

Carla Souza dos Anjos¹, Carla Eduarda Silva da Fonseca², Leticia Henrique Leite da Silva³, Pedro Bezerra de Oliveira Neto⁴, Bruna Brandão dos Santos⁵

Professor(a) Orientador(a): Renise Bastos Farias Dias

Resumo:

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o papel do fator de necrose tumoral no desenvolvimento de doenças psiquiátricas. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura realizada no SciELO, PubMed, Science Direct e MEDLINE. Os Descritores em Ciências da Saúde utilizados para as buscas foram: (TNF) (dependence) (“psychiatric disease or psychiatric disorders”). Foram totalizados 11 artigos para compor a amostra final deste estudo. Os estudos apontaram que as desordens psiquiátricas estão associadas a altas concentrações do fator de necrose tumoral, sendo moduladas a partir da exposição a substâncias inflamatórias, como por exemplo, o consumo de álcool e de outras drogas. Portanto, a literatura evidenciou que os níveis elevados de TNF- α possuem correlação significativa com transtornos mentais, sendo desencadeado pela produção de fatores exógenos, como o consumo de álcool.

Palavras-chave: Fator de Necrose Tumoral; Transtornos relacionados ao uso de substâncias; Transtornos psiquiátricos.

Introdução:

As citocinas inflamatórias têm sido elencadas no papel do sistema imune e do estresse oxidativo na fisiopatologia da dependência e desenvolvimento de desordens mentais em pacientes usuários de álcool. Enzimas inflamatórias, como o óxido nítrico, as citocinas pró/anti-inflamatórias e o fenômeno do estresse oxidativo, influenciam a via de metabolização da quinurenina e triptofano que desencadeia uma depleção de serotonina e melatonina. Tal mecanismo tem sido considerado como um dos principais motivos do desenvolvimento de doenças mentais, alterações cognitivas que influenciam a impulsividade e agressividade (SLAVICH et al., 2014; GAŁECKI et al., 2018).

A citocina pró-inflamatória, fator de necrose tumoral (em inglês: Tumour Necrosis Factor ou TNF), é produzida por monócitos/macrófagos e células T e B. Esta citocina possui um papel fundamental na regulação da diferenciação, proliferação e morte celular, no processo inflamatório e nas respostas do sistema imune adaptativo e inato (QIDWAI; KHAN, 2011). As variações genéticas localizadas na região promotora deste gene, potencialmente, afetam a regulação transcricional e a expressão, que, por conseguinte,

¹ Acadêmica em Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, campus Arapiraca, carla.anjos@arapiraca.ufal.br

² Acadêmica em Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, campus Arapiraca, carla.fonseca@arapiraca.ufal.br

³ Acadêmica em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas, campus Arapiraca, leticiahlsilva@gmail.com

⁴ Acadêmico em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas, Pedro.neto@arapiraca.ufal.br

⁵ Mestre em Ciências da Saúde, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, brunabsantos16@gmail.com

⁶ Docente do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, campus Arapiraca, renise.dias@arapiraca.ufal.br

Anjos et al.

desempenha um papel relevante em certas doenças associadas à expressão (ABRAHAM; KROEGER, 1999).

Estudos têm relatado a associação do polimorfismo na região promotora do TNFA na posição -308 com a susceptibilidade diversas desordens mentais como a esquizofrenia, risco de depressão em uma população idosa Italiana (CERRI et al., 2009), ideação suicida em pacientes com síndrome coronariana aguda na população Coreana (KANG et al., 2017), transtorno obsessivo-compulsivo em crianças Turcas (LÜLEYAP et al., 2012)

Dessa forma, diversos estudos têm evidenciado o papel de polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs) em diversas moléculas do sistema imune e envolvidas no estresse oxidativo que contribuem para a susceptibilidade a doenças mentais. Nesse contexto, este estudo foi norteado pela seguinte questão norteadora: “o que a literatura evidencia sobre a associação do TNFA (-308 GA) com desordens mentais?”. Ademais, esta pesquisa busca realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o papel do fator de necrose tumoral no desenvolvimento de doenças psiquiátricas.

Metodologia:

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada em fevereiro de 2023 em base de dados do SciELO, PubMed, Science Direct e MEDLINE. As buscas foram moduladas de modo independente com a utilização da seguinte estratégia de busca norteadora pelos seguintes Descritores em Ciências da Saúde: (TNF) (dependence) (“psychiatric disease or psychiatric disorders”) com a união do operador booleano AND.

Foram inseridos artigos primários, publicados na íntegra, com o período de ocorrência entre 2018 e 2023, nos idiomas inglês e português e com acesso gratuito. Excluíram-se duplicatas, artigos com resultados publicados parcialmente, revisões de literatura, monografias, teses e dissertações, além de estudos que não possuíssem uma boa qualidade metodológica. Adotou-se como questão norteadora: “O que a literatura evidencia sobre a associação do TNFA (-308 GA) com desordens mentais?”.

Após a busca na literatura, procedeu-se a tabulação dos dados em planilhas eletrônicas do Software Microsoft® Excel versão 2013, destacando: título, ano de publicação, base de dados, revista e resultados principais.

Resultados e Discussão:

Anjos et al.

A partir das buscas realizadas na literatura, foram totalizados 11 artigos para compor a amostra final deste estudo, conforme o quadro 1. Nessa perspectiva, os estudos apontaram que as desordens psiquiátricas estão associadas a altas concentrações do fator de necrose tumoral, sendo moduladas a partir da exposição a substâncias inflamatórias, como por exemplo, o consumo de álcool e de outras drogas.

Quadro 1 – Síntese dos artigos inseridos nesta revisão de literatura. Arapiraca-AL, 2023.

Título	Autor	Revista
Inflammatory mediators and dual depression: Potential biomarkers in plasma of primary and substance-induced major depression in cocaine and alcohol use disorders	García-Marchena et al., 2019	PLoS One
Serum inflammatory molecules and markers of neuronal damage in alcohol-dependent subjects after withdrawal.	Girard et al., 2019	World J Biol Psychiatry
The effect of trauma and alcohol on the relationship between level of cytokines and depression among patients entering psychiatric treatment.	Toft et al., 2019	BMC Psychiatry
Circulating cytokine levels are associated with symptoms of depression and anxiety among people with alcohol and drug use disorders.	Martinez et al., 2018	J NEUROIMMUNOLOGY
The role of substance use, smoking, and inflammation in risk for suicidal behavior	Chang et al. 2019	J Affect Disord
The cytokine profile of women with severe anxiety and depression during pregnancy	Leff-Gelman et al., 2019	BMC Psychiatry
Deletion of TLR-4 attenuates fetal alcohol exposure-induced gene expression and social interaction deficits	Shukla et al., 2018	EPUB
Polymorphic Variants of TNFR2 Gene in Schizophrenia and Its Interaction with -308G/A TNF- α Gene Polymorphism	Raif et al., 2018	Mediators Inflammation
Relationship between TNF- α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients	Lin et al., 2021	BMC Psychiatry
Molecular mechanisms of psychiatric diseases	Blokhin et al., 2020	Neurobiology of Disease
Serum tumor necrosis tumoral factor-like weak inducer of apoptosis levels are elevated in schizophrenia	Kiliç et al., 2021	Braz J Psychiatry

Fonte: autoral, 2023.

O fator de necrose tumoral em altas concentrações, correlaciona-se às desordens psiquiátricas, dentre elas, a depressão. Há fatores que influenciam na concentração sérica do TNF- α no indivíduo, sendo o consumo de álcool um dos fatores apontados na literatura

Anjos et al.

(GARCÍA-MARCHENA et al., 2019). Em situações de abstinência pelo consumo pelo consumo de álcool, evidencia-se a queda de algumas citocinas, dentre elas o TNF- α , reduzindo as chances no desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas (GIRARD et al., 2019).

O polimorfismo -308G/A de TNF-alfa tem associação com risco de esquizofrenia na população caucasiana, dependendo do sexo (RAIF et al., 2018). Lin et al., (2021), apontou que os níveis de TNF- α em pacientes com primeiros episódios de esquizofrenia são elevados, correlacionando a psicopatologia da esquizofrenia com o aumento das citocinas inflamatórias. De forma semelhante, o estudo de Blokhin et al., (2020), apontou que pacientes com esquizofrenia possuem números aumentados de citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral.

Ademais, a concentração das citocinas não difere de acordo com o grau de depressão do paciente. Além disso, pacientes com histórico de trauma foram relacionados às maiores concentrações de TNF- α , sobretudo em pacientes deprimidos e com histórico de transtornos psiquiátricos (TOFT *et al.*, 2019). Segundo Martinez et al., (2018), o TNF- α foi positivamente associado ao escore de depressão.

O consumo de álcool e de outras substâncias lícitas e ilícitas aumentam a produção do fator de necrose tumoral, associado a impulsividade, desesperança, agressividade (CHANG *et al.*, 2019). Em mulheres que consumiram álcool durante a gestação, foram observados níveis séricos elevados de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral, apresentando correlação positiva entre a exposição ao álcool e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (LEFF-GELMAN et al., 2019). Além disso, o consumo de álcool durante a gestação aumenta a concentração de TNF-alfa no córtex frontal, desencadeando mudanças em interações sociais, bem como alterações na expressão gênica do indivíduo (SHUKLA et al., 2018).

Kiliç et al., (2021), apontou em seu estudo que as concentrações de TNF- α são maiores em grupos de pacientes com esquizofrenia, independente de variáveis como sexo, idade, índice de massa corporal e tabagismo, evidenciando o papel da citocina inflamatória na patogênese de transtornos psiquiátricos, incluindo a esquizofrenia.

Conclusões:

Desse modo, evidenciou-se a partir da literatura que elevadas concentrações de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral possuem correlação significativa

Anjos et al.

com transtornos psiquiátricos, apontando a relação das elevadas concentrações séricas em pacientes com esquizofrenia, depressão e impulsividade.

Referências

ABRAHAM, Lawrence J.; KROEGER, Karen M. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. **Journal of leukocyte biology**, v. 66, n. 4, p. 562-566, 1999.

BLOKHIN, Ilya O. et al. Molecular mechanisms of psychiatric diseases. **Neurobiology of disease**, v. 146, p. 105136, 2020.

CERRI, A. P. et al. -308(G/A) TNF-alpha gene polymorphism and risk of depression late in the life. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 49, p. 29–34, jan. 2009.

CHANG, He Benny et al. The role of substance use, smoking, and inflammation in risk for suicidal behavior. **Journal of affective disorders**, v. 243, p. 33-41, 2019.

GALECKI, Piotr; TALAROWSKA, Monika. Inflammatory theory of depression. **Psychiatr Pol**, v. 52, n. 3, p. 437-447, 2018.

GARCÍA-MARCHENA, Nuria et al. Inflammatory mediators and dual depression: Potential biomarkers in plasma of primary and substance-induced major depression in cocaine and alcohol use disorders. **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0213791, 2019.

GIRARD, Murielle; MALAUZAT, Dominique; NUBUKPO, Philippe. Serum inflammatory molecules and markers of neuronal damage in alcohol-dependent subjects after withdrawal. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 76-90, 2019.

KANG, H.-J. et al. Associations of cytokine genes with Alzheimer’s disease and depression in an elderly Korean population. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 86, n. 9, p. 1002–7, set. 2015

KILIC, Faruk et al. Serum tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis levels are elevated in schizophrenia. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, p. 242-246, 2020. LEFF GELMAN, P. et al. The cytokine profile of women with severe anxiety and depression during pregnancy. **Bmc Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2019.

LIN, Chen et al. Relationship between TNF- α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. **BMC psychiatry**, v. 21, p. 1-9, 2021.

LÜLEYAP, H. U. et al. Association Between Obsessive Compulsive Disorder And Tumor Necrosis Factor-A Gene–308 (G> A) And–850 (C> T) Polymorphisms In Turkish Children. **Balkan Journal of Medical Genetics**, v. 15, n. 2, p. 61-66, 2012.

MARTINEZ, Priscilla et al. Circulating cytokine levels are associated with symptoms of depression and anxiety among people with alcohol and drug use disorders. **Journal of neuroimmunology**, v. 318, p. 80-86, 2018.

Anjos et al.

QIDWAI, T.; KHAN, F. Tumour necrosis factor gene polymorphism and disease prevalence. **Scandinavian journal of immunology**, v. 74, n. 6, p. 522-547, 2011.

SHUKLA, Pradeep K. et al. Deletion of TLR-4 attenuates fetal alcohol exposure-induced gene expression and social interaction deficits. **Alcohol**, v. 73, p. 73-78, 2018.

SLAVICH, George M.; IRWIN, Michael R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. **Psychological bulletin**, v. 140, n. 3, p. 774, 2014.

SUCHANEK-RAIF, Renata et al. Polymorphic variants of TNFR2 gene in schizophrenia and its interaction with-308G/A TNF- α gene polymorphism. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, 2018.

TOFT, Helge et al. The effect of trauma and alcohol on the relationship between level of cytokines and depression among patients entering psychiatric treatment. **BMC psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.