0,171 gl = 5 p=0,714	Rho de Spearman 0,631 gl = 5 p=0,129
Domínio cognitivo (seis meses)	R de Pearson -0,637 gl = 5 p=0,124	R de Pearson -0,320 gl = 5 p=0,485	R de Pearson 0,171 gl = 5 p=0,714	Rho de Spearman 0,631 gl = 5 p=0,129
	R de Pearson 0,012 gl = 6 p=0,978	R de Pearson -0,460 gl = 5 p=0,299	R de Pearson -0,457 gl = 6 p=0,255	Rho de Spearman 0,321 gl = 5 p=0,498
	R de Pearson -0,369 gl = 4 p=0,472	R de Pearson -0,660 gl = 4 p=0,154	R de Pearson -0,153 gl = 4 p=0,772	Rho de Spearman 0,441 gl = 4 p=0,381
Domínio comunicativo (seis meses)	R de Pearson -0,637 gl = 5 p=0,124	R de Pearson -0,320 gl = 5 p=0,485	R de Pearson 0,171 gl = 5 p=0,714	Rho de Spearman 0,631 gl = 5 p=0,129
	R de Pearson 0,012 gl = 6 p=0,978	R de Pearson -0,460 gl = 5 p=0,299	R de Pearson -0,457 gl = 6 p=0,255	Rho de Spearman 0,321 gl = 5 p=0,498
	R de Pearson -0,369 gl = 4 p=0,472	R de Pearson -0,660 gl = 4 p=0,154	R de Pearson -0,153 gl = 4 p=0,772	Rho de Spearman 0,441 gl = 4 p=0,381
Domínio motor (seis meses)	R de Pearson -0,637 gl = 5 p=0,124	R de Pearson -0,320 gl = 5 p=0,485	R de Pearson 0,171 gl = 5 p=0,714	Rho de Spearman 0,631 gl = 5 p=0,129
	R de Pearson 0,012 gl = 6 p=0,978	R de Pearson -0,460 gl = 5 p=0,299	R de Pearson -0,457 gl = 6 p=0,255	Rho de Spearman 0,321 gl = 5 p=0,498
	R de Pearson -0,369 gl = 4 p=0,472	R de Pearson -0,660 gl = 4 p=0,154	R de Pearson -0,153 gl = 4 p=0,772	Rho de Spearman 0,441 gl = 4 p=0,381
Tempo de doença	R de Pearson -0,637 gl = 5 p=0,124	R de Pearson -0,320 gl = 5 p=0,485	R de Pearson 0,171 gl = 5 p=0,714	Rho de Spearman 0,631 gl = 5 p=0,129
	R de Pearson 0,012 gl = 6 p=0,978	R de Pearson -0,460 gl = 5 p=0,299	R de Pearson -0,457 gl = 6 p=0,255	Rho de Spearman 0,321 gl = 5 p=0,498
	R de Pearson -0,369 gl = 4 p=0,472	R de Pearson -0,660 gl = 4 p=0,154	R de Pearson -0,153 gl = 4 p=0,772	Rho de Spearman 0,441 gl = 4 p=0,381

Fonte: Elaboração própria. **p<0,01.

A tabela 6 abaixo apresenta os dados de correlação entre as variáveis clínicas e desenvolvimentais dos bebês com a expressão gênica na face fetal da placenta de gestantes infectadas por SARS-CoV-2.

Em relação à face fetal da placenta, os dados mostram que houve uma correlação negativa significativa entre a expressão de HERV-W-env na face fetal com a estatura do recém-nascido. Indicando que à medida que a variável HERV-W-env na face fetal aumenta, a estatura do recém-nascido tende a diminuir, ou vice-versa.

Tabela 6 – Correlações entre os dados clínicos das gestantes e desenvolvimentais dos recém-nascidos com a expressão gênica na face fetal da placenta do grupo Covid-19

Variável clínica	GPER	HERV-W1	RelA	HERV-W-env
Idade materna	R de Pearson 0,663 gl = 4 p=0,152	Rho de Spearman 0,371 gl = 5 p=0,413	Rho de Spearman 0,271 gl = 7 p=0,480	R de Pearson 0,383 gl = 6 p=0,349
Idade gestacional	R de Pearson -0,665 gl = 4 p=0,149	Rho de Spearman -0,357 gl = 5 p=0,444	Rho de Spearman -0,167 gl = 7 p=0,678	R de Pearson -0,337 gl = 6 p=0,414
Peso do recém-nascido	R de Pearson -0,434 gl = 4 p=0,390	Rho de Spearman -0,679 gl = 5 p=0,110	Rho de Spearman 0,452 gl = 6 p=0,267	R de Pearson -0,685 gl = 6 p=0,061
Estatura do recém-nascido	R de Pearson 0,556 gl = 4 p=0,252	Rho de Spearman -0,655 gl = 5 p=0,111	Rho de Spearman 0,361 gl = 6 p=0,379	R de Pearson -0,766* gl = 6 p=0,027*
Domínio cognitivo (seis meses)	R de Pearson 0,474 gl = 4 p=0,342	Rho de Spearman 0,674 gl = 5 p=0,097	Rho de Spearman 0,262 gl = 5 p=0,570	R de Pearson -0,068 gl = 5 p=0,885
Domínio comunicativo (seis meses)	R de Pearson 0,028 gl = 4 p=0,958	Rho de Spearman 0,872 gl = 3 p=0,054	Rho de Spearman 0,029 gl = 4 p=0,956	R de Pearson 0,430 gl = 4 p=0,395

Domínio motor (seis meses)	R de Pearson -0,207 gl = 4	Rho de Spearman 0,414 gl = 5	Rho de Spearman -0,270 gl = 5	R de Pearson 0,229 gl = 5
	p=0,694	p=0,355	p=0,558	p=0,621
Tempo de doença	R de Pearson -0,060 gl = 4	Rho de Spearman 0,643 gl = 6	Rho de Spearman -0,571 gl = 6	R de Pearson 0,321 gl = 6
	p=0,910	p=0,139	p=0,151	p=0,438

Fonte: Elaboração própria. * p<0,05.

Além disso, avaliaram-se possíveis correlações entre os genes expressos na face materna placentária de gestantes com Covid-19 (Tabela 7). Observou-se que há uma correlação negativa significativa entre a expressão de GPER1 e HERV-W-env na face materna do grupo Covid-19. Sugerindo que quando uma variável aumenta, a outra tende a diminuir, ou seja, quando a expressão de GPER1 na face materna aumenta, a expressão de HERV-W-env tende a diminuir. Não houve nenhuma correlação significativa comparação as expressões dos genes na face fetal de placentas do grupo Covid-19.

Tabela 7 – Correlações entre os genes expressos na face materna de placentas de gestantes infectadas por SARS-CoV-2.

Face materna	Face materna		
	GPER1	HERV-W1	RelA
GPER1			
HERV-W1	Rho de Spearman 0,429 gl = 5		
	p=0,354		
RelA	Rho de Spearman -0,167 gl = 6	Rho de Spearman -0,179 gl = 5	
	p=0,703	p=0,713	
HERV-W-env	Rho de Spearman -0,786* gl = 5	Rho de Spearman -0,107 gl = 5	Rho de Spearman -0,214 gl = 5
	p=0,048	p=0,840	p=0,662

Fonte: Elaboração própria. * p<0,05.

A tabela 8 apresentou dados das análises de correlação entre os genes expressos na face materna com os genes expressos na face fetal das placentas de gestantes do grupo Covid-19. Observou-se que não houve nenhuma correlação significativa entre quantidade de genes expressos na face materna em relação a face fetal nas placentas do grupo Covid-19.

Tabela 8 – Correlações entre a quantidade de genes expressos na face materna e na face fetal de placentas de gestantes infectadas por SARS-CoV-2.

Face fetal	Face materna			
	GPER1	HERV-W1	RelA	HERV-W-env
GPER1	R de Pearson -0,086 gl = 4 p=0,919	Rho de Spearman -0,200 gl = 4 p=0,714	Rho de Spearman -0,486 gl = 6 p=0,356	R de Pearson -0,371 gl = 4 p=0,497
	Rho de Spearman -0,286 gl = 5 p=0,556	Rho de Spearman -0,429 gl = 5 p=0,354	Rho de Spearman -0,167 gl = 7 p=0,678	R de Pearson -0,250 gl = 5 p=0,595
	R de Pearson -0,262 gl = 6 p=0,536	Rho de Spearman -0,071 gl = 5 p=0,906	Rho de Spearman -0,607 gl = 5 p=0,167	R de Pearson -0,536 gl = 5 p=0,236
HERV-W1	R de Pearson 0,556 gl = 4 p=0,252	Rho de Spearman -0,536 gl = 5 p=0,236	Rho de Spearman -0,571 gl = 6 p=0,151	Rho de Spearman 0,571 gl = 5 p=0,2000
	R de Pearson -0,262 gl = 6 p=0,536	Rho de Spearman -0,071 gl = 5 p=0,906	Rho de Spearman -0,607 gl = 5 p=0,167	R de Pearson -0,536 gl = 5 p=0,236
	Rho de Spearman -0,286 gl = 5 p=0,556	Rho de Spearman -0,429 gl = 5 p=0,354	Rho de Spearman -0,167 gl = 7 p=0,678	R de Pearson -0,250 gl = 5 p=0,595
RelA	R de Pearson -0,086 gl = 4 p=0,919	Rho de Spearman -0,200 gl = 4 p=0,714	Rho de Spearman -0,486 gl = 6 p=0,356	R de Pearson -0,371 gl = 4 p=0,497
	Rho de Spearman -0,286 gl = 5 p=0,556	Rho de Spearman -0,429 gl = 5 p=0,354	Rho de Spearman -0,167 gl = 7 p=0,678	R de Pearson -0,250 gl = 5 p=0,595
	R de Pearson -0,262 gl = 6 p=0,536	Rho de Spearman -0,071 gl = 5 p=0,906	Rho de Spearman -0,607 gl = 5 p=0,167	R de Pearson -0,536 gl = 5 p=0,236
HERV-W-env	R de Pearson -0,086 gl = 4 p=0,919	Rho de Spearman -0,200 gl = 4 p=0,714	Rho de Spearman -0,486 gl = 6 p=0,356	R de Pearson -0,371 gl = 4 p=0,497
	Rho de Spearman -0,286 gl = 5 p=0,556	Rho de Spearman -0,429 gl = 5 p=0,354	Rho de Spearman -0,167 gl = 7 p=0,678	R de Pearson -0,250 gl = 5 p=0,595
	R de Pearson -0,262 gl = 6 p=0,536	Rho de Spearman -0,071 gl = 5 p=0,906	Rho de Spearman -0,607 gl = 5 p=0,167	R de Pearson -0,536 gl = 5 p=0,236

Fonte: Elaboração própria.

6.2. Resultados relacionados as pessoas com ou sem esquizofrenia

6.2.1. Características sociais e clínicas das pessoas com ou sem esquizofrenia

Como apresentado na tabela 9, os participantes tanto do grupo esquizofrenia quanto controle apresentaram uma predominância do sexo feminino. A média da idade dos pacientes portadores de esquizofrenia foi de 34,6 anos, enquanto a média dos pacientes controle foi de 31,4 anos. O teste U Mann-Whitney revelou uma diferença significativa no tempo de escolaridade ($U=3,00$; $p<0,001$). Os resultados demonstraram que a escolaridade dos pacientes

portadores de esquizofrenia é significativamente menor em relação aos participantes do grupo controle.

A maioria dos participantes de ambos os grupos relatou não praticar tabagismo ou etilismo. Quanto à prática de atividade física, embora a maioria dos participantes dos grupos controle e esquizofrenia seja sedentária, o grupo controle apresentou uma proporção relativamente maior de praticantes de atividade física em comparação ao grupo esquizofrenia.

Com relação a algumas características clínicas dos participantes portadores de esquizofrenia, pode-se ressaltar que apresentaram uma idade de início do transtorno média de 18,2 anos. A média dos sujeitos portadores de esquizofrenia demonstra que o início dos sintomas ocorreu na fase de adolescentes jovens. Além disso, grande parte dos pacientes apresentaram um transtorno com duração maior que três anos (83,33%) e a maioria também relatou que tinham histórico familiar de esquizofrenia (66,67%).

Tabela 9 – Características sociais e clínicas das pessoas com ou sem esquizofrenia

		Grupos		Valor <i>p</i>
		Controle (n=09)	Esquizofrenia (n=12)	
Sexo	Feminino	5 (55,56%)	7 (58,33%)	
	Masculino	4 (44,44%)	5 (41,67%)	
Idade (anos)	-	31,4 ± 2,78 (9)	34,6 ± 2,89 (12)	0,456
Escolaridade (anos)	-	16,9 ± 0,949 (9)	9,0 ± 0,759 (12)	<0,001*
Tabagismo	Sim	0 (0,00%)	2 (16,67%)	
	Não	9 (100%)	10 (83,33%)	
Etilismo	Sim	3 (33,33%)	0 (0,00%)	
	Não	6 (66,67%)	12 (100,00%)	
Prática de atividade física	Sim	4 (44,44%)	3 (25,00%)	
	Não	5 (55,56%)	9 (75,00%)	
Início do transtorno (anos)	-	-	18,2 ± 7,18 (12)	
Tempo de transtorno	> três anos	-	10 (83,33%)	
	< três anos	-	2 (16,67%)	
Histórico familiar de Esquizofrenia	Sim	2 (22,22%)	8 (66,67%)	
	Não	7 (77,78%)	4 (33,33%)	

Resultados expressos em média ± erro-padrão da média. * Grupos Controle vs Grupo Esquizofrenia, $p < 0,05$;
Fonte: Elaboração própria.

6.2.2. Níveis de citocinas no soro de pessoas com ou sem esquizofrenia

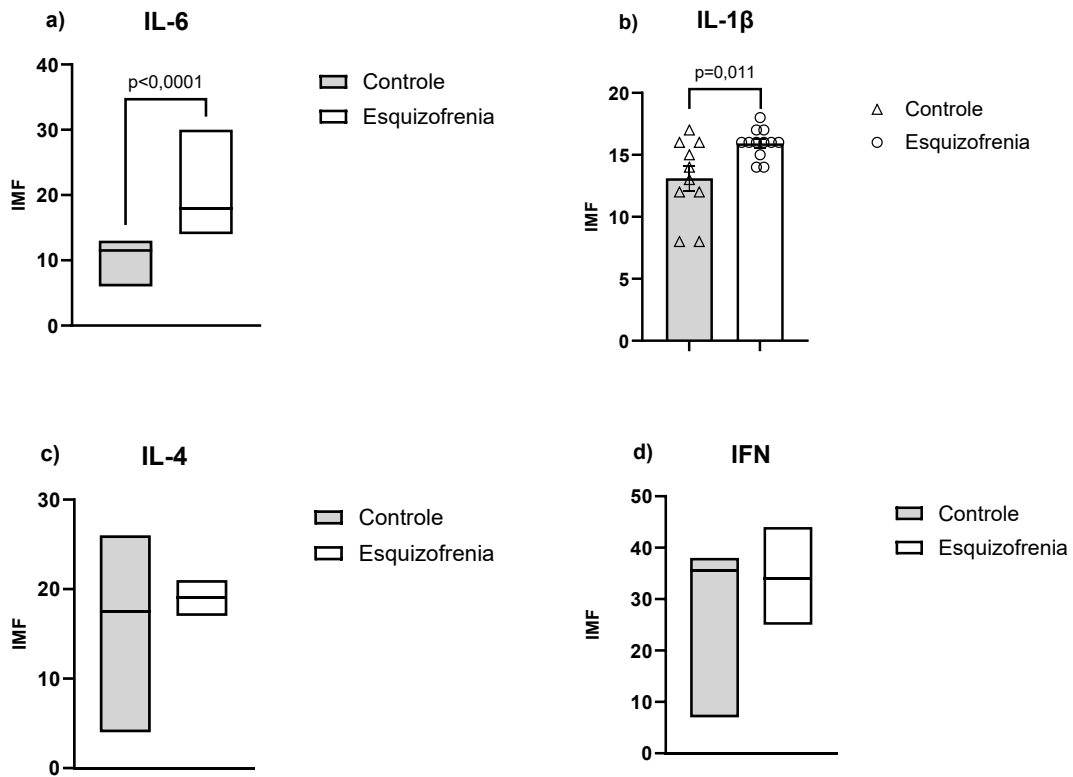
O gráfico 5 apresenta as comparações nos níveis das citocinas IL-6, IL-1 β , IL-4 e IFN- γ entre pacientes portadores de esquizofrenia e controles saudáveis. Os resultados estão expressos em média \pm erro-padrão da média. Foram realizados testes t para amostras independentes. Dependendo da distribuição dos dados foram aplicados o teste t de *Student* para amostras paramétricas e o teste U de Mann-Whitney para as amostras não-paramétricas.

O teste U de Mann-Whitney foi realizado para comparar os níveis séricos de IL-6 nos pacientes controle e nos pacientes portadores de esquizofrenia. O teste revelou uma diferença significativa entre os grupos controle saudável e esquizofrenia ($U=0,00$; $p<0,0001$). Os resultados indicaram que os níveis de IL-6 são significativamente maiores nos pacientes portadores de esquizofrenia (mediana: $18,0 \pm \text{AIQ: } 3,5$) comparados ao grupo controle (mediana: $11,5 \pm \text{AIQ: } 3,75$).

Em relação aos níveis séricos de IL-1 β , o teste t de Student revelou uma diferença estatística significativa ($t= -2,82$; $gl=18$; $p=0,011$). Os resultados demonstram que os níveis de IL-1 β no soro dos pacientes portadores de esquizofrenia são significativamente maiores que nos pacientes controle (grupo esquizofrenia: $16,1 \pm 0,348$; grupo controle: $13,1 \pm 1,00$).

No tocante aos níveis séricos de IL-4 e IFN- γ , o teste U de Mann-Whitney revelou que não houve diferença significativa entre os grupos avaliados. Os níveis de IL-4 no grupo controle mediana de $17,5 \pm \text{AIQ de } 5,25$. Já no grupo esquizofrenia apresentou mediana de $19 \pm \text{AIQ de } 2,0$ ($U=39,0$; $p=0,422$). Em relação aos níveis de IFN- γ , o grupo esquizofrenia apresentou mediana de $34 \pm \text{AIQ: } 6,5$ e o grupo controle apresentou mediana de $35,5 \pm \text{AIQ: } 6,50$ ($U= 49,0$; $p=0,970$).

Gráfico 5 – Níveis séricos de citocinas nos grupos esquizofrenia e controle

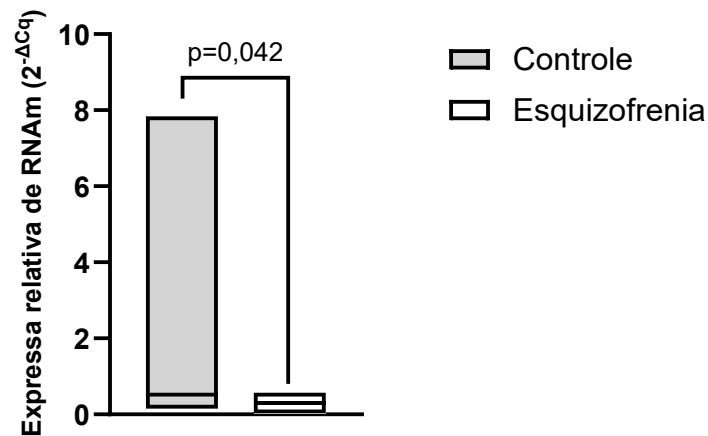


Comparações foram realizadas entre o grupo esquizofrenia (n=12) e o grupo controle (n=10). Houve um aumento nos níveis de a) IL-6, b) IL-1 β nos pacientes portadores de esquizofrenia e nenhuma diferença nos níveis de c) IL-4 ou d) IFN- γ . O teste U Mann-Whitney foi realizado nas variáveis de IL-6, IL-4 e IFN- γ . O teste t de Student foi utilizado na avaliação da variável de IL-1 β . Os dados estão expressos em intensidade média de fluorescência (IMF). Os resultados foram descritos como média \pm erro-padrão da média para os dados paramétricos e expressos em mediana \pm amplitude interquartil (AIQ) para os dados não paramétricos.

6.2.3. Expressão de *GP1B* na camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia

Buscou-se quantificar a expressão de RNAm de *GP1B* nos participantes com esquizofrenia e saudáveis (Gráfico 6). Foi possível observar que os pacientes portadores de esquizofrenia apresentaram uma expressão relativa de *GP1B* significativamente menor em comparação com os pacientes saudáveis (Teste U de Mann-Whitney: U=12; p=0,042. Esquizofrenia: 0,295 \pm 0,352 e Controle: 0,518 \pm 0,497).

Gráfico 6 – Expressão de RNAm de GPER1 em células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia

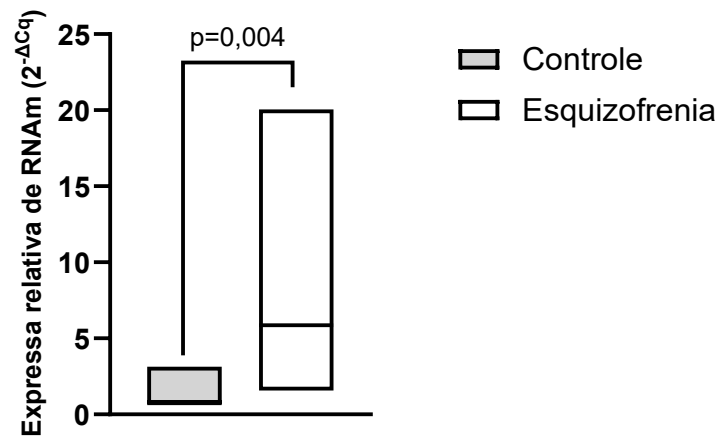


As pessoas com esquizofrenia têm uma menor expressão de GPER1 em relação aos controles. Os dados foram analisados usando o teste U de Mann-Whitney considerando a distribuição não gaussiana. As linhas representam a comparação entre os grupos controle (n=7) e esquizofrenia (n=9). Os valores estão expressos em mediana \pm amplitude interquartil (AIQ).

6.2.4. Expressão de HERV-W1 nas células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia

Ao se comparar a expressão de RNAm de HERV-W1 entre os pacientes portadores de esquizofrenia e os saudáveis, o teste de U de Mann-Whitney revelou uma diferença estatística significativa ($U=2,00$; $p=0,004$). Os resultados indicaram que a expressão de RNAm de HERV-W1 é significativamente maior em pacientes portadores de esquizofrenia ($5,86 \pm 3,52$) em comparação com os pacientes controle saudáveis ($0,829 \pm 0,118$) (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Expressão de RNAm de HERV-W1 em células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia

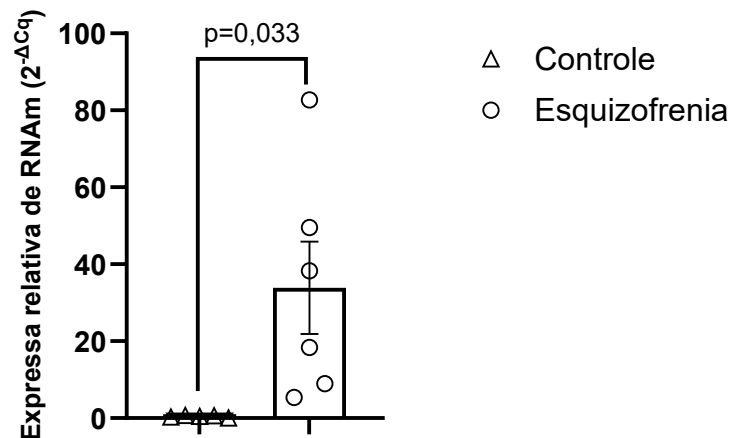


As pessoas com esquizofrenia têm uma maior expressão de HERV-W1 em relação aos controles. Os dados foram analisados usando o teste U de Mann-Whitney considerando que as amostras do grupo controle não assumiram distribuição normal. As linhas representam a comparação entre os grupos controle (n=5) e esquizofrenia (n=9). Os valores estão expressos em mediana \pm amplitude interquartil (AIQ).

6.2.5. Expressão de HERV-W-env nas células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia

Além de analisar-se a expressão de HERV-W-env, buscou-se observar o papel do gene que está relacionado com o envelope dos retrovírus endógeno humano e sua relação com a esquizofrenia (Gráfico 8). Comparando-se o grupo de pacientes saudáveis com os portadores de esquizofrenia, um teste para amostras independentes revelou um aumento significativo na expressão de HERV-W-env nos pacientes portadores de esquizofrenia ($t = -2,52$; $gl=9$; $p=0,033$; grupo controle: $0,443 \pm 0,125$; grupo esquizofrenia: $33,9 \pm 12,0$).

Gráfico 8 – Expressão de RNAm de HERV-W-env em células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia

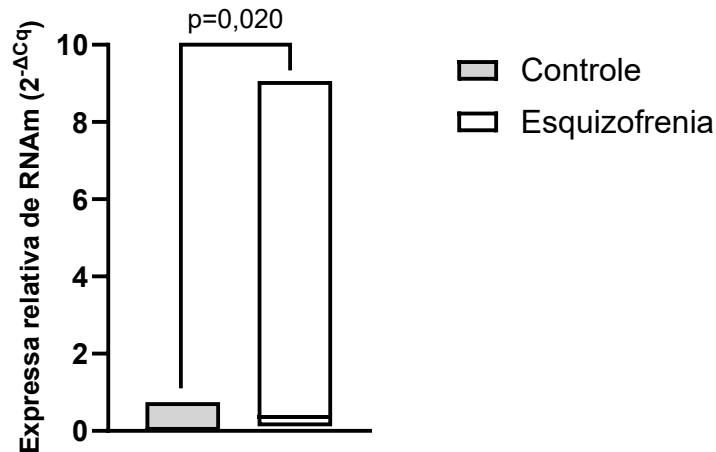


As pessoas com esquizofrenia apresentaram maior expressão de HERV-W-env em comparação com os controles. Os dados foram analisados usando o teste t de Student considerando que as amostras assumiram distribuição normal. As linhas representam a comparação entre os grupos controle (n=5) e esquizofrenia (n=6). As barras representam os valores de média \pm erro-padrão da média (EPM).

6.2.6. Expressão de RelA nas células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia

O gene RelA codifica a subunidade p65 do complexo fator de transcrição NF- κ B, um dos mais importantes na regulação da resposta inflamatório. Buscou-se observar se há uma diferença na expressão desse gene nos pacientes saudáveis ou com esquizofrenia. O teste U de Mann-Whitney revelou um aumento significativo na expressão de RelA nos pacientes portadores de esquizofrenia em relação aos pacientes saudáveis (U=6,00; p=0,020; grupo controle: $0,0402 \pm 0,0575$; grupo esquizofrenia: $0,366 \pm 2,24$) (Gráfico 9).

Gráfico 9 – Expressão relativa de RNAm de RelA nas células da camada leucoplaquetária de pessoas com ou sem esquizofrenia



As pessoas com esquizofrenia apresentaram maior expressão de RelA em comparação com os controles. Os dados foram analisados usando o test U de Mann-Whitney considerando que as amostras dos dois grupos não assumiram distribuição normal. As linhas representam a comparação entre os grupos controle (n=6) e esquizofrenia (n=8). Os valores estão expressos em mediana \pm amplitude interquartil (AIQ).

6.2.7. Correlações com achados clínicos das pessoas com esquizofrenia

Para entender melhor a relação entre as características clínicas das pessoas com esquizofrenia e como essas características poderiam variar em relação às alterações gênicas encontradas, buscou-se investigar possíveis correlações entre o perfil de expressão gênica, os níveis de citocinas séricas e os achados clínicos desses pacientes.

Inicialmente buscou-se analisar se havia alguma correlação entre os genes expressos nos pacientes portadores de esquizofrenia. O teste de Spearman revelou que não nenhuma correlação significativa entre os genes expressos.

Como apresentado na tabela abaixo, a análise estatística revelou uma correlação positiva significativa entre a idade e a expressão de GPER. Sugerindo que quanto maior a idade do paciente com esquizofrenia, a expressão de GPER tende a aumentar.

Além disso, também foi possível observar uma correlação positiva significativa entre a idade de início da doença e os níveis séricos de IL-1 β nos pacientes portadores de esquizofrenia. Sugerindo que quanto mais tarde se inicia o transtorno, os níveis de IL-1 β no sangue tendem a ser maiores nos pacientes portadores de esquizofrenia.

Tabela 10 – Correlações entre a idade e o início do transtorno de esquizofrenia com a expressão gênica e as citocinas nas pessoas com esquizofrenia

Genes/citocinas	Variáveis clínicas	
	Idade	Início do transtorno
GPER1	R de Pearson 0,935*** gl = 7 p=<0,001***	Rho de Spearman 0,310 gl = 7 p=0,417
HERV-W1	R de Pearson -0,665 gl = 4 p=0,149	Rho de Spearman 0,485 gl = 7 p=0,185
RelA	Rho de Spearman -0,036 gl = 6 p=0,933	Rho de Spearman -0,443 gl = 6 p=0,272
HERV-W-env	R de Pearson 0,664 gl = 4 p=0,151	Rho de Spearman -0,371 gl = 4 p=0,497
IL-6	Rho de Spearman -0,227 gl = 10 p=0,478	Rho de Spearman 0,253 gl = 10 p=0,428
IL-1β	R de Pearson 0,059 gl = 10 p=0,855	Rho de Spearman 0,620* gl = 10 p=0,031
IL-4	R de Pearson -0,049 gl = 10 p=0,880	Rho de Spearman 0,539 gl = 10 p=0,071
IFN-γ	R de Pearson -0,517 gl = 10 p=0,085	Rho de Spearman -0,012 gl = 10 p=0,969

Fonte: Elaboração própria. * p<0,05.

Ademais, avaliamos possíveis correlações entre os níveis de citocinas séricas com a expressão de genes relacionados a inflamação, via do estrogênio e retrovírus endógenos humanos. Os resultados apresentados na tabela abaixo (Tabela 11) demonstram que não há nenhuma correlação significativa entre os níveis séricos de citocinas e a expressão gênica nos pacientes portadores de esquizofrenia.

Uma correlação positiva significativa foi observada entre os níveis séricos de IL-4 e IL-1 β (R de Pearson = 0,852; gl = 10; $p < 0,001$), sugerindo que, quanto maiores os níveis de IL-1 β , maior a tendência de aumento nos níveis de IL-4, mesmo que a diferença entre os grupos esquizofrenia e controle não tenha apresentado diferença significativa em relação aos níveis de IL-4. Este resultado não foi incluso na tabela abaixo, pois não se enquadrava nas correlações investigadas.

Tabela 11 – Correlações entre os níveis de citocinas séricas e a expressão gênica nas pessoas com esquizofrenia

Citocinas séricas	Genes na camada leucoplaquetária			
	GPER1	HERVW-1	RelA	HERV-W-env
IL-6	Rho de Spearman 0,186 gl = 7 p=0,631	Rho de Spearman 0,231 gl = 7 p=0,551	Rho de Spearman -0,443 gl = 6 p=0,271	Rho de Spearman -0,123 gl = 4 p=0,816
	R de Pearson 0,262 gl = 7 p=0,496	R de Pearson 0,292 gl = 7 p=0,446	Rho de Spearman -0,234 gl = 6 p=0,578	R de Pearson -0,322 gl = 4 p=0,534
	R de Pearson 0,128 gl = 7 p=0,743	R de Pearson 0,332 gl = 7 p=0,383	Rho de Spearman 0,000 gl = 6 p=1,000	R de Pearson -0,401 gl = 4 p=0,430
IL-1 β	R de Pearson -0,613 gl = 7 p=0,080	R de Pearson -0,207 gl = 7 p=0,594	Rho de Spearman -0,217 gl = 6 p=0,606	R de Pearson 0,575 gl = 4 p=0,233
IFN- γ				

Fonte: Elaboração própria.

6.2.8. Correlações entre a expressão gênica placentária de gestantes infectadas com SARS-CoV-2 e a expressão gênica e marcados inflamatórios nas pessoas com esquizofrenia

Os dados de correlação apresentados na tabela abaixo (Tabela 12) demonstram que há uma correlação positiva significativa entre a expressão de HERV-W1 nas pessoas com esquizofrenia e a expressão de HERV-W-env na face materna placentária do grupo Covid-19. Sugerindo que o aumento da expressão de RNAm de HERV-W-env na face materna da placenta infectada com SARS-CoV-2 esteja relacionado com a tendência de aumento na expressão de HERV-W-1 em células dos pacientes portadores de esquizofrenia.

Tabela 12 – Correlações entre a expressão de genes nas pessoas com esquizofrenia e os mesmos genes na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid-19

Genes na face materna da placenta Covid-19	Genes nas pessoas com esquizofrenia			
	GPER1	HERV-W1	RelA	HERV-W-env
GPER1	R de Pearson 0,352 gl = 6 p=0,393	R de Pearson -0,517 gl = 6 p=0,190	Rho de Spearman 0,524 gl = 6 p=0,197	R de Pearson -0,705 gl = 4 p=0,118
HERV-W1	R de Pearson 0,160 gl = 5 p=0,732	R de Pearson -0,302 gl = 5 p=0,510	Rho de Spearman 0,357 gl = 5 p=0,444	R de Pearson -0,705 gl = 4 p=0,118
RelA	R de Pearson 0,128 gl = 7 p=0,743	R de Pearson 0,332 gl = 7 p=0,383	Rho de Spearman -0,048 gl = 6 p=0,935	R de Pearson -0,600 gl = 4 p=0,242
HERV-W-env	R de Pearson -0,613 gl = 7 p=0,080	Rho de Spearman 0,786* gl = 5 p=0,48*	Rho de Spearman -0,536 gl = 5 p=0,236	Rho de Spearman 0,657 gl = 4 p=0,175

Fonte: Elaboração própria. * p<0,05.

Analisando as mesmas correlações com a face fetal da placenta, foi possível observar uma correlação positiva significativa entre a expressão de HERVW-1 na face fetal e a expressão de HERVW-env nas células dos pacientes portadores de esquizofrenia (Tabela 13).

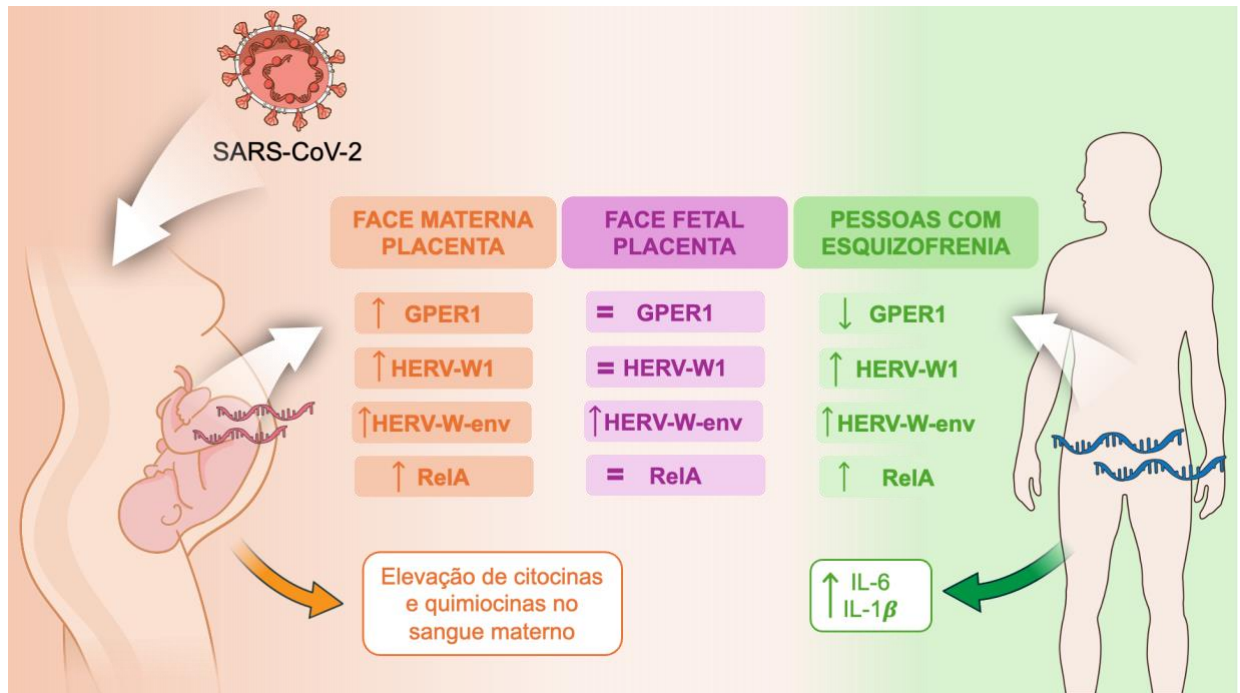
Isso sugere que, com o aumento dos níveis de ERVW-1 na face fetal da placenta, relacionado à ativação de retrovírus endógenos no ambiente intrauterino, a quantidade de RNAm de ERVW-env nos pacientes portadores de esquizofrenia tende a ser maior.

Tabela 13 – Correlações entre a expressão de genes nas pessoas com esquizofrenia e os mesmos genes na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid-19

Genes na face fetal da placenta Covid-19	Genes nos pacientes portadores de esquizofrenia			
	GPER1	HERV-W1	RelA	HERV-W-env
GPER1	R de Pearson 0,022 gl = 4 p=0,967	R de Pearson 0,569 gl = 4 p=0,238	Rho de Spearman 0,524 gl = 6 p=0,197	R de Pearson 0,447 gl = 4 p=0,374
HERV-W1	Rho de Spearman 0,714 gl = 5 p=0,088	Rho de Spearman -0,393 gl = 5 p=0,396	Rho de Spearman -0,321 gl = 5 p=0,498	Rho de Spearman 0,943* gl = 4 p=0,017*
RelA	Rho de Spearman 0,600 gl = 7 p=0,097	Rho de Spearman -0,217 gl = 7 p=0,581	Rho de Spearman -0,119 gl = 6 p=0,793	Rho de Spearman -0,371 gl = 4 p=0,497
HERV-W-env	R de Pearson 0,111 gl = 6 p=0,794	R de Pearson 0,482 gl = 6 p=0,226	Rho de Spearman -0,143 gl = 6 p=0,752	Rho de Spearman 0,600 gl = 4 p=0,242

Fonte: Elaboração própria. * p<0,05.

Figura 6 – Resumo gráfico dos principais resultados de expressão gênica e mediadores inflamatórios



Fonte: Elaboração própria. Utilizando os recursos do bioart.niaid.nih.gov.

7. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo demonstram que a infecção por SARS-CoV-2 aumentou a liberação de citocinas e quimiocinas no sangue materno. A face materna do tecido placentário de gestantes que tiveram Covid-19 no último trimestre apresentou um aumento na expressão de genes relacionados à resposta inflamatória, como GPER1 e RelA, além de um aumento na expressão de genes dos HERVs, HERV-W1 e HERV-W-Env. A face fetal apresentou apenas um aumento na expressão de HERV-W-Env. Na face materna, a expressão de GPER1 apresentou correlação negativa com a expressão de HERV-W-Env.

As pessoas com esquizofrenia apresentaram níveis elevados de IL-1 β e IL-6 em células do sangue periférico. Essas células exibiram uma expressão reduzida do gene GPER1 e uma expressão aumentada de HERV-W1, HERV-W-Env e RelA. Evidenciou-se que a expressão de GPER1 nos portadores de esquizofrenia está positivamente correlacionada com a idade dos pacientes. Além disso, os níveis periféricos de IL-1 β estão positivamente correlacionados com a idade de início do transtorno.

Destaca-se que a expressão de HERV-W-Env na face materna do tecido placentário apresentou uma correlação significativamente positiva com a expressão de HERV-W1 nos portadores de esquizofrenia. Além disso, a expressão de HERV-W1 na face fetal do tecido placentário apresentou correlação positiva com a expressão de HERV-W-Env nos portadores de esquizofrenia, sugerindo que a expressão de genes dos HERVs no tecido placentário pode representar bons candidatos para a investigação do risco de desenvolvimento de esquizofrenia.

Nossos resultados mostraram que as gestantes que tiveram Covid-19 apresentaram uma idade gestacional menor que aquelas não tiveram Covid-19. Todos os partos das gestantes com Covid-19 foram cesáreos, por protocolo sanitário do hospital. A maioria dos recém-nascidos das gestações do grupo Covid-19 foram do sexo masculino. A maioria desses recém-nascidos não apresentaram anticorpo IgG anti-S no cordão umbilical. Importante destacar que a maioria das gestantes do grupo Covid-19 não tomaram nenhuma dose da vacina contra a doença. Na avaliação do desenvolvimento pós-natal pela Escala Bayley, dois bebês apresentaram desenvolvimento extremamente baixo nas funções cognitivas, dois limítrofes no domínio de comunicação e um extremamente baixo no domínio motor.

Um estudo retrospectivo observacional realizado em um hospital na Irlanda, mostrou que a mediana de idade gestacional nas pacientes com Covid-19 foi de 36,4 semanas

(254,8 dias), semelhante à média nas pacientes do nosso estudo (252,2 dias). Além disso, a maioria dos recém-nascidos também eram do sexo masculino (68%) (Murphy et al., 2021). Um estudo de revisão sistemática e meta-análise com 70 estudos e 10.047 gestantes mostrou que os neonatos apresentam sofrimento fetal (11%), diminuição do peso ao nascer (15%), Apgar menor que sete (19%), necessidade de cuidados intensivos (28%) e mortalidade neonatal (2%) (De Medeiros et al., 2022).

Poucos estudos na literatura indicam dano no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças nascidas durante a pandemia de Covid-19. Vários fatores estão relacionados à hipótese de que neonatos de mães infectadas por SARS-CoV-2 durante a gestação podem ter um maior risco de nascer prematuro, natimorto, e de apresentar danos cerebrais durante o desenvolvimento fetal, além de consequentes alterações no desenvolvimento neuropsicomotor devido à habilidade desse vírus de danificar células neuronais. Deoni et al., (2022) mostraram resultados preliminares que evidenciam reduções nas funções cognitivas e na performance motora em crianças nascidas durante a pandemia. Outro estudo avaliou o desenvolvimento neuropsicomotor de bebês expostos ao SARS-CoV-2 no ambiente intrauterino, mas seus resultados mostraram que a exposição materna à infecção viral não estava associada a danos no desenvolvimento (Shuffrey et al., 2022).

Um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo demonstrou que 37,1% dos recém-nascidos com seis meses foram classificados como baixo risco em linguagem receptiva e 51,4% em coordenação motora grosseira, sendo esses dois domínios os mais afetados (Orioli et al., 2024). No nosso estudo, 25% dos neonatos do grupo Covid-19 apresentaram classificação extremamente baixa, 33,3% limítrofe nas funções comunicativas e 14,29% extremamente baixa no domínio motor. Os resultados sugerem que essas crianças sejam monitoradas por mais tempo e que seus desenvolvimentos continuem a ser acompanhados para elucidar melhor se há uma relação entre infecções pré-natais ou perinatais por SARS-CoV-2 e o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Um estudo recente comparando o desenvolvimento de crianças que nasceram antes da pandemia de Covid-19 com crianças que tiveram exposição intrauterina ao SARS-CoV-2, demonstrou que as crianças expostas à Covid-19 antes do nascimento têm dez vezes maior frequência de atraso no desenvolvimento em comparação com as crianças que nasceram antes da pandemia (Fajardo-Martinez et al., 2024).

Para entender como a Covid-19 afeta a resposta inflamatória nas gestantes,

analisou-se os níveis de citocinas e quimiocinas em suas amostras de sangue. Nosso estudo demonstrou que há um aumento na liberação de citocinas e quimiocinas no sangue de gestantes com Covid-19 comparadas com o grupo controle. Principalmente das citocinas IL-19, IL-23, IL-8, IL-12 p70. Demonstrando que as gestantes com Covid-19 apresentam um estado hiper-inflamatório que pode afetar o desenvolvimento fetal. Vários estudos analisados em uma meta-análise revelaram uma correlação entre a Covid-19 durante a gestação e uma tempestade de citocinas na gestante (Muthuka et al., 2022). Um estudo prospectivo caso-controle demonstrou que gestantes com alta taxa de complicações apresentavam níveis altos de IFN- γ e IL-6, e uma correlação positiva significativa foi encontrada entre a severidade da doença e os níveis de IFN- γ e IL-6 (Tanacan et al., 2021).

É necessário entender se a síndrome de liberação de citocinas na gestante tem consequências para o ambiente intrauterino e, consequentemente, no embrião/feto. Um estudo identificou que uma proteína transplacentária do SARS-CoV-2, a ORF8, pode ser encontrada em tecidos fetais. O fluido amniótico, âmnio e sangue do cordão umbilical apresentaram ORF8 em mais de 60% das gestações com Covid-19. A ORF8 se liga a proteína do complemento C1q, ativando assim o sistema complemento. Essa via de ativação do sistema complemento dependente da ligação ORF8-C1q em gestações afetadas pela Covid-19, parece contribuir para inflamação fetal independente da exposição fetal ao vírus (Azamor et al., 2024).

A maioria das evidências mostra que a transmissão vertical do SARS-CoV-2 ocorre com baixa frequência comparada com a horizontal e ambiental (Falahi; Kenarkoohi, 2020; Joma et al., 2021). Isso sugere que as alterações que ocorrem no ambiente intrauterino podem estar mais relacionadas às consequências maternas da doença do que à infecção placentária pelo vírus. Alterações como a síndrome de liberação de citocinas nas gestantes com Covid-19, as alterações na coagulação sanguínea e a hipóxia podem gerar modificações no ambiente intrauterino que aumentem o risco de desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas (Abdoli et al., 2020).

Essas alterações causadas pela Covid-19 durante a gestação podem modificar sistemas hormonais importantes para o desenvolvimento do feto. Hormônios como a progesterona têm uma função anti-inflamatória importante, que pode ser crítica na prevenção da síndrome de liberação de citocinas. Também tem sido reportado que níveis elevados de estradiol aumentam a resposta Th2, enquanto níveis reduzidos de estradiol promovem uma maior resposta Th1 (Alberca et al., 2020; Hall; Klein, 2017; Shah et al., 2019).

Necessita-se entender melhor como o estrogênio pode estar relacionado com a proteção ao feto em relação a infecções virais. A via do estrogênio envolve o seu receptor de estrogênio acoplado a proteína G (GPER) e, o mesmo, está envolvido com a sinalização não-genômica mediada por esse hormônio. O GPER é expresso em células trofoblásticas humanas (Cheng et al., 2021).

Evidências indicam que a ativação de GPER está associada à invasão trofoblástica normal, angiogênese, hipóxia placentária e regulação da vasodilatação uteroplacentária (Alencar et al., 2023). Poucos estudos têm investigado como a infecção por SARS-CoV-2 pode alterar a expressão gênica de GPER no tecido placentário. Estudos prévios do nosso laboratório, demonstraram não houve diferença significativa na expressão de GPER1 na placenta de gestantes expostas ao SARS-CoV-2 ou com Covid-19 (Viana, 2022).

Por outro lado, neste estudo demonstramos que há um aumento na expressão de GPER1 na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid-19. Um estudo realizado por Harding et al., (2021) demonstraram que a ativação de GPER1 tem papel crucial na proteção da saúde fetal contra a inflamação materna. Sugerindo que o GPER1 seja um regulador central na sinalização de IFN- γ durante a gestação que permite uma resposta antiviral dinâmica nos tecidos maternos enquanto preserva a saúde fetal. Outro estudo em cultura de células brônquicas, mostrou que GPER1 pode estar envolvido com infecção ou replicação do SARS-CoV-2, já que altos níveis de GPER1 reduzem a carga viral nessas células (Costa et al., 2022).

Sabendo que há um estado de hiperinflamação nas gestantes com Covid-19 e a face materna da placenta expressa mais genes de GPER1, procuramos investigar se não havia uma liberação ou expressão de fatores inflamatórios no próprio tecido placentário. Dessa forma, destaca-se que houve um aumento na expressão de RelA tanto na face materna quanto na face fetal da placenta de gestantes com Covid-19 no último trimestre. O gene RelA expressa a subunidade p65 da complexa família do NF- κ B (Hoffmann; Natoli; Ghosh, 2006). A atividade do NF- κ B tem sido indiretamente observada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 e IFN- γ no fluido amniótico, na placenta, em membranas fetais, miométrio, na decídua e no cérvix (Gómez-Chávez et al., 2021).

Zhou et al., (2023) destacou que ocorre ativação do NF- κ B durante a invasão e replicação do SARS-CoV-2 e que essa ativação pode ser mediada pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A partir desses achados, pode-se sugerir que o aumento de RelA na face materna da placenta de gestantes com Covid-19 pode ser em decorrência do aumento de

citocinas na gestante e/ou mecanismo de infecção do SARS-CoV-2.

Já é bem estabelecido que a esquizofrenia é um transtorno poligênico e neurodesenvolvimental. Poucos estudos investigaram o risco genômico através da análise transcriptômica na placenta. Ursini et al., (2018) demonstraram que a exposição a complicações precoces na vida representa um contexto ambiental inicial que influencia o risco genômico cumulativo para esquizofrenia. Mais especificamente, o conjunto de genes dentro desses *loci* genômicos que mostram interação com complicações intrauterinas e perinatais é altamente expresso na placenta, e o mesmo conjunto de genes apresenta enriquecimento diferencial neste órgão em estados placentários invasivos anormais.

Esse grupo conduziu recentemente um estudo de associação em todo o transcriptoma (TWAS, do inglês *Transcriptome-Wide Association Study*) em placentas, com o objetivo de identificar genes específicos associados ao risco de desenvolvimento da esquizofrenia. A análise demonstrou que os efeitos genéticos no transcriptoma placentário contribuem para a heritabilidade da esquizofrenia. Nesse mesmo estudo, os pesquisadores destacam que o transcriptoma placentário é altamente e seletivamente relevante para a esquizofrenia em comparação com outros transtornos desenvolvimentais (Ursini et al., 2023).

Sendo importante destacar que os pesquisadores identificaram que os genes preditores de risco para esquizofrenia na placenta, como ATF4, FURINA, IRF3, MAPL3, RPS10 e RPS17, apresentam níveis aumentados nas placentas de gestações afetadas pela infecção materna por SARS-CoV-2. Quando analisaram o transcriptoma da esquizofrenia, dentre os genes co-expressos com o conjunto de células imunológicas nas placentas de gestantes que tiveram infecção por SARS-CoV-2, verificaram um aumento de receptores nucleares, NF- κ B, proteínas do choque térmico, entre outras (Ursini et al., 2023). Demonstrando que o gene RelA, que codifica a p65 do complexo NF- κ B, pode ser um bom candidato para analisar a ligação entre a expressão de genes na placenta e o risco para desenvolvimento de esquizofrenia.

Infecções virais e a resposta inflamatória aberrante pode ativar genes de retrovírus endógenos humanos (HERVs). Sendo assim, buscamos investigar se a infecção por SARS-CoV-2 era capaz de ativar genes de HERVs no tecido placentário. Nossos resultados demonstram que a infecção por SARS-CoV-2 é capaz de aumentar a expressão de HERV-W1 e HERV-W-env na face materna da placenta. Essa expressão de HERV-W1 na face materna da placenta está correlacionada positivamente com o peso do neonato, enquanto a expressão de HERV-W-env na face fetal da placenta está correlacionada negativamente com a estatura do neonato. Além

disso, a expressão de GPER1 está negativamente correlacionada com a expressão de HERV-W-env na face materna da placenta de gestantes que tiveram Covid-19; ou seja, quando a expressão de GPER1 aumenta, a tendência é que a expressão de HERV-W-env na placenta diminua.

Nesse sentido, alguns estudos destacam que a coexistência crônica de inflamação e estresse oxidativo no organismo humano pode influenciar a ativação de HERVs e essa ativação aberrante tem papel crucial no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Morris et al., 2019; Ortiz et al., 2013). Pesquisas sugerem que a transativação de HERVs pode convergir para aumentar a inflamação, principalmente pela capacidade da família do HERV-W interagir com os receptores *Toll-like*, levando a indução de uma resposta pro-inflamatória, incluindo liberação de citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α .

Além disso, também foi demonstrado que HERVs da família K podem induzir a ativação de NF- κ B (Ariza; Williams, 2011; Rolland et al., 2006) e que HERVs estão elevados durante infecções virais, podendo ter efeitos prejudiciais ou benéficos (Chen; Foroozesh; Qin, 2019; Dopkins; Nixon, 2023; Srinivasachar Badarinarayan; Sauter, 2021). A ativação de HERVs por vírus de DNA ou de RNA é um fenômeno que ainda é bastante investigado (Evans; Saraph; Tokuyama, 2024). Foi demonstrado que a infecção por SARS-CoV-2 pode induzir a expressão da proteína envelope de HERV-W em linfócitos T (Charvet et al., 2023). HERV-W-env foi encontrado em tecidos *post-mortem*, como pulmão, coração, trato gastrointestinal, bulbo olfatório cerebral e mucosa nasal de paciente com Covid-19 (Charvet et al., 2023).

As pesquisas que relatam a relação de HERVs à Covid-19 ainda estão em andamento, e até o momento, a maioria dos dados indica uma expressão diferencial de algumas famílias de HERV durante a fase aguda da doença, geralmente associada a um aumento do processo inflamatório.

Um estudo analisando amostras de sangue de pacientes com Covid-19 demonstrou que HERV-W env está altamente expresso em leucócitos de pacientes com Covid-19 e que a porcentagem de linfócitos com expressão de HERV-W-env estava correlacionada com marcadores inflamatórios e à gravidade de pneumonia nos pacientes (Balestrieri et al., 2021). Nesse mesmo estudo, os pesquisadores destacaram que os genes do envelope do HERV-W e HERV-K estavam altamente expressos em células mononucleares de sangue periférico de pacientes saudáveis que foram expostas ao SARS-CoV-2 *in vitro*, mas apenas as proteínas de HERV-W-env eram expressas. Essa superexpressão era, aparentemente, consequência da transativação direta pela invasão e replicação do SARS-CoV-2 e não como consequência do

processo inflamatório que ocorre durante a infecção (Balestrieri et al., 2021; Charvet et al., 2023).

Além de estar relacionado com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, HERV-W tem um papel importante no transtorno bipolar e na esquizofrenia (Rangel et al., 2024a). Nossos achados, demonstram que houve um aumento significativo da expressão gênica de HERV-W1 e HERV-W-env em células do sangue periférico de portadores de esquizofrenia. Inclusive, a expressão de HERV-W1 nos portadores de esquizofrenia está correlacionada positivamente com a expressão de HERV-W-env na face materna da placenta do grupo Covid-19. Além disso, é importante destacar que a expressão de HERV-W-env nos portadores de esquizofrenia está positivamente correlacionada com a expressão de HERV-W1 na face fetal das placentas de gestantes que tiveram Covid-19.

Seguindo nossa hipótese, buscou-se investigar se os portadores de esquizofrenia do nosso estudo apresentavam alterações neuroinflamatórias relacionadas com sua fisiopatologia. Nossos dados mostraram que os portadores de esquizofrenia apresentaram níveis aumentados de citocinas como IL-6 e IL-1 β no sangue periférico, mas não de IL-4 e IFN- γ .

Já é bem conhecido o desequilíbrio imunológico na esquizofrenia e como isso está associado a uma inflamação crônica (Müller et al., 2015). O perfil de citocinas na esquizofrenia mostra uma resposta Th1 embotada (por exemplo, IFN- γ e IL-2) e um aumento no padrão de citocinas da resposta tipo 2 (por exemplo, IL-6 e IL-10), o que tem sido observado em portadores de esquizofrenia há bastante tempo (Müller; Schwarz, 2006). Outra citocina importante na esquizofrenia é a IL-1 β . Uma pesquisa demonstrou que uma variação genética de IL-1 β , associada ao risco de transição para psicose, resultou em um aumento na expressão de RNAm de IL-1 β no córtex pré-frontal dorsolateral em portadores de esquizofrenia analisados *post-mortem* (Mostaid et al., 2019).

Níveis elevados de IL-1 β e IL-6 foram observados no soro de idosos com esquizofrenia crônica resistente ao tratamento (Schmitt et al., 2005). Um estudo correlacionando os níveis séricos de IL-1 β e IL-16 com os sintomas psiquiátricos em diferentes fases do transtorno revelou que os níveis de IL-1 β eram mais altos no grupo de indivíduos com o primeiro episódio psicótico, enquanto IL-16 era maior em pacientes com episódios recorrentes (Cheng et al., 2023). Nossos achados mostraram uma correlação positiva entre os níveis séricos de IL-1 β e a idade de início dos sintomas da esquizofrenia.

Essas observações sobre IL-1 β são complementadas por uma revisão sistemática e meta-análise de 14 estudos com 961 indivíduos, que também revelou que os níveis séricos de IL-6 eram significativamente mais altos em pacientes portadores de esquizofrenia, em comparação aos grupos controle. Além disso, foi identificado que os níveis de IL-6 diminuam após o início do tratamento, sugerindo um impacto direto da intervenção terapêutica na modulação dos marcadores inflamatórios (Zhou; Tian; Han, 2021).

Considerando a hipótese neuroinflamatória da esquizofrenia, é importante investigar alvos que diminuam essa resposta inflamatória e tenham efeito protetor no SNC. Previamente, nosso grupo já revisou sobre o papel importante que o GPER1 tem na esquizofrenia, inclusive considerando como um importante alvo na terapia farmacológica (Macedo et al., 2020). Tem sido reconhecido que o GPER1 tem propriedade neuroprotetora (Liu et al., 2012) e é capaz de modular apoptose, diferenciação celular, imunidade, resposta inflamatória, imunidade inata e neurogênese. O GPER1 tem efeitos modulatórios importante nos mecanismos imune-inflamatórios (Mendes-Oliveira et al., 2017; Zhao et al., 2016).

Nossos achados, demonstraram que os portadores de esquizofrenia apresentam uma expressão de GPER1 reduzida em células do sangue periférico e essa expressão está positivamente correlacionada com a idade dos pacientes. Evidências crescentes de estudos clínicos, pré-clínicos e epidemiológicos sugerem que o estrogênio exerce um efeito neuroprotetor na esquizofrenia (Żabińska et al., 2024).

Uma pesquisa do nosso grupo, investigou a expressão de GPER1 em células micróglia-símile derivadas de células mononucleares do sangue periférico de portadores de esquizofrenia. Os resultados demonstram que as células micróglia-símile de pacientes portadores de esquizofrenia, tanto do sexo masculino quanto feminino, apresentavam uma expressão de RNAm de GPER reduzida comparada com os controles (Da Silva et al., 2023b).

Os achados do presente estudo corroboram com esses resultados, evidenciando que os portadores de esquizofrenia apresentam menor expressão de GPER nas células do sangue periférico comparados aos controles saudáveis.

Em contrapartida, outro estudo analisando os níveis séricos da proteína GPER1 em 36 portadores de esquizofrenia com parados com 30 participantes com o sexo e idade pareadas, demonstrou que os portadores de esquizofrenia do sexo masculino tinham maiores níveis séricos de GPER1 que os controles (Hursitoglu et al., 2020). Existem algumas controvérsias em relação ao papel do GPER em transtornos mentais. Em alguns transtornos como depressão

maior, transtorno bipolar e ansiedade generalizados os níveis séricos estão elevados. Enquanto no autismo e transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, os níveis estão reduzidos (Żabińska et al., 2024).

Nessa interface entre fatores neuroprotetores e resposta neuroinflamatória exacerbada na esquizofrenia, a ativação de HERVs pode ser uma via relacionada com a resposta inflamatória aberrante.

Nossos achados mostraram que há um aumento na expressão do RNAm de HERV-W1 e HERV-W-env em células do sangue periférico dos portadores de esquizofrenia. Inclusive, tendo correlação com os níveis de HERVs na face materna e fetal de placenta de gestantes infectadas por Covid-19.

Estudos recentes têm demonstrado que a expressão de HERV-W-env está aumentada em portadores de transtorno bipolar e esquizofrenia. Nesse mesmo estudo, a expressão de HERV-W-env estava negativamente correlacionado com os níveis de IL-10 e positivamente correlacionado com TNF- α e IFN- γ (Rangel et al., 2024).

Em outra pesquisa, subgrupos de portadores de esquizofrenia (~41%) apresentavam antigenemia positiva para proteína HERV-W-env, ou seja, mostrava a persistência do antígeno da proteína do envelope do HERV-W nos portadores de esquizofrenia. Além disso, os pesquisadores mostraram que a expressão de HERV-W estava associadas com o aumento de citocinas inflamatórias no soro e com altas pontuações na avaliação de maus-tratos durante a infância. No mesmo estudo, os portadores de esquizofrenia que eram positivos para presença da proteína antígeno HERV-W-env apresentaram mais sintomas de mania e equivalente de clorpromazina mais elevados em comparação com os portadores de esquizofrenia que não tinham antigenemia para a proteína (Tamouza et al., 2021).

O NF- κ B tem um papel central na neuroinflamação nos pacientes com esquizofrenia. Uma pesquisa demonstrou que a desregulação periférica da via do NF- κ B em pessoas com esquizofrenia acarreta a inflamação. Os RNAs mensageiros da via da ativação do NF- κ B estão aumentados no cérebro de portadores de esquizofrenia e estão fortemente relacionados à neuroinflamação (Murphy et al., 2022; Murphy; Walker; Weickert, 2021).

Em conclusão, esta pesquisa amplia a compreensão sobre a presença de genes de risco para esquizofrenia na placenta e como a infecção por SARS-CoV-2 pode potencialmente aumentar sua expressão, contribuindo para o desenvolvimento futuro do transtorno. Para

elucidar melhor esses mecanismos complexos, são necessários: (1) estudos com coortes maiores de pacientes; e (2) análises integradas de transcriptoma e genoma, que permitam estabelecer correlações mais robustas entre a expressão placentária desses genes em gestantes infectadas e o risco subsequente de esquizofrenia.

8. CONCLUSÃO

Este estudo analisou como a infecção por SARS-CoV-2 no terceiro trimestre gestacional desencadeia alterações inflamatórias e genéticas que podem impactar o neurodesenvolvimento. Nossos resultados revelaram que a COVID-19 está associada a um perfil inflamatório placentário característico, marcado pela elevação de IL-19, IL-23, IL-8 e IL-12 p70, além da ativação significativa de GPER1, retrovírus endógenos (HERV-W1 e HERV-W-env) e RelA na face materna da placenta.

Observou-se correlações clinicamente relevantes entre a expressão desses marcadores e parâmetros neonatais: HERV-W1 na face materna associou-se ao peso do recém-nascido, enquanto HERV-W-env na face fetal correlacionou-se com a estatura. Um achado particularmente relevante foi a correlação negativa entre GPER1 e HERV-W-env na face materna, sugerindo um possível papel modulador do receptor de estrogênio na resposta inflamatória placentária.

Paralelamente, nossos dados em pacientes com esquizofrenia revelaram um padrão consistente com os achados placentários: expressão reduzida de GPER1 acompanhada por elevação de HERV-W1, HERV-W-Env e RelA no sangue periférico. A correlação positiva entre a expressão de HERVs no tecido placentário e em células sanguíneas de pacientes com esquizofrenia reforça a hipótese de que mecanismos inflamatórios desencadeados durante o período gestacional podem contribuir para a patogênese do transtorno. Embora não tenhamos encontrado associação direta entre citocinas séricas e expressão gênica na camada leucoplaquetária nos pacientes, os achados placentários sugerem vias específicas de sinalização que merecem investigação mais aprofundada.

Reconheceu-se como limitação principal o tamanho amostral reduzido, que pode ter restringido a detecção de associações mais sutis. No entanto, este trabalho avança significativamente na compreensão dos mecanismos pelos quais infecções virais no período gestacional tardio podem influenciar o desenvolvimento de esquizofrenia, particularmente através da ativação de elementos retrovirais endógenos e desregulação de vias estrogênicas neuroprotetoras.

Nossas descobertas apontam potenciais alvos terapêuticos, como moduladores de GPER1 e inibidores da via HERV, abrindo perspectivas para estratégias de prevenção e intervenção precoce. Estudos futuros com coortes maiores e desenhos longitudinais serão

essenciais para validar essas hipóteses e explorar suas aplicações clínicas.

REFERÊNCIAS

- ABARIKWU, Sunny O. *et al.* Acute effects of atrazine on the immunoexpressions of sertoli and germ cells molecular markers, cytokines, chemokines, and sex hormones levels in mice testes and epididymides. **Chemosphere**, v. 363, set. 2024.
- ABDELMASSIH, Antoine *et al.* COVID-19 during pregnancy should we really worry from vertical transmission or rather from fetal hypoxia and placental insufficiency? A systematic review. **Egyptian Pediatric Association Gazette**, v. 69, n. 1, dez. 2021.
- ABDOLI, Amir *et al.* Infections, inflammation, and risk of neuropsychiatric disorders: the neglected role of “co-infection”. **Heliyon**, v. 6, n. 12, dez. 2020.
- ABIODUN, Oyesiji A.; OLA, Mohammad Shamsul. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 27, n. 3, p. 905-912, mar. 2020.
- ABREGO-NAVARRO, Maricarmen *et al.* Placental inflammation in a fetal demise of a SARS-CoV-2-asymptomatic, COVID-19-unvaccinated pregnant woman: a case-report. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 24, n. 1, p. 1–7, dez. 2024.
- ADEYEMI, D. H. *et al.* Acetate attenuates cyclophosphamide-induced cardiac injury via inhibition of NF- κ B signaling and suppression of caspase 3-dependent apoptosis in Wistar rats. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 170, jan. 2024.
- AHRORBEEK, Nuraliev *et al.* Hormonal Regulation. **Texas Journal of Multidisciplinary Studies**, v. 25, p. 39-43, out. 2023.
- AIRES, Rodrigo B. *et al.* Thromboelastometry demonstrates endogenous coagulation activation in nonsevere and severe COVID-19 patients and has applicability as a decision algorithm for intervention. **PLoS ONE**, v. 17, n. 1, jan. 2022.
- ALBERCA, Ricardo Wesley *et al.* Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 7 jul. 2020.
- ALENCAR, Allan Kardec Nogueira *et al.* Connecting G protein-coupled estrogen receptor biomolecular mechanisms with the pathophysiology of preeclampsia: a review. **Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E**, v. 21, n. 1, p. 60, dez. 2023.
- ALGAISSI, Abdullah *et al.* Quantification of the middle east respiratory syndrome-coronavirus rna in tissues by quantitative real-time RT-PCR. *In: Methods in Molecular Biology*. [S.l.]: Humana Press Inc., 2020a. v. 2099 p. 99–106.
- ALGAISSI, Abdullah A. *et al.* Preparedness and response to COVID-19 in Saudi Arabia: Building on MERS experience. **Journal of infection and public health**, v. 13, n. 6, p. 834–838, jun. 2020b.
- ALI, Iqra *et al.* Identification of Natural Lead Compounds against Hemagglutinin-Esterase Surface Glycoprotein in Human Coronaviruses Investigated via MD Simulation, Principal Component Analysis, Cross-Correlation, H-Bond Plot and MMGBSA. **Biomedicines**, v. 11,

n. 3, mar. 2023.

ALKAZMI, Luay *et al.* Roxadustat for SARS-CoV-2 Infection: Old Signaling Raised New Hopes. **Drugs in R&D**, v. 22, n. 3, p. 183-186, ago. 2022.

AL-KURAI SHY, Hayder M. *et al.* Pregnancy and COVID-19: high or low risk of vertical transmission. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 23, p. 957-967, out. 2022.

ALMOWALLAD, Sanaa; ALQAHTANI, Leena S.; MOBASHIR, Mohammad. NF- κ B in Signaling Patterns and Its Temporal Dynamics Encode/Decode Human Diseases. **Life**, v. 12, n. 12, dez. 2022.

ANTONY, Kathleen M. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. *In: Maternal physiology*. Elsevier, 2016. *E-book*.

APLIN, John D.; JONES, Carolyn J. P. Cell dynamics in human villous trophoblast. **Human Reproduction Update**, v. 27, n. 5, p. 904-922, set. 2021.

AREVALO, María Angeles *et al.* Actions of estrogens on glial cells: Implications for neuroprotection. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1800, n. 10, out. 2010.

ARIZA, Maria Eugenia; WILLIAMS, Marshall V. A human endogenous retrovirus K dUTPase triggers a TH1, TH17 cytokine response: does it have a role in psoriasis? **The Journal of investigative dermatology**, v. 131, n. 12, p. 2419-2427, dez. 2011.

ARTERBURN, Jeffrey B.; PROSSNITZ, Eric R. G Protein-Coupled Estrogen Receptor GPER: Molecular Pharmacology and Therapeutic Applications. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** **2023**, v. 63, p. 295-320, jan. 2023.

AYED, Mariam *et al.* Neurodevelopmental outcomes of infants born to mothers with SARS-CoV-2 infections during pregnancy: a national prospective study in Kuwait. **BMC Pediatrics**, v. 22, n. 1, dez. 2022.

AYESA-ARRIOLA, Rosa *et al.* Exploring the impact of COVID-19 on newborn neurodevelopment: a pilot study. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, dez. 2023.

AZAMOR, Tamiris *et al.* Transplacental SARS-CoV-2 protein ORF8 binds to complement C1q to trigger fetal inflammation. **EMBO Journal**, nov. 2024.

BABKINA, I. I.; SERGEEVA, S. P.; GORBACHEVA, L. R. The Role of NF- κ B in Neuroinflammation. **Neurochemical Journal**, v. 15, n. 2, p. 114-128, abr. 2021.

BADENOCH, James B. *et al.* Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Brain Communications**, v. 4, n. 1, 2022.

BAGNALL-MOREAU, Ciara; SPIELMAN, Benjamin; BRIMBERG, Lior. Maternal brain reactive antibodies profile in autism spectrum disorder: an update. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 37, fev. 2023.

BAKER, Julie C. Placental Evolution: Innovating How to Feed Babies. **Annual Review of Genetics**, v. 55, p. 48, nov. 2024.

BALDWIN, Eric T. *et al.* Human endogenous retrovirus-K (HERV-K) reverse transcriptase (RT) structure and biochemistry reveals remarkable similarities to HIV-1 RT and opportunities for HERV-K-specific inhibition. **Proceedings of the National Academy of Science (PNAS)**, v. 119, n. 27, jun. 2022.

BALESTRIERI, Emanuela *et al.* Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients. **EBioMedicine**, v. 66, abr. 2021.

BALL, Jake; DARBY, Ivan. Mental health and periodontal and peri-implant diseases. **Periodontology 2000**, v. 90, n. 1, p. 106-124, ago. 2022.

BASSETTI, Matteo; VENA, Antonio; GIACOBBE, Daniele Roberto. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 50, n. 3, fev. 2020.

BATIHA, Gaber El Saber *et al.* Deciphering the immunoboosting potential of macro and micronutrients in COVID support therapy. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, p. 43516-43531, abr. 2022.

BAUER, Lisa *et al.* The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. **Trends in Neurosciences**, v. 45, n. 5, maio 2022.

BEHRAM, Mustafa; OĞLAK, Süleyman Cemil; DOĞAN, Yasemin. Evaluation of BRD4 levels in patients with early-onset preeclampsia. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 50, n. 2, fev. 2021.

BENJAMIN, Kynon J. M. *et al.* Analysis of the caudate nucleus transcriptome in individuals with schizophrenia highlights effects of antipsychotics and new risk genes. **Nature Neuroscience**, v. 25, n. 11, p. 1559–1568, nov. 2022.

BERKANE, Nadia; ANSALDI, Yveline; PLUCHINO, Nicola. The Role of Estrogens in Pregnancy. *In*: PETRAGLIA, Felice; DI TOMMASO, Mariarosaria; MECACCI, Federico (org.). **Hormones and Pregnancy: Basic Science and Clinical Applications**. Cambridge: Cambridge University Press, 2022. p. 42–49. *E-book*.

BERTAGNA, Natalia Bonetti *et al.* Maternal Separation Stress Affects Voluntary Ethanol Intake in a Sex Dependent Manner. **Frontiers in Physiology**, v. 12, dez. 2021.

BIANCHI, Vittorio Emanuele. The anti-inflammatory effects of testosterone. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 1, p. 91–107, 2019.

BIANCONI, Vanessa *et al.* The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1. **Current Opinion in Hematology**, v. 25, n. 1, jan. 2018.

BIRNBAUM, Rebecca; WEINBERGER, Daniel R. Genetic insights into the

neurodevelopmental origins of schizophrenia. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 18, n. 12, p. 727–740, dez. 2017.

BOGERTS, Bernhard *et al.* Evidence of neuroinflammation in subgroups of schizophrenia and mood disorder patients: A semiquantitative postmortem study of CD3 and CD20 immunoreactive lymphocytes in several brain regions. **Neurology Psychiatry and Brain Research**, v. 23, p. 2–9, fev. 2017.

BRAND, Bodyl A.; DE BOER, Janna N.; SOMMER, Iris E. C. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 34, n. 3, p. 228–237, maio 2021.

BRANDON, Anastasia *et al.* Prenatal hypoxia alters the early ontogeny of dopamine neurons. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

BRANN, Darrell W. *et al.* Brain-derived estrogen and neurological disorders. **Biology**, v. 11, n. 12, nov. 2022.

BRUNSING, Ryan L.; OWENS, Kristin S.; PROSSNITZ, Eric R. The G Protein-coupled estrogen receptor (GPER) agonist G-1 expands the regulatory T-cell population under TH17-polarizing conditions. **Journal of Immunotherapy**, v. 36, n. 3, p. 190-196, abr. 2013.

BULLETTI, Francesco Maria *et al.* Endometrial Preparation Useful to Embryo Implantation. **Reproductive Medicine, Preprints.org**, ago. 2024. Disponível em: <<https://www.preprints.org/manuscript/202408.0733/v1>> Acesso em: 28 de novembro de 2024.

BUTCHART, Joe *et al.* Male Sex Hormones and Systemic Inflammation in Alzheimer Disease. **Alzheimer Disease & Associated Disorders: an international journal**, v. 27, n. 2, p. 153-156, abr./jun. 2013.

CAI, Helen Q. *et al.* Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. **Molecular Psychiatry**, v. 25, n. 4, p. 761–775, abr. 2020.

ÇAKICI, Nuray *et al.* Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 88, p. 547–558, ago. 2020.

CARSANA, Luca *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 10, p. 1135–1140, out. 2020.

CASALI, Paolo *et al.* Estrogen Reverses HDAC Inhibitor-Mediated Repression of Aicda and Class-Switching in Antibody and Autoantibody Responses by Downregulation of miR-26a. **Frontiers in Immunology**, v. 11, mar. 2020.

CELIK, Ebru *et al.* Placental deficiency during maternal SARS-CoV-2 infection. **Placenta**, v. 117, p. 47–56, jan. 2022.

ČERVENÁK, Zdenko *et al.* Normalization strategy for selection of reference genes for RT-qPCR analysis in left ventricles of failing human hearts. **BMC cardiovascular disorders**, v. 22, n. 1, dez. 2022.

CHABUKSWAR, Saili *et al.* Envelope Recombination: A Major Driver in Shaping Retroviral Diversification and Evolution within the Host Genome. **Viruses**, v. 15, n. 9, ago. 2023.

CHAKRABORTY, Binita *et al.* Estrogen Receptor Signaling in the Immune System. **Endocrine Reviews**, v. 44, n. 1, p. 117-141, fev. 2023.

CHAN, Jennifer C. *et al.* Serotonin Transporter-dependent Histone Serotonylation in Placenta Contributes to the Neurodevelopmental Transcriptome. **Journal of Molecular Biology**, v. 436, n. 7, abr. 2024.

CHANG, Chen *et al.* Aberrant trophoblastic differentiation in human cancer: an emerging novel therapeutic target (Review). **Oncology Reports**, n. 43, mar. 2024.

CHARVET, Benjamin *et al.* SARS-CoV-2 awakens ancient retroviral genes and the expression of proinflammatory HERV-W envelope protein in COVID-19 patients. **iScience**, v. 26, n. 5, p. 106604, maio 2023.

CHAUBEY, Ishaan *et al.* SARS-CoV-2 in Pregnant Women: Consequences of Vertical Transmission. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, set. 2021.

CHAVES, Cristiano *et al.* Neuroinflammation and schizophrenia – is there a link? **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, 2024.

CHEN, Jungang; FOROOZESH, Maryam; QIN, Zhiqiang. Transactivation of human endogenous retroviruses by tumor viruses and their functions in virus-associated malignancies. **Oncogenesis**, v. 8, n. 1, p. 1–9, jan. 2019.

CHEN, Lan *et al.* The beneficial roles and mechanisms of estrogens in immune health and infection disease. **Steroids**, v. 207, jul. 2024.

CHEN, Zhenni *et al.* T cells: an emerging cast of roles in bipolar disorder. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 153, maio 2023.

CHENG, Jung Chien *et al.* G protein-coupled estrogen receptor stimulates human trophoblast cell invasion via YAP-mediated ANGPTL4 expression. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, p. 1–12, nov. 2021.

CHENG, Xialong *et al.* Correlation between elevated serum interleukin-1 β , interleukin-16 levels and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia at different stages. **BMC Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 1–10, dez. 2023.

CHOMCZYNSKI, Piotr; SACCHI, Nicoletta. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. **Analytical Biochemistry**, v. 162, n. 1, p. 156–159, 1987.

CHUONG, Edward B. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. **PLoS Biology**, v. 16, n. 10, out. 2018.

CIEŚLIK, Magdalena *et al.* Developmental Stage-Dependent Changes in Mitochondrial Function in the Brain of Offspring Following Prenatal Maternal Immune Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, abr. 2023.

CIPRIANI, Chiara *et al.* Differential Expression of Endogenous Retroviruses and Inflammatory Mediators in Female and Male Offspring in a Mouse Model of Maternal Immune Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 22, nov. 2022.

COHEN, Robin Z. *et al.* Earlier Puberty as a Predictor of Later Onset of Schizophrenia in Women. **The American Journal of Psychiatry**, v. 156, n. 7, jul. 1999.

COLLINS, Bailey; LEMANSKI, Elise A.; WRIGHT-JIN, Elizabeth. The Importance of Including Maternal Immune Activation in Animal Models of Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. **Biomedicines**, v. 12, n. 11, nov. 2024.

COLLINS, Morgan K.; MCCUTCHEON, Cole R.; PETROFF, Margaret G. Impact of Estrogen and Progesterone on Immune Cells and Host–Pathogen Interactions in the Lower Female Reproductive Tract. **The Journal of Immunology**, v. 209, n. 8, p. 1437–1449, out. 2022.

CORRELL, Christoph U.; HOWES, Oliver D. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 82, n. 5, set. 2021.

COSTA, Angelica Jardim *et al.* Overexpression of estrogen receptor GPER1 and G1 treatment reduces SARS-CoV-2 infection in BEAS-2B bronchial cells. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 558, dez. 2022.

COTTER, Alexander H. *et al.* Elevated von Willebrand Factor Antigen Is an Early Predictor of Mortality and Prolonged Length of Stay for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Inpatients. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 146, n. 1, p. 34–37, jan. 2022.

CRON, Randy Q.; GOYAL, Gaurav; CHATHAM, W. Winn. Cytokine Storm Syndrome. **Annual review of medicine**, v. 74, p. 321–337, jan. 2023.

CUMBERLAND, Angela *et al.* Excitatory and inhibitory neuron imbalance in the intrauterine growth restricted fetal guinea pig brain: Relevance to the developmental origins of schizophrenia and autism. **Developmental Neurobiology**, v. 83, n. 1–2, p. 40–53, jan. 2023.

DA SILVA, Carolina Nunhez *et al.* Expression of Endothelin-1, Endothelin Receptor-A, and Endothelin Receptor-B in facial melasma compared to adjacent skin. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 16, p. 2847–2853, 2023a.

DA SILVA, Francisco Eliclécio Rodrigues *et al.* Sex and the Estrous-Cycle Phase Influence the Expression of G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 (GPER) in Schizophrenia: Translational Evidence for a New Target. **Molecular neurobiology**, v. 60, n. 7, p. 3650–3663, jul. 2023b.

DAVIES, Cathy *et al.* Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. **The lancet. Psychiatry**, v. 7, n. 5, p. 399–410, maio 2020.

DAVIS, De Asia *et al.* Localisation of oestrogen receptors in stem cells and in stem cell-derived neurons of the mouse. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 35, n. 2, 1 fev. 2023.

DE MEDEIROS, Kleyton S. *et al.* Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis. **International journal of gynaecology and obstetrics**, v. 156, n. 3, p. 394–405, mar. 2022.

DEONI, Sean Cl *et al.* The COVID-19 Pandemic and Early Child Cognitive Development: A Comparison of Development in Children Born During the Pandemic and Historical References. **medRxiv:the preprint server for health sciences**, ago. 2022.

DÍAZ-ZARAGOZA, Mariana *et al.* Natural and adaptive IgM antibodies in the recognition of tumor-associated antigens of breast cancer (Review). **Oncology Reports**, v. 34, n. 3, p. 1106–1114, set. 2015.

DICKSON, Hannah *et al.* Academic achievement and schizophrenia: A systematic meta-analysis. **Psychological Medicine**, v. 50, n. 12, p:1949-1965, set. 2020.

DONG, Hanzhi *et al.* Advances in immune regulation of the G protein-coupled estrogen receptor. **International Immunopharmacology**, v. 136, jul. 2024.

DOPKINS, Nicholas; NIXON, Douglas F. Activation of human endogenous retroviruses and its physiological consequences. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 25, n. 3, p. 212–222, out. 2023.

DORPH-PETERSEN, Karl Anton; LEWIS, David A. Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 180, p. 28–35, fev. 2017.

DRESSELHAUS, Erica C.; MEFFERT, Mollie K. Cellular specificity of NF- κ B function in the nervous system. **Frontiers in Immunology**, v. 10, maio 2019.

EDLOW, Andrea G. *et al.* Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 during Pregnancy. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 6, jun. 2022.

ELLINGTON, Sascha; OLSON, Christine K. Safety of mRNA COVID-19 vaccines during pregnancy. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 11, p. 1514-1515, nov. 2022.

ERMAKOV, Evgeny A. *et al.* Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, n. 1, jan. 2021.

ERMAKOV, Evgeny A. *et al.* Chemokine Dysregulation and Neuroinflammation in Schizophrenia: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n.

3, jan. 2023.

ESPINOSA GONZALEZ, Maria *et al.* Th2 Cytokines IL-4, IL-13, and IL-10 Promote Differentiation of Pro-Lymphatic Progenitors Derived from Bone Marrow Myeloid Precursors. **Stem Cells and Development**, v. 31, n. 11–12, p. 322–333, jun. 2022.

EVANS, Erin F.; SARAPH, Ananya; TOKUYAMA, Maria. Transactivation of Human Endogenous Retroviruses by Viruses. **Viruses**, v. 16, n. 11, p. 1649, out. 2024.

FAJARDO-MARTINEZ, Viviana *et al.* Neurodevelopmental delay in children exposed to maternal SARS-CoV-2 in-utero. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 1–11, maio 2024.

FALAH, S.; KENARKOOHI, A. Transmission routes for SARS-CoV-2 infection: review of evidence. **New Microbes and New Infections**, v. 38, nov. 2020.

FALAH, Shahab; ABDOLI, Amir; KENARKOOHI, Azra. Maternal COVID-19 infection and the fetus: Immunological and neurological perspectives. **New Microbes and New Infections**, v. 53, jun. 2023.

FINNELL, Richard H. *et al.* Gene Environment Interactions in the Etiology of Neural Tube Defects. **Frontiers in Genetics**, v. 12, maio 2021.

FITRIKASARI, Alifiati *et al.* Effect of Folic Acid Supplementation on the Liver Function in Chronic Schizophrenia Patients. **Jurnal Profesi Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan**, v. 17, n. 2, p. 142–149, nov. 2023.

FORTUNATO, Francesco *et al.* Epilepsy, Immunity and Neuropsychiatric Disorders. **Current Neuropharmacology**, v. 21, n. 8, p. 1714–1735, jul. 2022.

FRYDECKA, Dorota *et al.* Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 71, p. 28–36, jul. 2018.

GALLO, Margareth. Biomarkers Related to the Hypotheses of the Pathophysiology of Schizophrenia Spectrum Disorders. In: GALLO, Margareth (org.). **Seeking Molecular Biomarkers for Schizophrenia Using ROC Analysis**. Springer Cham, 2024. p. 37–76. *E-book*.

GEE, Sarah *et al.* The legacy of maternal SARS-CoV-2 infection on the immunology of the neonate. **Nature Immunology**, v. 22, n. 12, p. 1490–1502, dez. 2021.

GHOLAMI BARZOKI, Mehdi *et al.* The important biological roles of Syncytin-1 of human endogenous retrovirus W (HERV-W) and Syncytin-2 of HERV-FRD in the human placenta development. **Molecular Biology Reports**, v. 50, p. 7901–7907, set. 2023.

GLANTZ, Leisa A.; AUSTIN, Mark C.; LEWIS, David A. Normal Cellular Levels of Synaptophysin mRNA Expression in the Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 48, n. 5, p. 389–397, set. 2000.

GOGOS, Andrea; SBISA, Alyssa; VAN DEN BUUSE, Maarten. Disruption of NMDA

receptor-mediated regulation of PPI in the maternal immune activation model of schizophrenia is restored by 17 β -estradiol and raloxifene. **Schizophrenia Research**, v. 267, p. 432–440, maio 2024.

GOMES, Nayana Soares *et al.* Age and sex-dependent gut alterations in mice induced by neonatal immune activation with lipopolysaccharide. **Journal of Neuroimmunology**, v. 395, out. 2024.

GÓMEZ-CHÁVEZ, Fernando *et al.* NF- κ B and its regulators during pregnancy. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 679106, maio 2021.

GRUCHOT, Joel *et al.* Human endogenous retrovirus type-W and multiple sclerosis-related smoldering neuroinflammation. **Neural Regeneration Research**, v. 20, n. 3, p. 813–814, mar. 2025.

GUDIPATI, Neharika; **Plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with schizophrenia**. 2020. Dissertation (Psychological Medicine) - Central Institute of Psychiatry Jharkhand (India), 2020.

GUO, Xuefei; ZHAO, Yang; YOU, Fuping. Identification and characterization of endogenous retroviruses upon SARS-CoV-2 infection. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1294020, abr. 2024.

HABASHY, Noha H.; KODOUS, Ahmad S.; ABU-SERIE, Marwa M. Targeting ROS/NF- κ B signaling pathway by the seedless black *Vitis vinifera* polyphenols in CCl₄-intoxicated kidney, lung, brain, and spleen in rats. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, dez. 2021.

HAIDAR, Muhammad Ali *et al.* SARS-CoV-2 involvement in Central Nervous System tissue damage. **Neural Regeneration Research**, v. 17, n. 6, p. 1228-1239, jun. 2022.

HALL, Olivia J.; KLEIN, Sabra L. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. **Mucosal immunology**, v. 10, n. 5, p. 1097–1107, set. 2017.

HAN, Velda X. *et al.* Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, p. 564-579, ago. 2021.

HANDY, Ariel B. *et al.* Psychiatric Symptoms Across the Menstrual Cycle in Adult Women: A Comprehensive Review. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 30, n. 2, p. 100-117, mar. 2022.

HARDING, Alfred T. *et al.* GPER1 is required to protect fetal health from maternal inflammation. **Science**, v. 371, n. 6526, p. 271, jan. 2021.

HARDING, Emma F. *et al.* Invasion and Amplification of Endogenous Retroviruses in Dasyuridae Marsupial Genomes. **Molecular Biology and Evolution**, v. 41, n. 8, ago. 2024.

HARRISON, Paul J. Postmortem studies in schizophrenia. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 2, n. 4, p. 349–357, dez. 2000.

HARTMANN, Sophia Marie *et al.* Microglia-neuron interactions in schizophrenia. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 18, mar. 2024.

HECKERS, Stephan; KONRADI, Christine. GABAergic mechanisms of hippocampal hyperactivity in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 167, n. 1-3, p. 4-11, set. 2015.

HEERALALL, C. *et al.* The effects of COVID-19 on placental morphology. **Placenta**, v. 138, p. 88-96, jul. 2023.

HERNÁNDEZ-SILVA, Christian David; VILLEGAS-PINEDA, Julio César; PEREIRA-SUÁREZ, Ana Laura. Expression and role of the G Protein-coupled estrogen receptor (GPR30/GPER) in the development and immune response in female reproductive cancers. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, ago. 2020.

HERRERO, Felisa María; **The Role of Endogenous Retroviral Expression in Neurodevelopmental Disorders**. 2024. Dissertation – University of Zurich-Vetsuisse, Zurich, 2024.

HILKER, Rikke *et al.* Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 6, p. 492–498, mar. 2018.

HOFFMANN, A.; NATOLI, G.; GHOSH, G. Transcriptional regulation via the NF-κB signaling module. **Oncogene**, v. 25, n. 51, p. 6706–6716, out. 2006.

HOLLAND, Cindra; HAMMOND, Crystal; RICHMOND, Misty M. COVID-19 and Pregnancy: Risks and Outcomes. **Nursing for Women's Health**, v. 27, n. 1, p. 31–41, fev. 2023.

HOLM, Minna *et al.* Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: A population-based study using nationwide registers. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 143, n. 1, p. 61–71, 1 jan. 2021.

HOWES, Oliver D.; ONWORDI, Ellis Chika. The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. **Molecular Psychiatry**, v. 28, p. 1843-1856, abr. 2023.

HSIAO, Elaine Y.; PATTERSON, Paul H. Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development. **Developmental Neurobiology**, v. 72, n. 10, p. 1317–1326, out. 2012.

HUANG, Yu Shiuan *et al.* Long-term subculture induces syncytialization and influent the response to bisphenol A (BPA) of placental JEG-3 cells. **Reproductive Toxicology**, v. 130, dez. 2024.

HURSITOGLU, Onur *et al.* Evaluation Serum Levels of G Protein-Coupled Estrogen Receptor and Its Diagnostic Value in Patients with Schizophrenia. **Psychiatry and Clinical Psychopharmacology**, v. 30, n. 2, p. 1–7, abr. 2020.

IADECOLA, Costantino; ANRATHER, Josef; KAMEL, Hooman. Effects of COVID-19 on the Nervous System. **Cell**, v. 183, n. 1, p. 16-27, out. 2020.

IFTIMOVICI, Anton *et al.* Stress, Cortisol and NR3C1 in At-Risk Individuals for Psychosis: A Mendelian Randomization Study. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, jul. 2020.

ILCHMANN-DIOUNOU, Hanna; MENARD, Sandrine. Psychological Stress, Intestinal Barrier Dysfunctions, and Autoimmune Disorders: An Overview. **Frontiers in Immunology**, v. 11, ago. 2020.

IVANOVSKA, Mariya *et al.* CCL-11 or eotaxin-1: an immune marker for ageing and accelerated ageing in neuro-psychiatric disorders. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 9, set. 2020.

JACQUOT, Yves; KAMPA, Marilena; LINDSEY, Sarah H. GPER: Control and Functions. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, nov. 2021.

JASIKOVA, Sara. **Using an in vitro tri-culture model to assess microglial impact on neuronal activity in schizophrenia-derived iPSCs**. 2024. Master's Thesis (Master's Programme in Neuroscience) – University of Helsinki, Helsinki, 2024.

JEONG, Yeonsong; KIM, Min A. The coronavirus disease 2019 infection in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Obstetrics and Gynecology Science**, v. 66, n. 4, p. 270–289, 2023.

JEPPESSEN, Rose *et al.* Cerebrospinal Fluid and Blood Biomarkers of Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier in Psychotic Disorders and Individually Matched Healthy Controls. **Schizophrenia Bulletin**, v. 48, n. 6, p. 1206–1216, nov. 2022.

JOMA, Mohamed *et al.* COVID-19 and Pregnancy: Vertical Transmission and Inflammation Impact on Newborns. **Vaccines**, v. 9, n. 4, p. 391, abr. 2021.

JOUFFRE, Baptiste *et al.* GPER involvement in inflammatory pain. **Steroids**, v. 200, dez. 2023.

JUCKEL, Georg; FREUND, Nadja. Microglia and microbiome in schizophrenia: can immunomodulation improve symptoms? **Journal of Neural Transmission**, v. 130, n. 9, p. 1187–1193, set. 2023.

KAMIYA, Sara; SASAKI, Tetsuya. Fetal Environment and Neurodevelopment: The Role of Maternal Immune System and Microbiota. **Jxiv**, n. 1, 2024.

KANARIK, Margus *et al.* ADHD co-morbidities: A review of implication of gene × environment effects with dopamine-related genes. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 139, ago. 2022.

KAWIKOVA, I. *et al.* Perinatal Hypoxia and Immune System Activation in Schizophrenia Pathogenesis: Critical Considerations During COVID-19 Pandemic. **Physiological Research**, v. 73, p. S615–S639, nov. 2024.

KENTSCHKE, Dominik *et al.* COVID-19 and Perinatal Stress Experience – a Study Conducted as Part of the COVGEN Initiative. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 82, n. 11, p. 1265, mar. 2022.

KIM, Danielle HJ *et al.* Neonatal chemokine markers predict subsequent diagnosis of autism spectrum disorder and delayed development. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 100, p. 121–133, fev. 2022.

KIM, Danielle HJ *et al.* The association of maternal COVID-19-infection during pregnancy on the neonatal immune profile and associations with later diagnosis of neurodevelopmental disorders. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 123, p. 1071–1080, jan. 2025.

KIM, Hyewon *et al.* Ages at menarche and menopause, hormone therapy, and the risk of depression. **General Hospital Psychiatry**, v. 83, p. 35–42, 1 jul. 2023.

KLINGE, Carolyn M. Estrogenic control of mitochondrial function. **Redox Biology**, v. 31, abr. 2020.

KO, Eun-Ji; CHA, Hee-Jae. The Roles of Human Endogenous Retroviruses (HERVs) in Inflammation. **Kosin Medical Journal**, v. 36, n. 2, p. 69–78, dez. 2021.

KONSTANTINIDOU, A. E. *et al.* Stillbirth due to SARS-CoV-2 placentitis without evidence of intrauterine transmission to fetus: association with maternal risk factors. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 59, n. 6, p. 813–822, jun. 2022.

KORDESTANI, Zeinab *et al.* Reduced IKK/NF- κ B Expression by Nigella Sativa Extract in Breast Cancer. **Middle East Journal of Cancer**, v. 11, n. 2, p. 150–158, abr. 2020.

KOSKUVI, Marja *et al.* Genetic contribution to microglial activation in schizophrenia. **Molecular Psychiatry**, v. 29, p. 2622–2633, mar. 2024.

KOTLYAR, Alexander M. *et al.* Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 224, n. 1, p. 35–53.E3, jan. 2021.

KRAMER, Avery C. *et al.* Maternal-fetal cross-talk via the placenta: influence on offspring development and metabolism. **Development**, v. 150, n. 20, out. 2023.

KRATIMENOS, Panagiotis; PENN, Anna A. Placental programming of neuropsychiatric disease. **Pediatric research**, v. 86, n. 2, p. 157–164, ago. 2019.

KRETZER, Svenja *et al.* The Dynamic Interplay Between Puberty and Structural Brain Development as a Predictor of Mental Health Difficulties in Adolescence: A Systematic Review. **Biological Psychiatry**, v. 96, n. 7, p. 585–603, out. 2024.

KUMAR, Abhishek *et al.* Molecular Dynamics Simulation and Docking Studies Reveals Inhibition of NF- κ B signaling as a Promising Therapeutic Drug Target for reduction in Cytokines Storms. **Scientific Reports**, v. 15, n. 15225, abr. 2025.

KUMARI, Sneha *et al.* The impact of cytokines in neuroinflammation-mediated stroke. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 78, p. 105–119, ago. 2024.

KÜRY, Patrick *et al.* Human Endogenous Retroviruses in Neurological Diseases. **Trends in Molecular Medicine**, v. 24, n. 4, p. 379–394, abr. 2018.

KYRIAKOU, Eleni; MAGIORKINIS, Gkikas. Interplay between endogenous and exogenous human retroviruses. **Trends in microbiology**, v. 31, n. 9, p. 933–946, 1 set. 2023.

LANZ, Thomas A. *et al.* Postmortem transcriptional profiling reveals widespread increase in inflammation in schizophrenia: a comparison of prefrontal cortex, striatum, and hippocampus among matched tetrads of controls with subjects diagnosed with schizophrenia, bipolar or major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, dez. 2019.

LEWIS, David A. *et al.* Altered Cortical Glutamate Neurotransmission in Schizophrenia: Evidence from Morphological Studies of Pyramidal Neurons. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 1003, n. 1, p. 102–112, jan. 2006.

LI, Fang *et al.* Transcription of human endogenous retroviruses in human brain by RNA-seq analysis. **PLoS ONE**, v. 14, n. 1, jan. 2019.

LI, Jianan; YAO, Jingwen; YANG, Zeyu. Effects of maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy on Fetal Development. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 92, n. 2, ago. 2024.

LI, Mengmeng *et al.* The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 4, abr. 2020.

LI, Xi *et al.* SARS-CoV-2: pathogenesis, therapeutics, variants, and vaccines. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, p. 1334152, jun. 2024.

LI, Xia *et al.* A comprehensive review of human trophoblast fusion models: recent developments and challenges. **Cell Death Discovery**, v. 9, n. 382, out. 2023.

LI, Xin; SONG, Yongcheng. Structure and function of SARS-CoV and SARS-CoV-2 main proteases and their inhibition: A comprehensive review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 160, nov. 2023.

LINS, Brittney. Maternal immune activation as a risk factor for psychiatric illness in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 16, p. 100297, out. 2021.

LIU, Ding X.; LIANG, Jia Q.; FUNG, To S. Human Coronavirus-229E,-OC43,-NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). In: BAMFORD, Dennis H; ZUCHERMAN, Mark (ed.). **Encyclopedia of Virology: Fourth Edition**. Academic Press, Elsevier, 2020. p. 428–440. *E-book*.

LIU, Shu Han *et al.* Glial Cell Abnormalities in Major Psychiatric Diseases: A Systematic Review of Postmortem Brain Studies. **Molecular Neurobiology**, v. 59, p. 1665–1692, jan. 2022.

LIU, Shui Bing *et al.* G-Protein-Coupled Receptor 30 Mediates Rapid Neuroprotective Effects of Estrogen via Depression of NR2B-Containing NMDA Receptors. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 14, p. 4887, abr. 2012.

LIU, Zhen *et al.* USP22 regulates the formation and function of placental vasculature during the development of fetal growth restriction. **Placenta**, v. 111, p. 19–25, ago. 2021.

LOAYZA, Marco *et al.* Maternal immune activation alters fetal and neonatal microglia phenotype and disrupts neurogenesis in mice. **Pediatric Research**, v. 93, n. 5, p. 1216–1225, abr. 2023.

LONGHI, Maria Serena; MIELI-VERGANI, Giorgia; VERGANI, Diego. Role of regulatory T cells in the pathogenesis and therapeutics of autoimmune hepatitis. In: DWIVEDI, Mitesh Kumar; FAIRWEATHER, DeLisa (ed.). **Regulatory T cells and Autoimmune Diseases**. [S.l.]: Elsevier, 2024. p. 407–432. *E-book*.

LOW, Zheng Yao *et al.* SARS-CoV-2 Non-Structural Proteins and Their Roles in Host Immune Evasion. **Viruses**, v. 14, n.9, set. 2022.

LU, Anh S. *et al.* Proteolytic Targeting Chimeras with Specificity for Plasma Membrane and Intracellular Estrogen Receptors. **Molecular Pharmaceutics**, v. 18, n. 3, p. 1455–1469, mar. 2021.

LUPORINI DE FARIA, Daniel; VIEIRA, Renato José; PESSOA JR, Osvaldo. Filosofia da Esquizofrenia: fenomenismo, psiquiatria e fisicismo. In: COELHO, J.G. (org.). **Encontros com as ciências cognitiva: cognição, emoção, ação**. São Paulo: Cultura Acadêmica/Unesp, 2013. p. 1-19.

MACEDO, Danielle S. *et al.* G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 (GPER) as a Novel Target for Schizophrenia Drug Treatment. **Schizophrenia Bulletin Open**, v. 1, n. 1, jan. 2020.

MAES, Michael *et al.* First episode psychosis and schizophrenia are systemic neuro-immune disorders triggered by a biotic stimulus in individuals with reduced immune regulation and neuroprotection. **Cells**, v. 10, n. 11, nov. 2021.

MALIK, Yasmin A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **The Malaysian Journal of Pathology**, v. 42, n. 1, p. 3-11, abr. 2020.

MALTEPE, Emin; FISHER, Susan J. Placenta: the forgotten organ. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 31, p. 523–552, nov. 2015.

MAO, Jian; ZHANG, Qian; CONG, Yu Sheng. Human endogenous retroviruses in development and disease. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 19, p. 5978-5986, jan. 2021.

MARDER, Stephen R.; UMBRICHT, Daniel. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. **Schizophrenia Research**, v. 258, p. 71-77, ago. 2023.

MARINARO, Christina *et al.* An *In Vivo* study of LNS8801, a GPER agonist, in a spontaneous melanoma-prone mouse model, TGS. **Pigment Cell and Melanoma Research**, v. 38, n. 1, set. 2024.

MATHIEU, Edouard *et al.* COVID-19 Pandemic. **Our World in Data**. Disponível em:

<<https://ourworldindata.org/coronavirus>> Acesso em: 10 de novembro de 2024.

MAUVAIS-JARVIS, Franck; LANGE, Carol A.; LEVIN, Ellis R. Membrane-Initiated Estrogen, Androgen, and Progesterone Receptor Signaling in Health and Disease. **Endocrine Reviews**, v. 43, n. 4, p. 720-742, ago. 2022.

MAWEY, Feytie Magda *et al.* Neuroinflammation in Schizophrenia. **Jurnal Psikiatri Surabaya**, v. 10, n. 1, p. 1, maio 2021.

MENDES-OLIVEIRA, Julieta *et al.* GPER activation is effective in protecting against inflammation-induced nigral dopaminergic loss and motor function impairment. **Brain, behavior, and immunity**, v. 64, p. 296–307, ago. 2017.

MERTZ, Dominik *et al.* Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Vaccine**, v. 35, n. 4, p. 521-528, jan. 2017.

MESSINA, Antonino *et al.* Is It Time for a Paradigm Shift in the Treatment of Schizophrenia? The Use of Inflammation-Reducing and Neuroprotective Drugs—A Review. **Brain Sciences**, v. 13, n. 6, jun. 2023.

MEYER, Urs. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 42, p. 20–34, abr. 2013.

MITTLI, Dániel. Inflammatory processes in the prefrontal cortex induced by systemic immune challenge: Focusing on neurons. **Brain, Behavior, and Immunity - Health**, v. 34, dez. 2023.

MOEBUS, Lukas; QUIRIN, Markus; EHRENSPIEL, Felix. Cerebral asymmetry in bipolar disorders: A scoping review. **Biological Psychology**, v. 179, abr. 2023.

MORLEY, L. C. *et al.* Placental blood flow sensing and regulation in fetal growth restriction. **Placenta**, v. 113, p. 23–28, set. 2021.

MORRENS, M. *et al.* The relationship between immune and cognitive dysfunction in mood and psychotic disorder: a systematic review and a meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, v. 27, p. 3237-3246, ago. 2022.

MORRIS, Gerwyn *et al.* Do Human Endogenous Retroviruses Contribute to Multiple Sclerosis, and if So, How? **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 4, p. 2590–2605, abr. 2019.

MOSTAID, Md Shaki *et al.* An Interleukin-1 beta (IL1B) haplotype linked with psychosis transition is associated with IL1B gene expression and brain structure. **Schizophrenia research**, v. 204, p. 201–205, fev. 2019.

MOURAD, Mirella *et al.* Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, dez. 2021.

MU, Eveline; GURVICH, Caroline; KULKARNI, Jayashri. Estrogen and psychosis — a review and future directions. **Archives of Women's Mental Health**, v. 27, p. 877-885, jan.

2024.

MÜLLER, Norbert *et al.* The role of inflammation in schizophrenia. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, p. 372, out. 2015.

MÜLLER, Norbert; SCHWARZ, Markus J. Neuroimmune–endocrine crosstalk in schizophrenia and mood disorders. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 6, n. 7, p. 1017–1038, jul. 2006.

MURPHY, Caitlin E. *et al.* Nuclear factor kappa B activation appears weaker in schizophrenia patients with high brain cytokines than in non-schizophrenic controls with high brain cytokines. **Journal of Neuroinflammation**, v. 17, n. 1, jul. 2020.

MURPHY, Caitlin E. *et al.* Peripheral NF-κB dysregulation in people with schizophrenia drives inflammation: putative anti-inflammatory functions of NF-κB kinases. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, dez. 2022.

MURPHY, Caitlin E.; WALKER, Adam K.; WEICKERT, Cynthia Shannon. Neuroinflammation in schizophrenia: the role of nuclear factor kappa B. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 1–13, out. 2021.

MURPHY, Claire A. *et al.* The Effect of COVID-19 Infection During Pregnancy; Evaluating Neonatal Outcomes and the Impact of the B.1.1.7. Variant. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 40, n. 12, dez. 2021.

MUTHUKA, John *et al.* Association of Pregnancy With Coronavirus Cytokine Storm: Systematic Review and Meta-analysis. **JMIR Pediatrics and Parenting**, v. 5, n. 4, dez. 2022.

NAEH, Amir *et al.* Preeclampsia-Like Syndrome in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 44, n. 2, p. 193–195, fev. 2022.

NAIK, Roopa *et al.* From Emergence to Endemicity: A Comprehensive Review of COVID-19. **Cureus**, v. 15, n. 10, out. 2023.

NAKABO, Shuichiro; ROMO-TENA, Jorge; KAPLAN, Mariana J. Neutrophils as Drivers of Immune Dysregulation in Autoimmune Diseases with Skin Manifestations. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 142, n. 3, p. 823–833, mar. 2022.

NAQVI, Ahmad Abu Turab *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, out. 2020.

NAZ, Bushra *et al.* Review of Experimental Models of Schizophrenia. **International Neuropsychiatric Disease Journal**, v. 19, n. 1, p. 1–19, jan. 2023.

NELSON, Adam W. *et al.* Comprehensive assessment of estrogen receptor beta antibodies in cancer cell line models and tissue reveals critical limitations in reagent specificity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 440, p. 138–150, jan. 2017.

NÉMETH, Tamás; SPERANDIO, Markus; MÓCSAI, Attila. Neutrophils as emerging therapeutic targets. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 19, p. 253-275, jan. 2020.

NEZARAT, Fatemeh. **Exploring the Association of Maternal Covid-19 Infection and Epigenetic Regulation of Metabolic Pathways in Newborn Children**. Thesis (Master of Science in Epidemiology) – University of Alberta, Alberta, 2024. Disponível em: <<https://era.library.ualberta.ca/items/c717fd53-6c29-4c44-938f-07735850450a>> Acesso em: 29 de novembro de 2024.

NICODEMUS, K. K. *et al.* Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular- expression genes to influence schizophrenia risk. **Molecular Psychiatry**, v. 13, n. 9, p. 873–877, set. 2008.

NIELSEN, Stine Y. *et al.* SARS-CoV-2 placentitis and severe pregnancy outcome after maternal infection: A Danish case series. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 102, n. 5, p. 567–576, maio 2023.

NOBREGA, Guilherme M. *et al.* Preeclampsia in the Context of COVID-19: Mechanisms, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 92, n. 2, ago. 2024.

NOTAS, George; KAMPA, Marilena; CASTANAS, Elias. G protein-coupled estrogen receptor in immune cells and its role in immune-related diseases. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, out. 2020.

OBEAGU, Emmanuel Ifeanyi; OBEAGU, Getrude Uzoma. Hypoxia in Pregnancy: Implications for Fetal Development. **International Journal of Current Reserach in Chemistry and Pharmaceutical Science**, v. 11, n. 8, p. 1-12, 2024.

OĞLAK, Süleyman Cemil; TUNÇ, Şeyhmus; ÖLMEZ, Fatma. First trimester mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio, and platelet to lymphocyte ratio values are useful markers for predicting preeclampsia. **Ochsner Journal**, v. 21, n. 4, p. 364–370, dez. 2021.

ORIOLI, Patricia Albertini *et al.* Assessment of newborn neuropsychomotor development born with exposure to SARS-CoV-2 in the perinatal period using the Bayley III scale at 6 months of age. **Clinics**, v. 79, jan. 2024.

ORTEGA, Miguel A. *et al.* Immune-mediated diseases from the point of view of psychoneuroimmunoendocrinology. **Biology**, v. 11, n. 7, jun. 2022.

ORTIZ, Genaro G. *et al.* Immunology and oxidative stress in Multiple Sclerosis: clinical and basic approach. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2013, n. 1, set. 2013.

ORZOLEK, Izabela; SOBIERAJ, Jan; DOMAGAŁA-KULAWIK, Joanna. Estrogens, Cancer and Immunity. **Cancers**, v. 14, n. 9, abr. 2022.

PAPAGEORGHIU, Aris T. *et al.* Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 225, n. 3, p. 289.e1-289.e17, set. 2021.

PATLOLA, Saahithh Redddi; DONOHOE, Gary; MCKERNAN, Declan P. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 121, mar. 2023.

PELIN, Ana-Maria *et al.* Coagulopathy parameters in symptomatic and asymptomatic Pregnant Women with COVID-19. **Technium BioChemMed: Journal of Multidisciplinary Research, Biology, Chemistry and Medicina**, v. 8, p. 48–63, 2024.

PENG, Juan *et al.* Changes of coagulation function and platelet parameters in preeclampsia and their correlation with pregnancy outcomes. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 26, n. 10, p. 1181-1187, ago. 2024.

PEREZ-RANDO, Marta *et al.* Volume alterations of the hippocampus and amygdala in patients with schizophrenia and persistent auditory hallucinations. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental**, jul. 2023.

PERRON, H. *et al.* Multiple sclerosis retrovirus particles and recombinant envelope trigger an abnormal immune response in vitro, by inducing polyclonal V β 16 T-lymphocyte activation. **Virology**, v. 287, n. 2, p. 321–332, set. 2001.

PFAFFL, Michael W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT–PCR. **Nucleic Acids Research**, v. 29, n. 9, maio 2001.

PILLINGER, Toby *et al.* A Meta-Analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 45, n. 5, p. 1120–1133, set. 2019.

PROSSNITZ, Eric R.; BARTON, Matthias. Estrogen Biology: New Insights into GPER Function and Clinical Opportunities. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 389, n. 1-2, p. 71-83, maio 2014.

PRÜSS, Harald. Autoantibodies in neurological disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, p. 798, 813, maio 2021.

PURCELL, Shaun M. *et al.* Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. **Nature**, v. 460, n. 7256, p. 748–752, ago. 2009.

PURVES-TYSON, Tertia D. *et al.* Increased levels of midbrain immune-related transcripts in schizophrenia and in murine offspring after maternal immune activation. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 3, p. 849–863, mar. 2021.

QURESHI, Rehana *et al.* The Major Pre- and Postmenopausal Estrogens Play Opposing Roles in Obesity-Driven Mammary Inflammation and Breast Cancer Development. **Cell Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 1154- 1172, 2 jun. 2020.

RABAAN, Ali A. *et al.* SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. **Le Infezioni in Medicina**, v. 28, n. 2, p. 174-184, 2020.

RABIAN, Kevin *et al.* Sex difference in the vulnerability to hippocampus plasticity

impairment after binge-like ethanol exposure in adolescent rat: Is estrogen the key? **Addiction Biology**, v. 26, n. 4, jul. 2021.

RANGEL, Sara Coelho *et al.* Human endogenous retroviruses and the inflammatory response: A vicious circle associated with health and illness. **Frontiers in immunology**, v. 13, nov. 2022.

RANGEL, Sara Coelho *et al.* HERV-W upregulation expression in Bipolar Disorder and Schizophrenia: unraveling potential links to systemic immune/inflammation status. **Retrovirology**, v. 21, n. 1, p. 1–10, dez. 2024.

REAGAN-STEINER, Sarah *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Neonatal autopsy tissues and placenta. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 510–517, mar. 2022.

REDLINE, Raymond W. Placental inflammation. **Seminars in Neonatology**, v. 9, n. 4, p. 265–274, ago. 2004.

REILLY, Thomas J. *et al.* Exacerbation of Psychosis during the Perimenstrual Phase of the Menstrual Cycle: Systematic Review and Meta-analysis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 46, n. 1, p. 78–90, jan. 2020.

ROGERS, Jonathan 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**, v. 7, n. 7, p. 611–627, jul. 2020.

ROLLAND, Alexandre *et al.* The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 176, n. 12, p. 7636–7644, jun. 2006.

RÖMER, Christine. Viruses and Endogenous Retroviruses as Roots for Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, mar. 2021.

ROMERO, Nicolás; FAVOREEL, Herman W. Pseudorabies virus infection triggers NF- κ B activation via the DNA damage response but actively inhibits NF- κ B-dependent gene expression. **Journal of Virology**, v. 95, n. 24, nov. 2021.

RUTIGLIANO, Grazia; CHAUMETTE, Boris; SEEMAN, Mary V. Psychoneuroendocrinology of Psychosis Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, nov. 2020.

SACKIE, Laura. **Role of GPER in Cadmium-Induced Phosphorylation of ERK1/2 in Ovarian Adenocarcinoma**. Undergraduate Theses – Bellarmine University, 2023. Disponível em: <https://scholarworks.bellarmino.edu/ugrad_theses>. Acesso em: 15 de dezembro de 2024.

SAKHAROV, A. V.; GOLYGINA, S. E. Promising Markers of Neuroinflammation in Schizophrenia. **Neurochemical Journal**, v. 18, n. 1, p. 1–8, mar. 2024.

SAMARTZIS, Nicolas *et al.* The immunohistochemical expression of GPER and classical sex hormone receptors differs in adenomyosis and eutopic endometrium. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 156, mar. 2023.

SCHELL, Rachel C. *et al.* Examining the impact of trimester of diagnosis on COVID-19 disease progression in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM**, v. 4, n. 6, nov. 2022.

SCHIMMEL, Lilian *et al.* Endothelial cells are not productively infected by SARS-CoV-2. **Clinical and Translational Immunology**, v. 10, n. 10, out. 2021.

SCHLAAFF, Konstantin *et al.* Increased densities of T and B lymphocytes indicate neuroinflammation in subgroups of schizophrenia and mood disorder patients. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 88, p. 497–506, ago. 2020.

SCHMITT, Andrea *et al.* Increased serum interleukin-1 β and interleukin-6 in elderly, chronic schizophrenic patients on stable antipsychotic medication. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 1, n. 2, p. 171, jun. 2005.

SCHMITT, Andrea; FALKAI, Peter; PAPIOL, Sergi. Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors. **Journal of Neural Transmission**, v. 130, n. 3, p. 195–205, mar. 2023.

SCHMITTGEN, Thomas D.; LIVAK, Kenneth J. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. **Nature Protocols**, v. 3, n. 6, p. 1101–1108, jun. 2008.

SEMMES, Eleanor C.; COYNE, Carolyn B. Innate immune defenses at the maternal-fetal interface. **Current Opinion in Immunology**, v. 74, p. 60-67, fev. 2022.

SEYMEN, C. Merve. Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 5, p. 2769-2773, maio 2021.

SHAH, Nishel M. *et al.* Progesterone-related immune modulation of pregnancy and labor. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, mar. 2019.

SHEN, Jing *et al.* Prognostic and immunomodulatory roles of schizophrenia-associated genes HTR2A, COMT, and PRODH in pan-cancer analysis and glioma survival prediction model. **Frontiers in Immunology**, v. 14, jul. 2023.

SHEN, Yu Ting *et al.* Pan-Cancer Prognostic Role and Targeting Potential of the Estrogen-Progesterone Axis. **Frontiers in Oncology**, v. 11, jul. 2021.

SHIMIZU, Yo *et al.* Influence of immune system abnormalities caused by maternal immune activation in the postnatal period. **Cells**, v. 12, n. 5, p. 741, mar. 2023.

SHOOK, Lydia L. *et al.* COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development. **Trends in Molecular Medicine**, v. 28, n. 4, p. 319-330, abr. 2022.

SHUFFREY, Lauren C. *et al.* Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. **JAMA Pediatrics**, v. 176, n. 6, 1 jun. 2022.

SHVETCOV, Artur *et al.* The neuroprotective effects of estrogen and estrogenic compounds

in spinal cord injury. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 146, mar. 2023.

SILASI, Michelle *et al.* Viral Infections During Pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 73, n. 3, p. 199–213, mar. 2015.

SKYTTHE, Maria K.; GRAVERSEN, Jonas Heilskov; MOESTRUP, Søren K. Targeting of CD163+ Macrophages in Inflammatory and Malignant Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 15, p. 5497, ago. 2020.

SOLMI, Marco *et al.* Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 12, p. 5319–5327, dez. 2023.

SOMMER, Iris E. *et al.* Women with Schizophrenia-Spectrum Disorders after Menopause: A Vulnerable Group for Relapse. **Schizophrenia Bulletin**, v. 49, n. 1, p. 136–143, jan. 2023.

SORIA, Virginia *et al.* Psychoneuroimmunology of mental disorders. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental**, v. 11, n. 2, p. 115–124, abr./jun. 2018.

SPANN, Marisa N. *et al.* Maternal prenatal immune activation associated with brain tissue microstructure and metabolite concentrations in newborn infants. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 122, p. 279–286, nov. 2024.

SRINIVASACHAR BADARINARAYAN, Smitha; SAUTER, Daniel. Switching Sides: How Endogenous Retroviruses Protect Us from Viral Infections. **Journal of virology**, v. 95, n. 12, maio 2021.

STURROCK, Sarah *et al.* Neonatal outcomes and indirect consequences following maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review. **BMJ Open**, v. 13, n. 3, mar. 2023.

SU, Yueqing *et al.* Epigenetic histone acetylation modulating prenatal Poly I:C induced neuroinflammation in the prefrontal cortex of rats: a study in a maternal immune activation model. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 16, nov. 2022.

SULLIVAN, Patrick F.; YAO, Shuyang; HJERLING-LEFFLER, Jens. Schizophrenia genomics: genetic complexity and functional insights. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 25, p. 611–624, jul. 2024.

SUN, Shao Cong. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, p. 545–558, set. 2017.

SUN, Yuan *et al.* Hippocampal subfield alterations in schizophrenia and major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis of anatomic MRI studies. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 48, n. 1, p. E34–E49, fev. 2023.

SUN, Zihan; SHI, Chunying; JIN, Lixin. Mechanisms by which SARS-CoV-2 invades and damages the Central Nervous System: apart from the immune response and inflammatory storm, what else do we know? **Viruses**, v. 16, n. 5, p. 1–20, abr. 2024.

SZCZEPANSKA-SADOWSKA, Ewa *et al.* Multiple aspects of inappropriate action of renin–

angiotensin, vasopressin, and oxytocin systems in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, fev. 2022.

TALPUR, Mir Ali R.; ELSAYED, Omar H.; EL-MALLAKH, Rif S. Neurotropic Manifestations as a Potential Risk Factor for Schizophrenia Following in utero Exposure to SARS-CoV-2. **The University of Louisville Journal of Respiratory Infections**, v. 7, n. 1, jul. 2023.

TAMOUZA, Ryad *et al.* Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis. **Translational psychiatry**, v. 11, n. 1, jun. 2021.

TANACAN, Atakan *et al.* The impact of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: A prospective case-control study. **Cytokine**, v. 140, abr. 2021.

TANG, Cen; HU, Wanqin. The role of Th17 and Treg cells in normal pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA): New insights into immune mechanisms. **Placenta**, v. 142, p. 18-26, out. 2023.

TASCA, Chiara *et al.* Placental pathology in COVID-19 affected pregnant women: A prospective case-control study. **Placenta**, v. 110, p. 9–15, jul. 2021.

TRUBETSKOY, Vassily *et al.* Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. **Nature**, v. 604, n. 7906, p. 502–508, abr. 2022.

TRUJILLO-OCHOA, Jorge L.; KAZEMIAN, Majid; AFZALI, Behdad. The role of transcription factors in shaping regulatory T cell identity. **Nature Reviews Immunology**, v. 23, p. 842-856, dez. 2023.

TSAL, Emily J.; ČIHÁKOVÁ, Daniela; TUCKER, Nathan R. Cell-specific mechanisms in the heart of COVID-19 patients. **Circulation Research**, v. 132, n. 10, maio 2023.

TUNÇ, Şeyhmus; GÖKLÜ, Mehmet Rifat; OĞLAK, Süleyman Cemil. COVID-19 in pregnant women: An evaluation of clinical symptoms and laboratory parameters based on the 3 trimesters. **Saudi Medical Journal**, v. 43, n. 4, p. 378–385, abr. 2022.

TURCO, Margherita Y.; MOFFETT, Ashley. Development of the human placenta. **Development**, v. 146, n. 22, nov. 2019.

UEHARA, Isadora Akemi; SOLDI, Luiz Ricardo; SILVA, Marcelo José Barbosa. Current perspectives of osteoclastogenesis through estrogen modulated immune cell cytokines. **Life Sciences**, v. 256, set. 2020.

URANOVA, N. A.; VIKHREVA, O. V.; RAKHMANOVA, V. I. Microglia-neuron interactions in prefrontal gray matter in schizophrenia: a postmortem ultrastructural morphometric study. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 273, n. 8, p. 1633–1648, dez. 2023.

URSINI, Gianluca *et al.* Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia article. **Nature Medicine**, v. 24, n. 6, p. 792–801, jun. 2018.

URSINI, Gianluca *et al.* Prioritization of potential causative genes for schizophrenia in placenta. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, dez. 2023.

VALE, Adson José Martins *et al.* Susceptibility to COVID-19 in Pregnancy, Labor, and Postpartum Period: Immune System, Vertical Transmission, and Breastfeeding. **Frontiers in Global Women's Health**, v. 2, fev. 2021.

VIANA, Marylane. **Avaliação de alterações na sinalização estrogênica e inflamatória em placentas de gestantes infectadas com o vírus SARS-CoV-2 no último trimestre de gestação: Em busca de marcadores preditivos de transtornos do neurodesenvolvimento.** Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022.

VILLAR, José *et al.* Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. **JAMA Pediatrics**, v. 175, n. 8, p. 817–826, ago. 2021.

VOLK, David W. *et al.* Molecular mechanisms and timing of cortical immune activation in schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 11, p. 1112–1121, nov. 2015.

VOLK, David W. *et al.* The Role of the Nuclear Factor- κ B Transcriptional Complex in Cortical Immune Activation in Schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 85, n. 1, p. 25–34, jan. 2019.

WANG, Jingjing; HAN, Tao; ZHU, Xiaoming. Role of maternal-fetal immune tolerance in the establishment and maintenance of pregnancy. **Chinese Medical Journal**, v. 137, n. 12, p. 1399–1406, jun. 2024.

WANG, Ruting *et al.* Deleterious effects of nervous system in the offspring following maternal SARS-CoV-2 infection during the COVID-19 pandemic. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 232, jun. 2022.

WANG, Tiecheng *et al.* Estrogen/ER in anti-tumor immunity regulation to tumor cell and tumor microenvironment. **Cancer Cell International**, v. 21, n. 295, jun. 2021.

WANG, Yuping *et al.* Cell-type specific distribution and activation of type I IFN pathway molecules at the placental maternal-fetal interface in response to COVID-19 infection. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 20 jan. 2023.

WASTNEDGE, Elizabeth A. N. *et al.* Pregnancy and COVID-19. **Physiological reviews**, v. 101, n. 1, p. 303–318, jan. 2021.

WEI, Tao *et al.* G protein-coupled estrogen receptor deficiency accelerates liver tumorigenesis by enhancing inflammation and fibrosis. **Cancer Letters**, v. 382, n. 2, p. 195–202, nov. 2016.

WEINBERGER, Daniel R.; LEVITT, Pat. Neurodevelopmental Origins of Schizophrenia. **Schizophrenia: Third Edition**, p. 393–412, mar. 2011.

WEINER, Susan *et al.* Prenatal Maternal Psychological Distress during the COVID-19 Pandemic and Newborn Brain Development. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 6, jun. 2024.

WILLIS, Ashleigh; PRATT, Judith A.; MORRIS, Brian J. BDNF and JNK Signaling Modulate Cortical Interneuron and Perineuronal Net Development: Implications for Schizophrenia-Linked 16p11.2 Duplication Syndrome. **Schizophrenia Bulletin**, v. 47, n. 3, p. 812–826, maio 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Tracking SARS-CoV-2 variants**. Disponível em: < <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> >. Acesso em: 20 de novembro de 2024.

World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. **JAMA**, v. 277, n. 11, p. 925–926, mar. 1997.

WRAY, Naomi R.; GODDARD, Michael E.; VISSCHER, Peter M. Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. **Genome research**, v. 17, n. 10, p. 1520–1528, out. 2007.

WU, Yu *et al.* Identification of Immune-Related Gene Signature in Schizophrenia. **Actas Espanolas de Psiquiatria**, v. 52, n. 3, p. 276–288, jun. 2024.

XIA, Wei; PENG, Zhoujie. Maternal SARS-CoV-2 infection: The potential vertical transmission of SARS-CoV-2 and impact on neonates: A review. **Pediatric Discovery**, v. 1, n. 2, set. 2023.

YAN, Junwei *et al.* Dysregulation of interleukin-8 is involved in the onset and relapse of schizophrenia: An independent validation and meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 133, jul. 2024.

YAN, Qiuji *et al.* HERV-W Envelope Triggers Abnormal Dopaminergic Neuron Process through DRD2/PP2A/AKT1/GSK3 for Schizophrenia Risk. **Viruses**, v. 14, n. 1, jan. 2022.

YANG, Li Cai *et al.* Extranuclear estrogen receptors mediate the neuroprotective effects of estrogen in the rat hippocampus. **PLoS ONE**, v. 5, n. 5, maio 2010.

YANG, Xuefei *et al.* GPER governs the immune infiltration of gastric cancer and activates the NF- κ B/ROS/Apoptosis pathway in gastric mucosal epithelium. **International Immunopharmacology**, v. 122, set. 2023.

YANG, Yang *et al.* Estrogen and G protein-coupled estrogen receptor accelerate the progression of benign prostatic hyperplasia by inducing prostatic fibrosis. **Cell Death and Disease**, v. 13, n. 6, jun. 2022.

YAO, Hangping *et al.* Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. **Cell**, v. 183, n. 3, p. 730–738, out. 2020.

YASUDA, Hiroyuki *et al.* 17- β -estradiol enhances neutrophil extracellular trap formation by interaction with estrogen membrane receptor. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 663, p. 64–70, mar. 2019.

YATES, Emma F.; MULKEY, Sarah B. Viral infections in pregnancy and impact on offspring neurodevelopment: mechanisms and lessons learned. **Pediatric Research**, v. 96, p. 64-72, mar. 2024.

YIN, Ming-Zhu *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy In China: A Retrospective Cohort Study. **medRxiv: the preprint server for Health Sciences**, abr. 2020.

YOH, Kenta *et al.* Roles of Estrogen, Estrogen receptors, and Estrogen-related receptors in skeletal muscle: regulation of mitochondrial function. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, jan. 2023.

YOON, Hyeryeong; CHOI, Hyunkyung. Factors influencing maternal-fetal attachment in pregnant women during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. **Korean Journal of Women Health Nursing**, v. 29, n. 1, p. 55–65, mar. 2023.

YOSHIMURA, Teizo *et al.* The chemokine monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 is a promoter of breast cancer metastasis. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 20, p. 714-738, maio 2023.

YOUN, Ji Youn *et al.* Therapeutic application of estrogen for COVID-19: Attenuation of SARS-CoV-2 spike protein and IL-6 stimulated, ACE2-dependent NOX2 activation, ROS production and MCP-1 upregulation in endothelial cells. **Redox Biology**, v. 46, 1 out. 2021.

ŻABIŃSKA, Magdalena *et al.* Exploring the physiological role of the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) and its associations with human diseases. **Psychoneuroendocrinology**, v. 166, ago. 2024.

ZENG, Na *et al.* A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 423–433, jan. 2023.

ZENGELER, Kristine E. *et al.* SSRI treatment modifies the effects of maternal inflammation on in utero physiology and offspring neurobiology. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 108, p. 80–97, fev. 2023.

ZHAO, Qiuying *et al.* Maternal immune activation-induced PPAR γ -dependent dysfunction of microglia associated with neurogenic impairment and aberrant postnatal behaviors in offspring. **Neurobiology of Disease**, v. 125, p. 1–13, maio 2019.

ZHAO, Tian Zhi *et al.* GPER expressed on microglia mediates the anti-inflammatory effect of estradiol in ischemic stroke. **Brain and behavior**, v. 6, n. 4, p. 1–9, abr. 2016.

ZHAO, Xiaoxuan *et al.* Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 39, n. 7, p. 1209-1220, jul. 2020.

ZHOU, Huan *et al.* A review of SARS-CoV2: compared with SARS-CoV and MERS-CoV. **Frontiers in Medicine**, v. 8, dez. 2021.

ZHOU, Qiaoqiao *et al.* The role of SARS-CoV-2-mediated NF- κ B activation in COVID-19 patients. **Hypertension Research**, v. 47, n. 2, p. 375–384, out. 2023.

ZHOU, Xin; TIAN, Bo; HAN, Hai Bin. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis. **Cytokine**, v. 141, maio 2021.

ZHU, Na *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, fev. 2020.

ZHU, Yunting *et al.* Increased prefrontal cortical cells positive for macrophage/microglial marker CD163 along blood vessels characterizes a neuropathology of neuroinflammatory schizophrenia. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 111, p. 46–60, jul. 2023.

ZIHANG, Zeng *et al.* CCL2 and Neuronal Inflammation: Implications for Neurodegenerative Diseases. **bioRxiv: the Preprint Server for Biology**, ago. 2023.

ZINATIZADEH, Mohammad Reza *et al.* The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases. **Genes & Diseases**, v. 8, n. 3, p. 287-297, maio 2021.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

A - PERFIL DO ENTREVISTADO

1 Cargo:

() Servidor () Bolsista () Estagiário () Terceirizado

Divisão/Unidade em que trabalha: _____

2 Faixa Etária:

() Até 19 anos () 25 – 29 anos () 35 – 39 anos () 45 – 49 anos
() 20 – 24 anos () 30 – 34 anos () 40 – 44 anos () Acima de 50 anos

3 Sexo:

() Feminino () Masculino

4 Há quanto tempo trabalha na instituição?

() Há menos de 1 ano () Entre 5 e 9 anos () Entre 15 e 19 anos
() Entre 1 e 4 anos () Entre 10 e 14 anos () Há mais de 20 anos

5 Nível de escolaridade:

() Fundamental () Médio () Técnico
() Graduação () Graduação em andamento Curso: _____
() Especialização () Especialização em andamento
() Mestrado () Mestrado em andamento Área: _____
() Doutorado () Doutorado em andamento Área: _____

APÊNDICE B – FICHA DE RECRUTAMENTO



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



SARS-CoV: Suscetibilidade a transtornos do neurodesenvolvimento pela exposição à COVID-19 na gravidez.

FICHA DE RECRUTAMENTO	Versão 16/05/21	Página 1/1	Preenchimento: ____/____/____
-----------------------	--------------------	------------	----------------------------------

IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE

Nome da paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos IG (início dos sintomas): ____s ____d

Nº do prontuário: _____ CPF: _____ Telefone: () _____

Nome da mãe: _____

Nome de um contato: _____ Parentesco: _____ Telefone: () _____

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A paciente contempla os seguintes critérios?

- () É maior de 18 anos.
() Idade gestacional acima de 20 semanas.
() Apresenta síndrome gripal com início nos últimos 14 dias.

DESCRIÇÃO DA SÍNDROME GRIPAL

Início dos sintomas: ____/____/____

- () Febre
() Tosse
() Calafrios
() Coriza
() Dor de garganta
() Distúrbios olfativos
() Dor de cabeça
() Distúrbios gustativos

Apresenta sintomas gastrointestinais? () Não () Sim

Se sim, quais? _____

Outros sintomas: _____

Apresentou algum sintoma que indicasse agravamento do quadro? () Não () Sim / Quais?

- () Dispneia/desconforto respiratório
() Saturação de O₂ menor que 95%
() Pressão persistente no tórax
() Coloração azulada dos lábios ou rosto
() Outro: _____

Foi vacinada contra Covid-19? () Não () Sim

Se sim, quantas doses recebeu? () 1 dose () 2 doses

DOSE	1ª dose	2ª dose
DATA		
FABRICANTE		



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



SARS-CoV: Suscetibilidade a transtornos do neurodesenvolvimento pela exposição à COVID-19 na gravidez.

FICHA DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	Versão 16/05/21	Página 1/1	Preenchimento: ____/____/____
---	---------------------------	-------------------	---

Endereço: _____

Comp.: _____ **CEP:** _____

Bairro: _____ **Cidade:** _____ **Estado:** _____

Nacionalidade: _____ **Naturalidade:** _____

Etnia/Cor da pele:

() Parda () Amarela

() Branca () Preta () Outro: _____

Estado Civil:

() Solteira () União Estável () Parceira do mesmo sexo

() Casada () Separada/Divorciada () Viúva

Nível de escolaridade:

() Ensino Fund. completo () Ensino Superior incomp.

() Analfabeta () Ensino Médio incompleto () Ensino Superior completo

() Ensino Fund. incompleto () Ensino Médio completo () Pós-Graduação

Situação ocupacional:

() Estudante () Afastada por m. médicos

() Assalariada () Atividades domésticas () Nunca trab. e/ou estudou

() Autônoma () Desempregada () Outro: _____

Situação domiciliar (mora com):

() Parceiro () Amigos () Parceiro e familiares

() Pais () Sozinha () Parceiro e amigos

() Familiares () Parceiro e pais () Outros: _____

Nº de residentes na casa: _____ **Nº de filhos:** _____ **Nº de cômodos na casa:** _____

Renda familiar anual:

() Até R\$ 6 mil (até R\$ 500/mês) () R\$ 12 mil - R\$ 24 mil (R\$ 1.001 - R\$ 2.000/mês)

() R\$ 6 mil - R\$ 12 mil (R\$ 501 - R\$ 1.000/mês) () > R\$ 24 mil (> R\$ 2.000/mês)

Tipo de assistência pré-natal:

() Público () Particular () Público e Particular

() Convênio () Público e Convênio () Convênio e Particular

() Outro: _____



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



SARS-CoV: Suscetibilidade a transtornos do neurodesenvolvimento pela exposição à COVID-19 na gravidez.

HISTÓRIA OBSTÉTRICA E DE SAÚDE MATERNA	Versão 16/05/21	Página 1/3	Preenchimento: ____/____/____
--	--------------------	------------	----------------------------------

Número de gestações (incluindo a gravidez atual, ectópica, aborto):

Gestas: _____ Partos: _____ Abortos: _____

Gravidez anterior:

Desfecho da gestação*	IG	Ano

*Utilizar para preencher o desfecho das gestações anteriores: Parto vaginal; Parto cesáreo; Aborto (com quantas semanas); Perda Fetal; Doença trofoblástica gestacional.

Gravidez atual: () Única () Gemelar () Tripla ou mais () Ectópica () Ignorada

DUM	IG (DUM)	IG (USG)	DPP (DUM)	DPP (USG)
____/____/____	_____s_____d	_____s_____d	____/____/____	____/____/____

Desfecho gravidez atual:

Data ____/____/____

Idade gestacional: _____s_____d

Hora (aprox.) _____:

Sexo do RN: () F () M

Tipo de parto: _____

Complicações obst.: _____

História de infertilidade? () Não () Sim

Tratamento de infertilidade para essa gravidez?

() Não

() Recusou

() Sim

() Desconhecido

Se sim, qual tipo? _____

*Tratamento hormonal; Inseminação artificial; Fertilização in vitro; Injeção intracitoplasmática de espermatozoides; Gravidez atual por ovo-doação.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



SARS-CoV: Suscetibilidade a transtornos do neurodesenvolvimento pela exposição à COVID-19 na gravidez.

HISTÓRIA OBSTÉTRICA E DE SAÚDE MATERNA	Versão 16/05/21	Página 2/3	Preenchimento: ____/____/____
--	--------------------	------------	----------------------------------

HISTÓRIA FAMILIAR DE COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Algum membro familiar apresentou alguma das seguintes complicações: aborto, hemorragia pós-parto, hipertensão gest., pré-eclâmpsia, eclâmpsia, bebê < 2500g, anomalia congênita, nascimento pré-termo, diabetes mellitus gest., óbito fetal, ou óbito neonatal? () Não () Sim

Se sim, especifique abaixo:

Parentesco: _____ Complicação: _____

Parentesco: _____ Complicação: _____

Parentesco: _____ Complicação: _____

HISTÓRIA FAMILIAR DE COMORBIDADES

() Hipertensão arterial sistêmica

() Artrite reumatoide

() Diabetes Mellitus

() Asma

() Dislipidemia

() Doença inflamatória intestinal

() Cardiopatia

() Epilepsia

() Anemia falciforme

() História de depressão

() Obesidade

HISTÓRIA DA SAÚDE MATERNA

() Hipertensão em uso de contraceptivo oral

() Sífilis

() Hipertensão estágio 1 sem tratamento anti-hipertensivo

() Infecção sexualmente transmissível

() Diabetes Mellitus

() Artrite reumatoide

() Diabetes Mellitus Gestacional

() Asma

() Dislipidemia

() Doença inflamatória intestinal

() Cardiopatia

() Epilepsia

() Obesidade

() Tromboembolismo com diagnóstico confirmado

() Anemia falciforme

() História de depressão

() Infecção do trato urinário durante a gravidez / Em qual trimestre? _____

() Fator V de Leiden

Síndrome do ovário policístico (SOP)? () Não () Sim

Se sim, foi confirmado por: _____



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



SARS-CoV: Suscetibilidade a transtornos do neurodesenvolvimento pela exposição à COVID-19 na gravidez.

HISTÓRIA OBSTÉTRICA E DE SAÚDE MATERNA	Versão 16/05/21	Página 3/3	Preenchimento: ____/____/____
--	--------------------	------------	----------------------------------

MEDICAÇÕES EM USO NA GRAVIDEZ

SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS E MINERAIS

Utilizou alguma suplementação vitamínica e mineral antes de engravidar? () Não () Sim

Se sim, qual? _____ Por quantos meses? _____

Utiliza/utilizou suplementação vitamínica e mineral durante a gravidez? () Não () Sim

Qual suplementação utilizada? (Se possível identificar a marca)

() ácido fólico + sulfato ferroso

() sulfato ferroso

() ácido fólico

() outra: _____

Em que período? _____ (Indicar data de início e data de término, caso não esteja mais em uso.)

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Utilizou terapias alternativas durante a gravidez? () Não () Sim

Se sim, especifique quais:

() Homeopatia

() Massagem

() Aromaterapia

() Yoga/Meditação

() Acupuntura

() Outra: _____

HÁBITO/USO DE DROGAS

Fazia uso de álcool ou drogas antes de engravidar? () Sim () Não

Se sim, qual(is)? _____

Com que frequência? _____

Parou de usar quando engravidou? () Sim () Não

Faz uso de álcool ou drogas durante a gestação atual? () Sim () Não

Se sim, qual(is)? _____

Com que frequência? _____

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Complicações neuropsiquiátricas decorrentes da exposição pré-natal ao vírus SARS-Cov2 e a complicações da gravidez: “Atenção ao Binômio mãe-bebê”

Pesquisador Responsável: Francisco Herlânio Costa Carvalho

Você está sendo convidada a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo. Para que sua participação seja possível, será necessária também a autorização e consentimento de um responsável legal, maior de idade.

Justificativa e objetivos: Com o desenvolvimento do presente projeto se pretende obter biomarcadores de predição para complicações maternos e perinatais relacionados à exposição ao SARS-CoV-2 e a complicações da gestação pela análise dos exossomos derivados da placenta obtidos através do plasma de gestantes. Exossomos constituem um tipo de vesícula extracelular que faz a comunicação materno-fetal. O conhecimento destes biomarcadores pode abrir oportunidades para a prevenção de alterações neuropsiquiátricas desencadeadas pela exposição materna a fatores de risco como complicações da gravidez e exposição a vírus como o SARS-CoV-2.

Procedimentos: Participando do estudo você está sendo convidada a responder algumas perguntas sobre sua gestação, sua saúde antes de ficar grávida e da saúde da sua família. E serão coletadas amostras de sangue (através de uma punção no braço); urina (através da micção espontânea em um frasco de coleta); placenta (após o parto serão retirados fragmentos da placenta) e líquido amniótico (durante o parto por punção da cavidade amniótica). Essas coletas serão realizadas por profissionais do serviço treinados e já habituados com as técnicas.

Caso você tenha alguma dúvida durante o andamento do estudo, poderá fazer contato conosco pelo telefone (85) 33668565. Também poderá procurar os pesquisadores responsáveis em qualquer dia da semana na MEAC.

Benefícios: Futuramente, poderemos utilizar os biomarcadores descobertos na pesquisa para prevenção de complicações na gestação. Entretanto, não são previstos benefícios para essa sua atual gestação.

Riscos: O estudo não impõe riscos às participantes, exceto pelo desconforto da punção venosa e pelo incômodo em responder às perguntas e coletar a urina.

Sigilo e privacidade: Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento: Você não terá nenhum ressarcimento de despesas para participar deste estudo.

Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a equipe de pesquisadores: Dr^a Denise Ellen Francelino Cordeiro e Dr. Francisco Herlanio Costa. Todas aquelas que participarem do estudo e seus responsáveis legais terão direito às informações médicas, da pesquisa e quanto ao andamento do estudo, assim como ter acesso aos resultados quando eles estiverem disponíveis, sempre que solicitado.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da MEAC: Rua: Cel. Nunes de melo S/N – Rodolfo Teófilo – Fortaleza- Ceará - Cep 60430-270 e-mail: cepmeac@gmail.com. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa.

Consentimento livre e esclarecido: Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, procedimentos, benefícios previstos e potenciais riscos, aceito participar:

Nome do (a) participante: _____ Data: ____/____/____.

Nome do Responsável Legal: _____

(Assinatura do seu responsável LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

APÊNDICE D - QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

Questionário Epidemiológico

Estudo: Análise de marcadores inflamatórios em pacientes portadores de esquizofrenia baseada no padrão de resposta medicamentosa.

Nome: _____

Data da entrevista: / / **Sexo:** ()M; ()F **Prontuário:**

Grupo do estudo: 0 () Controle
2 () Responde Clozapina
1 () Responde ao TTO
3 () Ultrarresistente ao TTO

Estado Civil: 1 () Casado ou União estável; 2() Divorciado ou desquitado; 3() Solteiro sem parceiro fixo; 4() Viúvo(a); 5() Solteiro com parceiro fixo; 6() Separado; 77() Outro; 88() NSR; 99() NQR.

Qual a Renda familiar: 1() Acima de 20 salários mínimos- acima de 12.440,00; 2() De 10 a 20 salários - entre 6.220,00 e 12.440,00; 3() De 4 a 10 salários- 2.488,00 a 6.220,00; 4() De 2 a 4 salários- 1244,00 a 2.488,00; 5() Até 2 salários mínimos- até 1244,00; 88() NSR; 99() NOR.

Residência: ()Capital; ()Interior

Data de Nascimento: // **Idade:**

Endereço: _____

Telephone: _____

Tabagismo: () Sim; () Não. **Uso diário** (cigarros por dia):

Anos de uso:

Etilismo: () Sim; () Não.

Nível: () Baixo <1 dose por dia e < 7 doses por semana.

() Moderado de 1 a 3 doses por dia e de 7 a 21 doses por semana.

() Alto >3 doses por dia ou > 21 doses por semana.

Atividade física: () Não realiza

()Leve <150 minutos por semana

()Regular >150 por semana

Idade de início da Doença:

Tempo de Doença: () >3 anos; () <3 anos.

Uso de Medicacões: () Sim; () Não.

Medicamentos em uso: _____ **Tempo de uso:** _____

Tempo de uso:

Tempo de uso:

Tempo de uso:

História familiar de esquizofrenia: () Sim; () Não

Anos de escolaridade:

APÊNDICE E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

PESQUISA: “Avaliação de Mecanismos Imunoinflamatórios e de Retrovírus Endógenos Humanos na Esquizofrenia”

Coordenador: Ms Carolina Saraiva Nunes de Pinho

Prezado (a) colaborador (a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Avaliação de Mecanismos Imunoinflamatórios e de Retrovírus Endógenos Humanos na Esquizofrenia”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

1. PARTICIPANTES DA PESQUISA: Sua participação, assim como a de outros convidados, ocorrerá por livre e espontânea vontade. Nesta pesquisa participarão somente os participantes que, ao serem convidados a colaborar, concordem em participar.

2. ENVOLVIMENTO NA PESQUISA: Para este estudo, adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s): você responderá a perguntas sobre seus sintomas e aspectos gerais das suas atividades diárias (dezoito perguntas) [escala chamada BPRS] e participará de jogos ou testes de avaliação de habilidades cognitivas [Avaliação Neuropsicológica]. Também coletaremos uma amostra de sangue (33,5 mL). A avaliação durará em torno de uma hora e trinta minutos. Se você for do grupo controle, não precisará responder à BPRS e aos testes neuropsicológicos, participando apenas da coleta de sangue.

Você continuará a tomar sua medicação usual, e não haverá acréscimo de nenhuma outra medicação.

Você não precisará responder nenhum outro questionário em outro momento.

A avaliação por questionários psiquiátricos e testes psicológicos pode gerar cansaço físico e mental, bem como constrangimento em responder. Não se preocupe com suas respostas, pois apenas os profissionais que lhe entrevistarão saberão o que você disse, e suas informações serão confidenciais.

Lembramos que você tem a liberdade de se recusar a participar e pode ainda deixar de responder em qualquer momento da pesquisa, sem nenhum prejuízo. Além disso, ainda tem o direito de ficar com uma das vias do termo de consentimento.

Sempre que quiser, você poderá pedir mais informações sobre a pesquisa. Para isso, poderá entrar em contato com o coordenador da pesquisa.

3. RISCOS E DESCONFORTOS: A participação nesta pesquisa oferece poucos riscos e complicações aos participantes. Prospectivamente podemos citar um leve incômodo durante a coleta de sangue, além de algum constrangimento pela não resolução de tarefas de habilidades mentais.

Os procedimentos utilizados nesta pesquisa seguem as normas estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e não oferecem risco a sua integridade física, psíquica e moral. Nenhum dos procedimentos utilizados oferece riscos a sua dignidade.

4. CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Apenas os membros do grupo de pesquisa terão conhecimento das respostas, e seu nome não será mencionado em nenhum momento. Todos os dados serão

analisados em conjunto, garantindo o caráter anônimo das informações. Os resultados poderão ser utilizados em eventos e publicações científicas.

5. **BENEFÍCIOS:** Ao participar desta pesquisa, você não deverá ter nenhum benefício direto. Entretanto, espera-se que a realização deste estudo nos forneça dados importantes acerca dos marcadores biológicos na esquizofrenia.

6. **PAGAMENTO:** Você não terá nenhum tipo de despesa por participar desta pesquisa. E nada será pago por sua participação. Entretanto, se você desejar, poderá ter acesso a vias dos relatórios da pesquisa contendo os resultados do estudo. Para tanto, entre em contato com o pesquisador responsável no endereço abaixo.

Endereço do responsável pela pesquisa:
 Nome: Ms Carolina Saraiva Nunes de Pinho.
 Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo
 Telefones para contato: (85) 3366-8344

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. (Horário: 08h às 12h de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e pelo acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____ fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a decisão de participar, se assim o desejar. Recebi uma via deste Termo de Consentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura
Nome do pesquisador principal	Data	Assinatura
Nome do Responsável legal/testemunha (se aplicável)	Data	Assinatura
Nome do profissional	Data	Assinatura

ANEXO A – Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS)

Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS Ancorada com sugestão de perguntas

Versão Ancorada - BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) mais
Entrevista Clínica Estruturada

Paciente:	Número:	Data:
Entrevistador:		Fase:
<p>Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente.</p>		
<p>Início da entrevista:</p> <p>Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação):</p> <p><i>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?</i></p>		

1	RELATO DO PACIENTE	<p>PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).</p>
	Pergunta-guia	<p><i>Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?</i></p>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente fica levemente apreensivo.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado.</p> <p>5 Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo.</p> <p>6 Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.</p>

2	RELATO DO PACIENTE	ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.
Pergunta-guia		<i>Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (Quando se sente assim, você consegue saber o porquê? De que forma suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia a dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)</i>
		0 Não relatado. 1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso. 2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso. 3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso. 4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso 5 Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETRAIMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
		0 Não observado. 1 Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador. 2 Leve: Como acima, porém mais frequente. 3 Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões. 4 Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista. 5 Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado. 6 Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação.)

4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (por exemplo, associações frouxas, incoerência, fuga de ideias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (por exemplo, “meus pensamentos estão voando”, “não consigo manter o pensamento”, “meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Frequentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente faz afirmações irrelevantes, uso infrequente de neologismos ou associações moderadamente frouxas.</p> <p>4 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente.</p> <p>5 Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil.</p> <p>6 Muito grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.</p>
5	RELATO DO PACIENTE	SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.
	Pergunta-guia	<i>Nos últimos dias você tem se sentido um peso para sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)</i>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado ou frequentemente se sente levemente culpado.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado ou frequentemente se sente moderadamente culpado.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito culpado.</p> <p>5 Grave: Sente-se muito culpado a maior parte do tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado.</p> <p>6 Muito grave: Apresenta sentimento de culpa angustiante e constante ou delírios de culpa disseminados.</p>
6	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogeneze presumida (por exemplo, discinesia tardia).

		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Fica ocasionalmente agitado.</p> <p>2 Leve: Fica frequentemente agitado.</p> <p>3 Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>4 Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>5 Grave: Não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.</p> <p>6 Muito grave: Anda de maneira frenética.</p>
7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>MANEIRISMOS E POSTURA: Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar frequência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.</p>
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes).</p> <p>2 Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro (por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimenta os dedos de maneira anormal intermitentemente).</p> <p>3 Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.</p> <p>4 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>5 Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>6 Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.</p>
8	RELATO DO PACIENTE	<p>IDEIAS DE GRANDEZA: Autoestima (autoconfiança) exagerada ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. NÃO pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (por exemplo, “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se negar talentos, poderes, etc., mesmo que afirme que outros digam que ele possui tais qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</p>
	Pergunta-guia	<p><i>Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?</i></p>

		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.</p> <p>2 Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.</p> <p>3 Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.</p> <p>4 Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).</p> <p>5 Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.</p> <p>6 Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.</p>
9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia	<i>Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)</i>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.</p> <p>5 Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.</p> <p>6 Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.</p>
10	RELATO DO PACIENTE	HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
	Pergunta-guia	<i>Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)</i>

		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.</p> <p>2 Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.</p> <p>3 Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.</p> <p>4 Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).</p> <p>5 Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.</p> <p>6 Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.</p>
9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia	<i>Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)</i>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.</p> <p>5 Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.</p> <p>6 Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.</p>
10	RELATO DO PACIENTE	HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
	Pergunta-guia	<i>Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)</i>

	Pergunta-guia	<i>Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via - luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)</i>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.</p> <p>2 Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias.</p> <p>3 Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vezes travam uma longa conversa).</p> <p>4 Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo.</p> <p>5 Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).</p> <p>6 Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).</p>
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.</p> <p>3 Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.</p> <p>4 Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente.</p> <p>5 Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta.</p> <p>6 Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.</p>
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.

		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Não parece motivado.</p> <p>2 Leve: Parece evasivo em certos assuntos.</p> <p>3 Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.</p> <p>4 Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.</p> <p>5 Grave: Recusa-se a responder a algumas questões.</p> <p>6 Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.</p>
15	RELATO DO PACIENTE	<p>ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO (DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</p>
	Pergunta-guia	<p><i>Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?</i></p>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio.</p> <p>2 Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais).</p> <p>3 Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.</p> <p>4 Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.</p> <p>5 Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus).</p> <p>6 Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).</p>
16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por <i>deficits</i> na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>

		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.</p> <p>2 Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada.</p> <p>3 Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente.</p> <p>4 Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada).</p> <p>5 Grave: Profundo achatamento de afeto.</p> <p>6 Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.</p>
17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaniaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo.</p> <p>3 Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo.</p> <p>4 Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico.</p> <p>5 Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista.</p> <p>6 Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.</p>
18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>
	Pergunta-guia	<p><i>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico.) Reentrevista: Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?</i></p>
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Parece um pouco confuso.</p> <p>2 Leve: Indica 2003 quando é na verdade 2004.</p> <p>3 Moderado: Indica 1992.</p> <p>4 Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está.</p> <p>5 Grave: Não faz ideia de onde está.</p> <p>6 Muito grave: Não sabe quem é.</p>

**ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA (CEP)**

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE MECANISMOS IMUNOINFLAMATÓRIOS E DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS HUMANOS NA ESQUIZOFRENIA.

Pesquisador: CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46426121.0.0000.5054

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.174.216

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que pretende observar se existe diferença de mecanismos imunoinflamatórios e de expressão de retrovírus endógenos entre os pacientes portadores de esquizofrenia refratária, portadores de esquizofrenia respondedores a antipsicóticos de um hospital de saúde mental e no grupo controle. E espera-se com a presente pesquisa encontrar marcadores que seriam úteis para o diagnóstico da esquizofrenia, marcadores para a previsão de resposta ao tratamento antipsicótico, bem como marcadores para prever o tratamento da esquizofrenia.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

M FORTALEZA

Telefone:

unício:

(85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Objetivo da Pesquisa:**Geral:**

Verificar alterações em marcadores imunoinflamatórios e na expressão de retrovírus endógenos humanos no plasma de pacientes esquizofrênicos (respondedores e refratários) e no grupo controle e correlacionar com o diagnóstico e a gravidade da doença.

Específicos:

- Avaliar diferenças no plasma de indivíduos dos três grupos participantes, ou seja, pacientes respondedores ao tratamento antipsicótico, pacientes refratários ao tratamento antipsicótico com ou sem uso da clozapina e grupo controle, os seguintes marcadores: Citocinas; Expressão do receptor 1 da angiotensina II (AT1) em plaquetas pela técnica de RT-PCR; Níveis de catabólitos do triptofano, como os ácidos quinurênico e quinolínico e de marcadores de estresse oxidativo pela técnica de metabolômica e Expressão de retrovírus endógenos (ERVs), especialmente o HERV-W por RTPCR no sangue periférico;
- Avaliar possíveis correlações entre os marcadores citados nos dois grupos de pacientes portadores de esquizofrenia de acordo com os escores da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica;
- Determinar possíveis correlações entre os marcadores e os testes neuropsicológicos nos dois grupos de pacientes portadores de esquizofrenia.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

M: FORTALEZA

Telefone:

unício:

(85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: mínimos, relacionados ao desconforto da punção venosa e pelo incômodo em responder às perguntas, pois não haverá intervenção. A autonomia dos participantes será respeitada, sendo possível a desistência em qualquer momento da coleta de dados. Benefícios: o estudo dessas alterações, como proposto no presente projeto, permitirá o desenvolvimento da medicina de precisão na esquizofrenia, pois, caso seja confirmada a participação desses mecanismos imunoinflamatórios, bem como a participação de mecanismos relacionados à ativação de retrovírus endógenos na refratariedade ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal em que serão analisados marcadores imunoinflamatórios, tais como citocinas, expressão de receptor AT1 em plaquetas, catabólitos do triptofano, marcadores de estresse oxidativo, além da expressão de retrovírus endógenos, em três grupos de participantes: 1) esquizofrênicos que responderam ao tratamento com antipsicóticos; 2) esquizofrênicos refratários (que não responderam a 2 ou mais antipsicóticos) que estão ou não em uso de clozapina; 3) grupo controle. Cada grupo será composto por 31 indivíduos. Serão correlacionados os marcadores já citados com as variáveis ser respondedor ou refratário a antipsicóticos, isto é, sintomas psicóticos (positivos e negativos), de humor (depressivos e maníacos) e ansiosos, e com as variáveis dos testes neuropsicológicos, que avaliam sintomas cognitivos, nos dois grupos de pacientes esquizofrênicos. As variáveis citadas servirão como sinalizadores de gravidade do transtorno. Variáveis a serem analisadas: 1-Variáveis Categóricas: • Diagnóstico de Esquizofrenia. • Sexo. • Tempo de doença até 3 anos. Mais de 3 anos. • Respondedor ou refratário a antipsicóticos. • Variáveis dos testes neuropsicológicos. 2-Variáveis quantitativas: • Idade. • Citocinas por ELISA no sangue: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , e IFN- γ . • Expressão de receptor AT1 em plaquetas por RT-PCR. • Níveis de catabólitos do triptofano como os ácidos quinurênico e quinolínico e de marcadores de estresse oxidativo pela técnica de metabolômica. Expressão de retrovírus endógenos (ERVs) por RT-PCR. • Variáveis da BPRS. • Variáveis dos testes neuropsicológicos.

Avaliação Neuropsicológica: No momento da seleção do paciente, um psicólogo treinado realizará a testagem das funções cognitivas de cada paciente. No início do estudo, um profissional de Enfermagem, devidamente treinado, coletará amostras de sangue, por

venopunção periférica, utilizando o sistema de coleta a vácuo para a análise de metabolômica, análise de citocinas. análise de expressão de retrovírus endógenos (ERVs), análise de expressão de receptor AT1 em plaquetas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: ofício de encaminhamento; folha de rosto, cronograma; orçamento; declaração dos pesquisadores; anuência das instituições; termo do fiel depositário, currículo do pesquisador e TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

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 186640 8_E1.pdf	26/11/2021 16:43:53		Aceito
Outros	EMENDA.pdf	26/11/2021 16:43:30	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	26/11/2021 10:48:42	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Outros	CAPS.pdf	26/11/2021 10:30:24	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Outros	curriculo.pdf	04/05/2021 17:16:36	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/05/2021 17:01:46	CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	04/05/2021 17:01:02	CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CorcondanciaFabio.pdf	04/05/2021 16:32:58	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Danielle.pdf	04/05/2021 16:24:44	CAROLINA NUNES DE PINHO	Aceito
Outros	CartaSolicitacaoCEP.pdf	04/05/2021 16:09:50	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclararacaoSaulo.pdf	04/05/2021 16:08:05	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito

Outros	Fieldepositario.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
		15:41:26	SARAIVA NUNES	
Declaração de	InstituicaoHospital.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Instituição e		15:39:46	SARAIVA NUNES	
Infraestrutura			DE PINHO	
Declaração de	DeclaracaocorcondanciaDavi.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Pesquisadores		15:33:13	SARAIVA NUNES	
Declaração de	DeclaracaoJoel.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Pesquisadores		15:28:37	SARAIVA NUNES	
Declaração de	DeclaracaoAnaCarla.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Pesquisadores		15:26:26	SARAIVA NUNES	
Cronograma	Cronograma.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
		15:23:34	SARAIVA NUNES	
Declaração de	Autorizacaofisiologia.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Instituição e		15:20:23	SARAIVA NUNES	
Infraestrutura			DE PINHO	
Declaração de	AutorizacaoFarmacologia.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Instituição e		15:18:12	SARAIVA NUNES	
Infraestrutura			DE PINHO	
Orçamento	Orcamento.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
		15:14:37	SARAIVA NUNES	
Pesquisadores	Danielle.pdf	16:24:44	NUNES DE PINHO	Aceito
Outros	CartaSolicitacaoCEP.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
		16:09:50	SARAIVA NUNES	
Declaração de	DeclararacaoSaulo.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Pesquisadores		16:08:05	SARAIVA NUNES	
Outros	Fieldepositario.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
		15:41:26	SARAIVA NUNES	
Declaração de	InstituicaoHospital.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Instituição e		15:39:46	SARAIVA NUNES	
Infraestrutura			DE PINHO	
Declaração de	DeclaracaocorcondanciaDavi.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Pesquisadores		15:33:13	SARAIVA NUNES	
Declaração de	DeclaracaoJoel.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Pesquisadores		15:28:37	SARAIVA NUNES	
Declaração de	DeclaracaoAnaCarla.	04/05/2021	CAROLINA	Aceito

	pdf			
Pesquisadores		15:26:26	SARAIVA NUNES	
Cronograma	Cronogram.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
		15:23:34	SARAIVA NUNES	
Declaração de	Autorizacaofisiologia.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Instituição e		15:20:23	SARAIVA NUNES	
Infraestrutura			DE PINHO	
Declaração de	AutorizacaoFarmacologia.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
Instituição e		15:18:12	SARAIVA NUNES	
Infraestrutura			DE PINHO	
Orçamento	Orcamento.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito
		15:14:37	SARAIVA NUNES	

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 17 de dezembro de 2021

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
 Coordenador (a)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000**Bairro:** Rodolfo Teófilo**CEP:** 60.430-275**UF:** CE**M** FORTALEZA**Telefone:****uniciípio:**

(85)3366-8344

E-mail: comepe@ufe.br