

Pedro Bezerra de Oliveira Neto<sup>1</sup>, Letícia Henrique Leite da Silva<sup>2</sup>, Carla Souza dos Anjos<sup>3</sup>, Bruna Brandão dos Santos<sup>4</sup>

Professor(a) Orientador(a): Jammily de Oliveira Vieira Moreira<sup>5</sup>, Bárbara Rayssa Correia dos Santos<sup>6</sup> e Elaine Virgínia Martins de Souza Figueredo<sup>7</sup>

## Resumo:

O abuso no consumo de álcool está associado ao desenvolvimento e complicações de diversas doenças psiquiátricas. Observa-se que alguns estudos buscam entender o papel do sistema imune nas alterações neurológicas, O Interferon gama (IFN- $\gamma$ ), uma citocina pró-inflamatória, possui atividade imunomoduladora. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre papel do IFN- $\gamma$  no desenvolvimento das doenças psiquiátricas em usuários de álcool. Para revisão utilizou-se as bases de dados: Pubmed, ScienceDirect e BVS, com as palavras chaves, “Interferon gamma”, “Psychiatric disease”, “Psychiatric disorders”, e “Alcohol” modulados pelo operador AND, após aplicado os dos critérios de inclusão e exclusão. Transtornos psiquiátricos como: esquizofrenia, mania bipolar e transtorno do pânico tiveram associação a baixos níveis de IFN- $\gamma$ , a depressão foi associada a níveis elevados, níveis de secreção estáveis foram encontrados em pacientes esquizofrênicos, estudos envolvendo o IFN- $\gamma$  e doenças psiquiátricas em usuários de álcool não foram encontrados, sendo este um campo promissor para o desenvolvimento de pesquisas.

**Palavras-chave:** Interferon Gama; Desordem psiquiátrica; Álcool.

## Introdução:

O álcool é amplamente usado em todo o mundo, desde o início da civilização. Seu consumo de forma abusiva é um problema que afeta milhões de pessoas. Diversos estudos apontam que o uso excessivo dessa substância interfere no bom funcionamento do corpo e contribui no desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas. Entre essas patologias, destacam-se: ansiedade, depressão, transtorno de bipolaridade, síndrome do pânico e esquizofrenia. Alguns estudos

<sup>1</sup> Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas – *Campus* de Arapiraca, [pedrobezerra298@gmail.com](mailto:pedrobezerra298@gmail.com)

<sup>2</sup> Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas – *Campus* de Arapiraca, [leticiahlsilva@gmail.com](mailto:leticiahlsilva@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduanda em enfermagem, Universidade Federal de Alagoas – *Campus* de Arapiraca, [carla.anjos@arapiraca.ufal.br](mailto:carla.anjos@arapiraca.ufal.br)

<sup>4</sup> Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas – *Campus* de Arapiraca, [brunabsantos@gmail.com](mailto:brunabsantos@gmail.com)

<sup>5</sup> Mestre em Nutrição, Universidade Federal de Alagoas – *Campus* de Arapiraca, [jammily.vieira@arapiraca.ufal.br](mailto:jammily.vieira@arapiraca.ufal.br)

<sup>6</sup> Doutoranda em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas – *Campus* de Arapiraca, [brc.rayssa@gmail.com](mailto:brc.rayssa@gmail.com)

<sup>7</sup> Doutora em Bioquímica, Universidade Federal de Alagoas – *Campus* de Arapiraca, [elaine.figueredo@arapiraca.ufal.br](mailto:elaine.figueredo@arapiraca.ufal.br)

vêm sendo conduzidos a fim de que se possa compreender a associação do consumo de álcool a essas doenças. O estudo realizado por Menezes e Nascimento (2000), apontou uma forte associação entre transtornos depressivos e o consumo de álcool pelos indivíduos.

Diversos estudos tentam compreender o papel do sistema imune nas alterações neurológicas, principalmente envolvendo as citocinas e suas implicações no desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos. As citocinas são proteínas secretadas por leucócitos e estão associadas a inúmeros estímulos e processos como ativação celular, podem ser anti-inflamatórias e pró-inflamatórias (BARARDI *et al.*, 2010). Além disso, interferem no metabolismo dos sistemas de neurotransmissores, endócrinos e neuronais, sendo o mal funcionamento fator relacionado ao desenvolvimento de alterações neuropsiquiátricas (SILVERMAN, *et al.*, 2005).

Resultados reforçam a importância do sistema imunológico no desenvolvimento normal do cérebro e na formação dos circuitos neurais, como também distúrbios autoimunes e neurodegenerativos (LECKMAN, J. F. *et al.*, 2019). O interferon gama (IFN- $\gamma$ ) é uma citocina pró-inflamatória produzido por células T, B e Natural Killers (NK) e tem como principal atividade a imunomodulação (SCHRODER, *et al.*, 2004).

A disfunção da imunidade adaptativa, em particular IFN- $\gamma$ , está implicado em doenças caracterizadas por uma disfunção social (FILIANO, A. J. *et al.*, 2016). Além disso o IFN- $\gamma$  tem maior tendência a induzir quadros de depressão o aparecimento de doenças inflamatórias crônicas como artrite, obesidade, diabetes estão relacionadas ao aparecimento de transtornos de ansiedade e depressão (CHRISTIAN, L. M., 2014). Dessa forma o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre papel do IFN- $\gamma$  no desenvolvimento das doenças psiquiátricas em usuários de álcool.

### **Metodologia:**

Esse estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura na qual foram utilizadas as bases de dados Pubmed, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde.

As buscas foram feitas utilizando-se as palavras chaves, na língua inglesa, “Interferon gamma”, “Psychiatric disease”, “Psychiatric disorders”, “e “Alcohol” modulados pelo operador booleano AND e sem restrição de ano de publicação, o período de coleta de dados foi do dia 4 de março de 2023 ao dia 10. Adotou-se como questão norteadora: o que a literatura evidência sobre associação entre o IFN- $\gamma$  e as desordens psiquiátricas

#### Critérios de inclusão:

Estudos foram incluídos se: (1) publicações originais; (2) analisavam o IFN- $\gamma$  com associações psiquiátricas; (3) estudos com indivíduos usuários de álcool; (4) estudos do tipos caso-controle; (5) estudos em português e inglês; (6) sem restrição de ano.

#### Critérios de exclusão:

Os critérios de exclusão foram: duplicatas, estudos realizados com animais, revisões, capítulos de livro, resumos, monografias, comentários, teses e dissertações.

#### Extração dos dados:

Foram realizadas as leituras dos títulos e resumos dos estudos e depois selecionados artigos para leitura na íntegra. Foram extraídos o título, autor principal e os resultados. Os dados foram tabulados usando a planilha eletrônica através do software Microsoft Excel versão 2016.

#### Resultados e Discussão:

Foram obtidos 6.862 artigos e depois da remoção das duplicatas e aplicado os critérios de inclusão e exclusão, um total de 102 artigos foram selecionados, após a leitura dos títulos e resumos. Foram incluídos 10 artigos para a amostra final desta revisão, conforme a tabela 1.

**Tabela 1- Estudos selecionados para a revisão. Arapiraca-AL, 2023**

Título dos artigos	Autor	País
--------------------	-------	------

Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission	SU, K. P <i>et al</i> , 2003.	Taiwan
Reduced alloreactive T-cell activation after alcohol intake is due to impaired monocyte accessory cell function and correlates with elevated IL-10, IL-13, and decreased IFN $\gamma$ levels.	SZABO, G. <i>et al</i> , 2001	Estados Unidos
Production of interferon- $\alpha$ and - $\gamma$ by leukocytes from patients with schizophrenia.	KATILA, H. <i>et al</i> , 1989	Finlândia
Depression trajectories and cytokines in schizophrenia spectrum disorders - A longitudinal observational study.	HOPREKSTAD, G. E <i>et al</i> , 2023	Estados Unidos
Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: Further evidence for an immune response.	MAES, M. <i>et al</i> , 1994	Bélgica
Differences in cytokines between patients with generalised anxiety disorder and panic disorder.	ZOU, Z. <i>et al</i> , 2020	China
Decreased IFN- $\gamma$ and IL-12 levels in panic disorder	TUKEL, R. <i>et al</i> , 2012	Turquia
The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery	DAHL, J. <i>et al</i> , 2014.	Noruega
Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour	CAZZULLO, C. L. <i>et al</i> , 1998.	Itália
Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia	HORNBERG, M <i>et al</i> , 1995.	Alemanha

Fonte: Autores, 2023.

Não foram encontrados nesta revisão estudos que correlaciona diretamente a expressão do IFN- $\gamma$  em usuários de álcool com associação às desordens psiquiátricas.

No entanto, foram encontrados estudos que demonstraram associação com as desordens psiquiátricas. Dois estudos analisaram a secreção do IFN- $\gamma$  e evidenciaram que altos níveis dessa citocina estavam associados a indivíduos com depressão (MAES et al, 1994., DAHL et al, 2014).

Quanto a níveis menores do IFN- $\gamma$  foram encontrados estudos que demonstraram que indivíduos com esquizofrenia apresentaram níveis baixos dessa citocina (KATILA et al., 1989, HORNBERG et al., 1995). Já para Su et al (2002) evidenciaram que valores menores de IFN- $\gamma$  foram associados a pessoas com mania bipolar e em remissão subsequente. No mesmo estudo os pesquisadores analisaram a produção de interleucina 10 (IL-10) e não encontraram diferenças significativas na produção da IL-10. Níveis mais baixos de IFN- $\gamma$  também foram associados a indivíduos com transtorno de pânico, indicando que o valor reduzido dessa citocina pode ser considerado um fator preditivo no aparecimento da doença, além do mais o estudo também evidenciou que níveis de Interleucina 12 (IL-12) estavam em níveis reduzidos (TUKEL et al., 2012).

No entanto, um estudo evidenciou que pacientes com esquizofrenia crônica não apresentaram correlações significativa quanto a produção de IFN- $\gamma$ , no mesmo trabalho os autores demonstraram que a esquizofrenia crônica estava associada a alterações na proliferação e produção da interleucina 2 (CAZZULLO et al, 1998). Semelhantemente, um outro estudo observou 144 indivíduos adultos com esquizofrenia acompanhados durante um ano e evidenciou que os níveis de IFN- $\gamma$  se mantiveram normais nos indivíduos, além disso o trabalho demonstrou ainda que outras citocinas como a interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) também se mantiveram com os níveis normais (HOPREKSTAD et al, 2023).

Quanto a outras comorbidades Zou et al (2020) analisaram níveis do IFN- $\gamma$  em 86 pacientes com transtorno de ansiedade aguda (DP) e 86 com transtorno da ansiedade generalizada (TAG) e 86 controles saudáveis, não foi encontrado associação dessa citocina com transtorno de ansiedade aguda já quanto ao transtorno da ansiedade generalizada o estudo evidenciou correlações positivas entre os níveis de IFN- $\gamma$  associado com a gravidade em pacientes com TAG em comparação com o grupo controle.

Por fim Szabo et al, (2001) investigaram a ativação de células T alorreativas após a ingestão de álcool, o estudo administrou nos indivíduos o álcool e coletaram

amostras de sangue antes e após a administração o trabalho evidenciou que houve produção reduzida de IFN- $\gamma$  após o uso agudo dessa substância.

### Conclusões:

Os poucos estudos encontrados na literatura sobre a associação do interferon gama e as doenças mentais demonstraram que níveis elevados dessa citocina foram associados a indivíduos com depressão e níveis menores associados a pessoas com esquizofrenia, transtorno do pânico e transtorno bipolar, correlações positivas também foram encontradas em pacientes com transtorno da ansiedade generalizada e aguda.

Os estudos também demonstram que a secreção dessa citocina estar relacionada à piora dos sintomas dos pacientes com essas patologias além disso, estudos mostram que a ingestão por álcool apresentou baixa produção de IFN- $\gamma$ .

Observou-se também que estudos envolvendo o IFN- $\gamma$  e doenças psiquiátricas em usuários de álcool não foram encontrados, revelando uma lacuna no conhecimento, sendo este um campo promissor para o desenvolvimento de pesquisas com estes pacientes específicos.

### Referências

BARARDI, C. R. M.; CAROBREZ, S.G.; PINTO, A. R. Imunologia. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2010.

CAZZULLO, C. L.; SCARONE, S.; GHASSI, B. *et al.* Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behavior. *Progress in neuro psycho pharmacology and biological psychiatry*. v.22, ed. 6, p. 947-957, 1998.

DAHL, J.; ORMSTAD, H.; AASS, H. C. D. *et al.* The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*. v. 45, p. 77-86, 2014.

HOPREKSTAD, G. E; KJELBY, E.; GJESTAD, R. *et al.* Depression trajectories and cytokines in schizophrenia spectrum disorders - A longitudinal observational study. *Schizophrenia research*. v.252, p.77-87, 2023.

HORNBERG, M.; AROIT, V.; WILKE, L. *et al.* Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia. *Schizophrenia*

research. v. 15, ed.3, p.237-242, 1995.

KATILA, H; CANTELL, K; HIEVONEN, S. *et al.* Production of interferon- $\alpha$  and - $\gamma$  by Leukocytes from patients with schizophrenia. Schizophrenia research. v.2, ed. 4-5, p.361-365,1989.

LECKMAN, J. F.; ALVARENGA, P. G.; RAVAGNANI, B. *et al.* What does immunology have to do with brain development and neuropsychiatric disorders? Ver Med. v. 4, p. 241-253, 2019.

MAES, M.; SCHARPE, S.; MELTZER, H. Y. *et al.* Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-Tryptophan in major depression: Further Evidence for an immune response. Psychiatry Research. v. 54, ed. 2, p. 143-160,1994.

MENEZES, P. R.; NASCIMENTO, A. F. Epidemiologia da depressão nas diversas fases da vida. In: Lafer, B. et al. Depressão no ciclo de vida. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

SCHRODER, K *et al.* Interferon- $\gamma$ : an overview of signals, mechanisms and functions. Journal of leukocyte biology, v. 75, n. 2, p. 163-189, 2004.

SILVERMAN, M. N., PEARCE, B. D., BIRON, C. A., MILLER, A. H. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. Viral immunology, v. 18, n. 1, p. 41-78, 2005.

SU, K. P.; LEU, S.J.C.; YANG, Y.Y. *et al.* Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent. Journal of affective disorders. v. 71, ed. 1-3, p. 205-209, 2003.

SZABO. G, MANDREKAR. P, DOLGANIUC, A. *et al.* Reduced alloreactive T-cell activation after alcohol intake is due to impaired monocyte accessory cell function and correlates with elevated IL-10, IL-13 and decreased IFN-gamma levels. Alcohol clin exp res, 2001.

TUKEL, R.; ARSLAN, B. A.; ERTEKIN, B. A. *et al.* Decreased IFN- $\gamma$  and IL-12 levels in panic disorder. Journal of Psychosomatic Research. v. 73. Ed. 1, p. 63 – 67, 2012.

ZOU, S.; SHOU, B.; HUANG, Y. *et al.* Differences in cytokines between patients with generalised anxiety disorder and panic disorder. Journal of psychosomatic research. v. 133, p.1-7, 2020.