

Faculdade de Medicina  
Doutorado em Psiquiatria  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Helena Ferreira Moura

**Envelhecimento Celular Precoce em Indivíduos com Transtorno por uso de  
Álcool ou Cocaína/Crack**

Porto Alegre

2021

Helena Ferreira Moura

**Envelhecimento Celular Precoce em Indivíduos com Transtorno por uso de  
Álcool ou Cocaína/Crack**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Psiquiatria pelo Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa.Dra. Lísia von Diemen

Porto Alegre

2021

MOURA, HELENA FERREIRA

ENVELHECIMENTO CELULAR PRECOCE EM INDIVÍDUOS COM  
TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL OU COCAÍNA/CRACK / HELENA  
FERREIRA MOURA. -- 2021.

70 f.

Orientador: LISIA VON DIEMEN.

Coorientador: RAFFAEL MASSUDA.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do  
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. ÁLCOOL. 2. COCAÍNA. 3. TELÔMEROS. 4. INFLAMAÇÃO.  
5. COVID-19. I. VON DIEMEN, LISIA, orient. II.  
MASSUDA, RAFFAEL, coorient. III. Título.

Helena Ferreira Moura

**Envelhecimento Celular Precoce em Indivíduos com Transtorno por uso de  
Álcool ou Cocaína/Crack**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Psiquiatria pelo Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Lísia von Diemen

**Aprovada em:**Porto Alegre, 30 de abril de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Ives Cavalcante Passos  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Joana Corrêa de Magalhães Narvaez  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

---

Dr. João Maurício Castaldelli-Maia  
University of Columbia

Aos meus pais, pelo carinho, exemplos e incentivo para seguir sempre em busca de  
novas descobertas;

À minha irmã, por me mostrar os caminhos;

Ao Dudu, Bibi e Biel, que me renovam o espírito;

À Lola, sempre ao meu lado.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora, pelos ensinamentos, encorajamento e afetividade;  
Ao Raffael Massuda, por me transmitir tranquilidade nos momentos em que ela foi  
mais necessária;

À banca examinadora, que corajosamente aceitou desafiar o tempo junto comigo:  
Joana Narvaez, João Maurício Castaldelli-Maia e o relator Ives Cavalcante;

Ao Felix Kessler, pela motivação e positividade infinitas;  
À Fernanda Ramos, amiga e parceira de aventuras, pelo apoio estrutural e afetivo;  
Ao primoroso Felipe Ornell, sempre me ajudando a soletrar GABBANA, pelo  
acolhimento e compartilhamento de sonhos;

À Jaqueline Schuch, cuja presteza e habilidades possibilitaram a realização deste  
trabalho;

Ao Felipe Schuch, pela inspiração como pesquisador e por todo o apoio e  
ensinamentos com a meta-análise;

À toda a equipe do CPAD, em especial à Juliana Scherer, Fernando Rebelato,  
Vinícius Roglio, Sílvia Halpern e Carla Dalbosco, pelo apoio e por tornar em festa os  
momentos de trabalho;

Ao Anderson Stolf, pela generosidade em compartilhar comigo os caminhos por ele  
abertos no estudo da genética;

A toda a equipe do Departamento de Genética da UFRGS e do laboratório da  
PUCRS, pela colaboração;

A todos os meus pacientes, pelos desafios e por me ensinarem que é possível  
enxergar o melhor das pessoas, mesmo em seus piores momentos.

Alice: - Quanto tempo dura o eterno?

Coelho Branco: - Às vezes, apenas um segundo

Lewis Carroll

## RESUMO

Indivíduos com transtorno por uso de substâncias (TUS) apresentam indícios clínicos de envelhecimento precoce. Dentre os biomarcadores, o tamanho de telômero (TL) tem sido um dos mais utilizados para estudar envelhecimento. Além deste, o envolvimento do sistema imune e o aumento de citocinas inflamatórias são outros marcadores associados ao envelhecimento biológico. Diversos estudos mostram o envolvimento desses processos na neurodegeneração. O estudo de citocinas e de TL pode auxiliar na compreensão dos fatores relacionados ao desenvolvimento, gravidade e resposta ao tratamento do TUS. Esse tema será abordado nos artigos 1 e 2 que consistem em (1) revisão sistemática e meta-análise dos níveis de citocinas em pessoas com transtorno por uso de álcool (TUA) comparados com controles saudáveis (CS) e (2) num estudo clínico em que foi medido o tamanho de telômeros em pacientes com transtorno de uso de cocaína/crack (TUC). (3) Um terceiro estudo compõe essa tese- a avaliação do consumo de álcool durante a Pandemia COVID-19 na população em geral. O artigo 1 consistiu em uma revisão sistemática e metanálise de estudos transversais que comparavam níveis de marcadores inflamatórios em pessoas com o diagnóstico de transtorno de uso de álcool comparado com controles. Foram inclusos 18 artigos englobando 14 citocinas. Entre elas, apenas o TNF-alfa foi significativamente mais elevado no TUA (SMD=0.588; 95% CI 0.392-0.847;  $p<0.001$ ). Para o artigo 2, foi realizado um estudo transversal em que o TL foi extraído do sangue periférico de 219 indivíduos com transtorno por uso de cocaína/crack (TUC) e comparado ao de 217 CS. Em ambos os grupos, a presença de trauma na infância e sua associação com o TL foi investigada. Correlações entre esse marcador e parâmetros de maior gravidade do TUC também foram avaliados. Encontramos telômeros significativamente mais curtos no TUC, mas apenas quando associado ao trauma na infância ( $p=0.018$ ). Porém, a presença de trauma foi significativamente maior em TUC do que em CS (57.1% vs 30%,  $p<0.001$ ). Similarmente, não houve associação entre esse biomarcador e gravidade do TUC. Por fim, para o artigo 3 foi realizado um levantamento online entre pessoas que estavam em isolamento devido à pandemia de COVID-19. A associação entre o uso de álcool e a percepção de mudanças no seu consumo, com o perfil demográfico ou a presença de sintomas ansiosos e depressivos foi avaliada. Neste trabalho, encontramos que 68,5% da amostra consumia álcool, dentre os quais 22,7% haviam aumentado o consumo. Uso

de álcool foi associado à ansiedade (OR=1.40, 95% CI 1.06 – 1.85,  $p<0.01$ ) e à associação de sintomas ansiosos e depressivos (OR=1.38, 95% CI 1.02 – 1.87,  $p=0.033$ ). Concluindo, a presença de trauma, e não o TUC, esteve associado a telômeros mais curtos. Porém, a elevada prevalência de trauma nessa população é preocupante em razão de sua associação com envelhecimento precoce. Há poucos estudos avaliando a associação de citocinas com a gravidade do TUA e ainda não é possível identificar um perfil imunológico nessa população. Finalmente, a associação do consumo de álcool com sintomas psiquiátricos pode ter efeitos a longo prazo e deve ser monitorada cuidadosamente.

**Palavras-chave:** Álcool. Cocaína. Telômeros. Inflamação. Pandemia

## ABSTRACT

Individuals with substance use disorder (SUD) have clinical signs of premature aging. Telomere length (TL) has been one of most widely used biomarker to study aging. In addition, involvement of the immune system and increase in inflammatory cytokines are other markers associated with biological aging. Several studies show the involvement of these processes in neurodegeneration. Study of cytokines and TL can help to understand factors related to the development, severity and response to TUS treatment. This theme will be addressed in articles 1 and 2 which consist of (1) systematic review and meta-analysis of cytokine levels in people with alcohol use disorder (AUD) compared with healthy controls (HC) and (2) a clinical study in which TL of patients with cocaine / crack use disorder (CUD) was measured. (3) A third study composes this thesis, the assessment of alcohol consumption during the COVID-19 Pandemic in the general population. Article 1 consisted of a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies that compared levels of inflammatory markers in people with a diagnosis of AUD compared with controls. Eighteen articles were included, among them (including) 14 cytokines. From those, (Among them), only TNF-alpha was significantly higher in AUD (SMD = 0.588; 95% CI 0.392-0.847;  $p < 0.001$ ). For article 2, a cross-sectional study was carried out in which the TL was extracted from the peripheral blood of 219 individuals with CUD and compared to that of 217 CS. In both groups, the presence of trauma in childhood and its association with TL was investigated. Correlations between this marker and parameters of greater CUD severity were also evaluated. We found significantly shorter telomeres in CUD, but only when associated with childhood trauma ( $p = 0.018$ ). However, the presence of trauma was significantly higher in CUD than in CS (57.1% vs 30%,  $p < 0.001$ ). Similarly, there was no association between this biomarker and CUD severity. Finally, for article 3, an online survey was conducted among people who were in isolation due to the COVID-19 pandemic. The association between alcohol use, and the perception of changes in its consumption, with the demographic profile or the presence of anxious and depressive symptoms was evaluated. In this study, we found that 68.5% of the sample consumed alcohol, among which 22.7% had increased its consumption. Alcohol use was associated with anxiety (OR = 1.40, 95% CI 1.06 - 1.85,  $p < 0.01$ ) and the association of anxious and depressive symptoms (OR = 1.38, 95% CI 1.02 - 1.87,  $p = 0.033$ ). In conclusion, the presence of trauma, and not CUD, was associated with

shorter telomeres. However, the high prevalence of trauma in this population is worrisome because of its association with premature aging. There are few studies evaluating the association of cytokines with the severity of AUD and it has not yet been possible to identify an immunological profile in this population. Finally, the association of alcohol consumption with psychiatric symptoms can have long-term effects and must be carefully monitored.

**Keywords:** Alcohol. Cocaine. Telomere. Inflammation. Pandemic

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Neurobiologia do transtorno por uso de substância (TUS).....	20
Figura 2 - Biomarcadores conforme a progressão para TUS .....	21
Figura 3 - Senescência celular .....	23
Figura 4 - Marcos de envelhecimento .....	24
Figura 5 - Fatores de encurtamento e repatção de telômeros.....	28
Figura 6 - Marcos de envelhecimento cerebral .....	31
Figura 7 - Envelhecimento precoce no transtorno por uso de substâncias .....	33
Figura 8 - Associação entre estressores e envelhecimento saudável ou acelerado .	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medidas de envelhecimento biológico .....	25
Tabela 2 - Algumas manifestações das síndromes teloméricas que coincidem com o fenótipo de doenças relacionadas à idade .....	29
Tabela 3 - Estudos sobre tamanho de telômeros em usuários de álcool .....	34
Tabela 4 - Estudos sobre tamanho de telômeros em usuários de cocaína/crack.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AVC – acidente vascular cerebral
- BDNF – do inglês - brain-derived neurotrophic fator
- CAT – catalase
- CDT – carboidrato deficiente de transferrina
- COF – córtex órbito-frontal medial
- CPF – córtex pré-frontal
- CPFdl – córtex pré-frontal dorsolateral
- CS – controles saudáveis
- DA – dopamina
- DALYS – disability-adjusted life years
- DNA – ácido desoxirribonucleico
- EO – estresse oxidativo
- GABA – ácido gama-aminobutírico
- GCA – girus cingulado anterior
- GGT – gama glutamil transferase
- IFN-gama – interferon gama
- IL – interleucina
- LTL - tamanhos de telômeros entre as células
- mLTL - média dos telômeros de leucócitos
- NAc – núcleo accumbens
- NGF – *nerve growth factor*
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PBMCs - células mononucleares do sangue periférico
- PCR – polimerase em cadeia
- RNA – ácido ribonucleico
- S – beta-hemoglobina
- SPA – substância psicoativa
- SASP – *senescence-associated secretory phenotype*
- T – leucócito
- TBARS – ácido tiobarbitúrico, do inglês *Thyobarbituric Acid Reactive Species*
- TERC – *telomerase RNA component*
- TEPT – transtorno de estresse pós-traumático

TERT – *telomerase reverse transcriptase*

TL – tamanho de telômero

TNF-alfa – fator alfa de necrose tumoral

TR – RNA telomerase

TUA – transtorno por uso de álcool

TUC – transtorno por uso de cocaína/crack

TUS – transtorno por uso de substância

VCM – volume corpuscular médio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>17</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA .....	17
2.1.1 <b>Álcool</b> .....	<b>17</b>
2.1.2 <b>Cocaína/crack</b> .....	<b>17</b>
2.2 DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DO TUS .....	17
2.3 ENVELHECIMENTO PRECOCE .....	21
2.3.1 <b>Envelhecimento cronológico versus biológico</b> .....	<b>22</b>
2.3.2 <b>Marcadores de envelhecimento biológico</b> .....	<b>24</b>
2.4 FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA ENVELHECIMENTO PRECOCE .....	26
2.4.1 <b>Fatores Biológicos:</b> .....	<b>26</b>
2.4.2 <b>Fatores Ambientais:</b> .....	<b>39</b>
2.4.3 <b>Trauma na infância, transtornos psiquiátricos e telômeros</b> .....	<b>41</b>
2.5 A PANDEMIA DE COVID-19 .....	43
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>46</b>
<b>4 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>47</b>
4.1 ARTIGO 1 .....	47
4.2 ARTIGO 2 .....	47
4.3 ARTIGO 3 .....	47
<b>5 ARTIGO 1</b> .....	<b>48</b>
<b>6 ARTIGO 2</b> .....	<b>49</b>
<b>7 ARTIGO 3</b> .....	<b>50</b>
<b>8 RESULTADOS COMPLEMENTARES</b> .....	<b>51</b>
<b>9 CONCLUSÃO</b> .....	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>56</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>65</b>
COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO .....	67

## 1 INTRODUÇÃO

O consumo de álcool ou drogas contribui de forma expressiva para a carga global de doenças <sup>1</sup>. Dentre os transtornos por uso de substâncias (TUS), os relacionados ao álcool são os mais prevalentes no mundo todo, correspondendo a 100,4 milhões de casos em 2016 <sup>1</sup>. Em relação às drogas ilícitas, são consumidas por 5,5% da população mundial adulta, o que representa 271 milhões de pessoas. Destes, 13%, ou 35 milhões, desenvolvem dependência <sup>2</sup>. Além de gerar graves problemas psicológicos e sociais, os TUS também estão associados a complicações clínicas. De acordo com um estudo epidemiológico realizado pelo Global Burden of Disease, 4,2% e 1,3% dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, (ou DALYS, do inglês disability-adjusted life years) foram atribuídos ao álcool ou drogas ilícitas, respectivamente, como fator de risco <sup>1</sup>.

Esses dados sofrem grandes variações geográficas <sup>1</sup>. No Brasil, o álcool, dentre as substâncias lícitas e a cocaína/crack, dentre as ilícitas, são atualmente as mais associadas a complicações e necessidade de tratamento. Tais demandas geram sobrecarga e aumento dos custos para o sistema de saúde <sup>3</sup>.

Apesar do uso de substâncias psicoativas (SPA) ser relatado há milhares de anos <sup>4</sup>, a busca pela compreensão das bases biológicas dos TUS, as quais podem ampliar as possibilidades preventivas e terapêuticas <sup>5</sup>, ainda é relativamente recente <sup>6</sup>. Enquanto isso, hipóteses morais, religiosas ou estritamente sociais ainda persistem, perpetuando o estigma e prejudicando tanto a avaliação como a assistência aos indivíduos que sofrem com o transtorno <sup>2</sup>.

Nesse sentido, é importante destacar que indivíduos com TUS apresentam risco maior para o desenvolvimento precoce de doenças relacionadas à idade. Câncer e declínio cognitivo, por exemplo, estão comumente associadas ao consumo de SPA, sugerindo que seus usuários possam ter um envelhecimento biológico mais acelerado <sup>7</sup>.

O envelhecimento se caracteriza pelo surgimento de alterações patofisiológicas que comprometem o funcionamento do organismo <sup>8</sup>. É considerado precoce quando a idade biológica ultrapassa a idade cronológica, resultando em um fenótipo que seria esperado para pessoas mais velhas <sup>8</sup>. O encurtamento de telômeros, porção final dos cromossomos responsável pela estabilidade do DNA, é um dos principais marcadores

desse processo <sup>8,9</sup>. Indivíduos com telômeros mais curtos apresentam maior morbimortalidade quando comparados a indivíduos com telômeros mais longos de mesma idade <sup>9</sup>.

As alterações envolvidas no envelhecimento biológico acelerado também podem estar associadas ao desenvolvimento, gravidade e resposta ao tratamento do TUS. Até o momento, alterações da resposta ao estresse, fatores neurotróficos, inflamatórios e de estresse oxidativo, todos componentes do envelhecimento, foram associados à maior gravidade de sintomas e ao curso do uso de SPA <sup>10-13</sup>. Entretanto, os fatores associados à morbimortalidade precoce entre usuários de SPA ainda não estão bem esclarecidos.

Indivíduos com TUS apresentam considerável heterogeneidade de apresentações clínicas, curso e resposta ao tratamento. Tais variações podem ocorrer em razão das diferentes características farmacológicas de cada SPA, mas também por diferenças ambientais (exposição a trauma na infância, por exemplo) e biológicas <sup>14</sup>. Dessa forma, assim como em outros transtornos psiquiátricos <sup>15,16</sup>, é possível que diferentes biomarcadores estejam associados a diferentes características do TUS.

Por fim, os problemas relacionados ao uso de substâncias são influenciados por características individuais, mas também sociais. A epidemia de COVID-19 gerou uma crise global que interferiu no estilo de vida da população, sua saúde mental e financeira <sup>17,18</sup>. Com isso, veio também a oportunidade de estudar o impacto e as relações entre essas características e o consumo de álcool.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 EPIDEMIOLOGIA**

#### **2.1.1 Álcool**

O consumo de álcool é responsável por 5,1% da carga global de doenças e lesões (DALYS) <sup>19</sup>. No Brasil, cerca de 50% da população ingere bebidas alcoólicas e destes, 17% apresenta algum transtorno por uso de álcool <sup>20</sup>. A idade média de primeiro consumo é de 12,5 anos no Brasil, sendo que 11,7% dos adolescentes faz uso frequente de bebidas alcoólicas e 6,7%, uso pesado <sup>21</sup>. A iniciação precoce tem sido associada a maior risco de desenvolver transtorno por uso de álcool ou outras substâncias <sup>22</sup>.

#### **2.1.2 Cocaína/crack**

Dentre as SPA ilícitas, a cocaína inalada é a segunda droga mais utilizada no Brasil. Dentre a população adulta, 3,8% referiu uso ao longo da vida e 1,7%, no último ano <sup>23</sup>. O crack, cocaína na forma fumada, teve seu uso na vida relatado por 1,3% dos adultos, sendo 0,7% no último ano <sup>23</sup>. Entre os adolescentes, 2% referiram o uso na vida de cocaína e 0,7%, de crack <sup>24</sup>. O desenvolvimento de dependência ocorre em 41,4% dos usuários <sup>3</sup>.

### **2.2 DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DO TUS**

O processo entre a experimentação e o desenvolvimento do TUS engloba aspectos psicossociais, ambientais e biológicos que se inter-relacionam para a predisposição, facilitação e manutenção do consumo <sup>14</sup>. Dentre os biológicos, destacamos a genética e epigenética, assim como a presença de comorbidade psiquiátrica ou traços de personalidade que envolvam maior impulsividade e baixa percepção de risco. Dentre os fatores ambientais e comportamentais, temos os aspectos culturais, história de trauma na infância e estilo parental <sup>14</sup>. Entretanto, enquanto os aspectos ambientais podem ser acessados através de escalas validadas

ou história clínica, os aspectos biológicos não são tão facilmente observados. Em razão da interação entre esses fatores de risco, influenciar quem vai ou não evoluir da experimentação para o TUS, a identificação de biomarcadores que possam auxiliar no diagnóstico ou intervenção precoce torna-se essencial.

Nesse sentido, alguns modelos têm sido propostos. De acordo com Koob e Volkow (2010), as alterações neurobiológicas do TUS se desenvolvem em três estágios: intoxicação / *binge* (incentivo ao uso de substâncias impulsionado por reforço positivo, isto é, prazer); afeto negativo / síndrome de abstinência (déficits no sistema de recompensa e aumento do estresse, que leva a uso de drogas para aliviar afetos negativos e outros sintomas de desconforto); e, preocupação / antecipação (déficit na função executiva geralmente levando a comportamento impulsivo)<sup>6</sup>. Cada estágio envolve diferentes regiões do cérebro e diferentes respostas neuroimunoendócrinas (Figura 1), para as quais um ou mais biomarcadores podem se alterar e formar uma assinatura característica que pode ajudar tanto no diagnóstico, como no desenvolvimento de terapias mais efetivas<sup>6,13</sup>.

O modelo de Koob também sugere que possa haver diferenças importantes entre indivíduos e em um mesmo indivíduo com TUS. Em outras palavras, uma pessoa pode ter elevados níveis de um determinado biomarcador durante a síndrome de abstinência aguda, mas não após alguns meses de abstinência da SPA. Como em uma população com TUS podemos encontrar pessoas em ambas essas fases, é importante identificar o momento do último consumo. Da mesma forma, avaliar a gravidade do transtorno e os padrões de consumo da SPA (como consumo excessivo ou não, idade no primeiro uso, anos desde o uso problemático) também são essenciais para a melhor compreensão dos processos biológicos envolvidos na progressão do TUS.

Ao longo do curso de um transtorno podem surgir alterações cerebrais que se traduzem clinicamente através de déficit cognitivo, gravidade dos sintomas e resposta ao tratamento. Esse processo foi denominado neuroprogressão<sup>25</sup> ou apenas progressão, já que mais recentemente se observou que o comprometimento também pode ser sistêmico. A neuroprogressão tem sido descrita para outros transtornos psiquiátricos graves, como esquizofrenia e transtorno bipolar<sup>15,16</sup>, e também tem sido proposta para os TUS<sup>26</sup>. O modelo neurobiológico proposto por Koob e Volkow (2010), apresentado acima, já descreve algumas alterações sugestivas de neurodegeneração<sup>6</sup>.

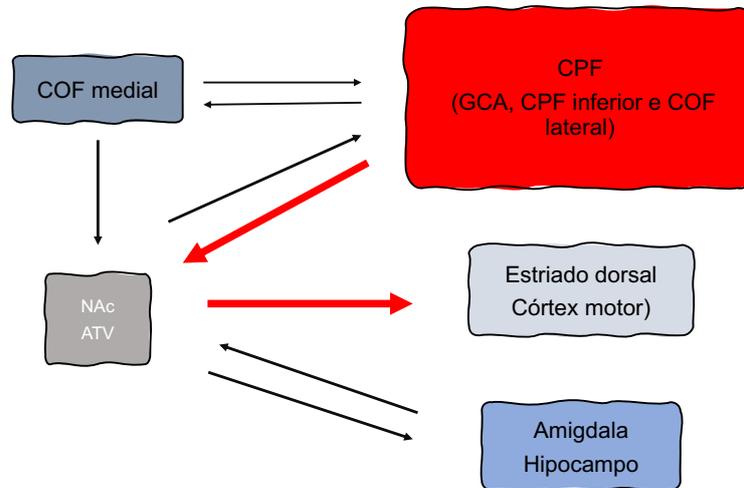
A base neurobiológica da neuroprogressão envolve alterações nos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, redução na expressão de fatores neurotróficos, aumento no estresse oxidativo e resposta imunológica, além da falha em mecanismos compensatórios <sup>25,26</sup>. Para cada uma dessas alterações, diferentes biomarcadores podem ser mensurados periféricamente e apresentam associação com alterações cerebrais, ou seja, déficit cognitivo e atrofia de algumas regiões do cérebro <sup>15,27</sup>.

As alterações clínicas e biológicas vão se tornando mais exacerbadas à medida que o transtorno progride, aumentando a vulnerabilidade ao estresse e o uso ou recaída no uso de substâncias. Este círculo vicioso intensifica ainda mais os mecanismos de neuroprogressão <sup>26</sup>.

Os mecanismos de neuroplasticidade também diminuem com a idade <sup>28</sup>. Níveis reduzidos de neurotrofinas em indivíduos mais velhos podem refletir perda sináptica e se traduzir por menor capacidade de recuperação após eventos estressores, incluindo o consumo de substâncias <sup>28</sup>.

Diante da heterogeneidade entre os usuários de substâncias, é possível que um conjunto de biomarcadores, e não um marcador isoladamente, possa caracterizar o TUS e auxiliar no prognóstico e tratamento. Até o momento, foi possível identificar variações de BDNF (marcador de neuroplasticidade) e TBARS (estresse oxidativo) de acordo com a gravidade do uso de álcool ou crack e conforme os dias de abstinência <sup>10,11,29</sup> (figura 2).

### A – Cérebro sem dependência de drogas



### B – Cérebro com dependência de drogas

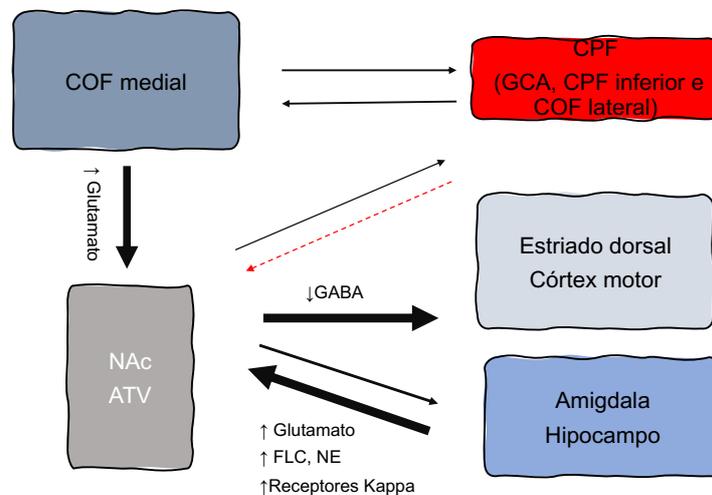


Figura 1 - Neurobiologia do transtorno por uso de substância (TUS)

(A) Controle inibitório mais intenso da função executiva (CPF) sobre o circuito de recompensa (NAc e ATV) e deste sobre o circuito de motivação (estriado dorsal e córtex motor). O sistema de memória e condicionamento (amígdala, COF, hipocampo e estriado dorsal) age tenuamente sobre o sistema de recompensa.

(B) Perda do controle inibitório pelo CPF, aumento da influência do COF medial (saliência da droga) sobre o sistema de recompensa, aumento da memória e condicionamento sobre o sistema de recompensa e deste sobre o circuito de motivação.

CPF, córtex pré-frontal; COF, córtex orbito-frontal; GCA, giro cingulado anterior; NAc, núcleo acumbens; ATV, área tegmentar ventral; FLC, fator liberador de corticotrofina, NE, norepinefrina. Adaptado de Volkow (2010).

Além disso, é importante destacar que as variações e o potencial dependógeno podem ocorrer não apenas com os anos de uso da SPA, mas também conforme o padrão de uso. Mais especificamente, uso agudo ou crônico; em *binge* (consumo de grandes quantidades em curto período de tempo) ou não; se a pessoa está em intoxicação ou síndrome de abstinência; quantidade de eventos de desintoxicação; assim como, se o último uso ocorreu recentemente ou após um tempo prolongado<sup>30-32</sup>. Entretanto, todos esses parâmetros podem variar conforme a SPA e suas definições variam conforme o estudo, dificultando comparações.

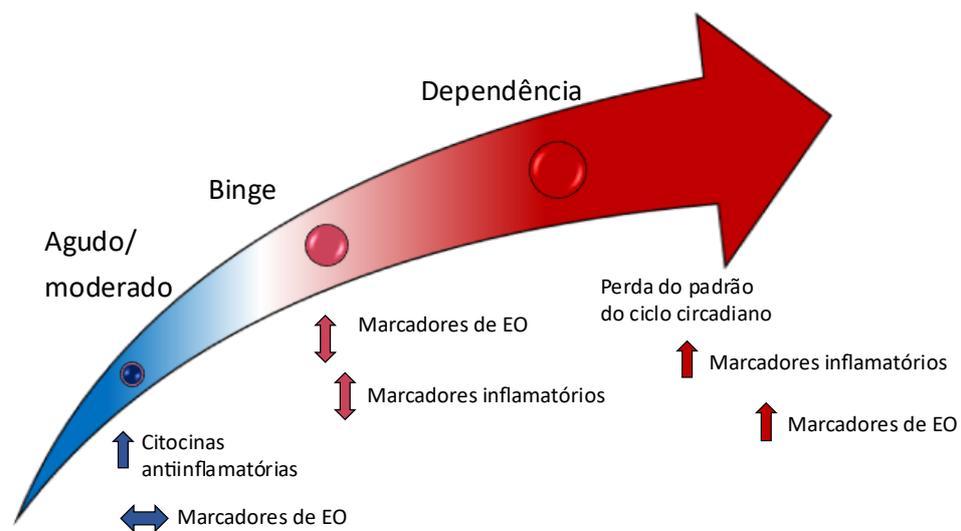


Figura 2 - Biomarcadores conforme a progressão para TUS

EO – estresse oxidativo; BDNF - do inglês - brain-derived neurotrophic fator. ↓ = redução; ↑ = aumento; ↓↑ = aumento transitório; ↔ = inalterado

Fonte: Crews (2017); Milivojevic (2018); Sordi (2020)

### 2.3 ENVELHECIMENTO PRECOCE

Usuários de SPA apresentam indícios de envelhecimento precoce<sup>7,33,34</sup>. As taxas de mortalidade entre estes indivíduos são maiores quando comparados à

população geral e eles apresentam problemas de saúde semelhantes aos encontrados em populações mais idosas, como declínio cognitivo e deficiência imunológica <sup>7,35-38</sup>. No entanto, ainda existem poucos estudos sobre a relação entre TUS e processos ligados ao envelhecimento biológico precoce e se essa associação estaria relacionada à maior gravidade do transtorno.

### **2.3.1 Envelhecimento cronológico versus biológico**

O envelhecimento se caracteriza pela perda progressiva da integridade fisiológica, levando à perda de função de tecidos e órgãos, desenvolvimento de doenças e maior vulnerabilidade para a morte. Essas doenças, conhecidas como doenças relacionadas à idade, incluem o câncer, aterosclerose, demências e diabetes tipo 2, dentre outras <sup>8</sup>.

O envelhecimento cronológico pode ser medido pela passagem dos anos. Já o envelhecimento biológico corresponde a processos fisiológicos no organismo e é considerado um parâmetro mais fidedigno para o risco de doenças e maior mortalidade. O “envelhecimento biológico precoce” ocorre quando o envelhecimento biológico ultrapassa o cronológico <sup>8</sup>.

Além do surgimento de doenças relacionadas à idade, o envelhecimento também possui outros fenótipos mensuráveis (Tabela 1). Alguns autores propõem que o conjunto de marcadores para idade biológica seja melhor preditor de morbimortalidade que avaliações individuais <sup>39,40</sup>.

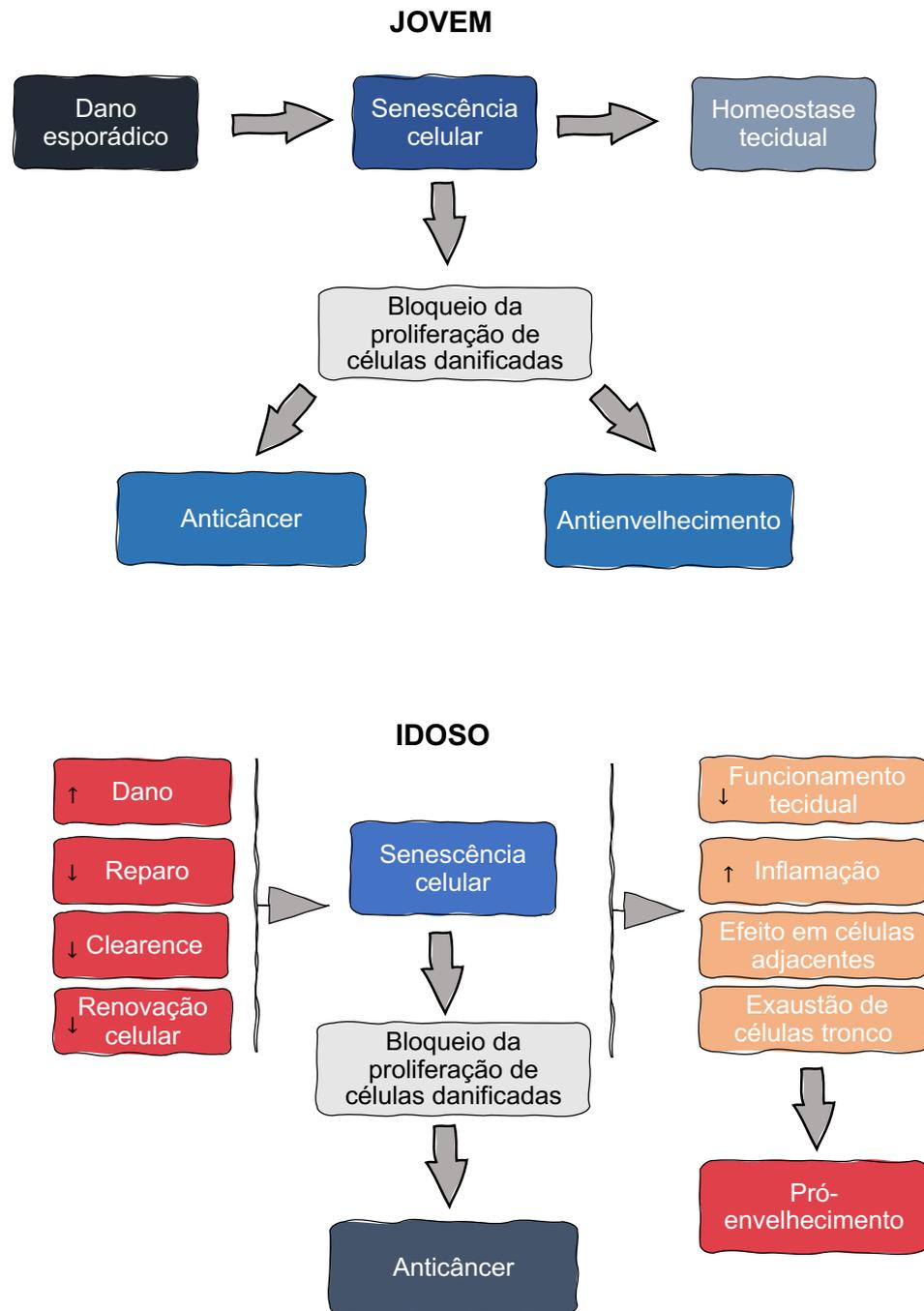


Figura 3 - Senescência celular

Em pessoas mais jovens, a senescência celular previne a proliferação de células danificadas. Nos mais velhos, esse mecanismo fica prejudicado pelo aumento dos danos e deficiência no clearance das células danificadas, resultando em alterações que favorecem o envelhecimento.

Adaptado de López-Otín (2013)

### 2.3.2 Marcadores de envelhecimento biológico

#### a) Envelhecimento celular:

Há múltiplos processos celulares envolvidos no envelhecimento biológico (Figura 4), os quais interagem entre si e se retroalimentam<sup>8</sup>. Dentre estes, destaca-se a medida dos telômeros e o aumento de sinais inflamatórios, objetos de estudo do presente trabalho. O encurtamento telomérico é, por exemplo, responsável pela senescência celular. Este processo se caracteriza por um quadro estável e prolongado de acúmulo de células danificadas e sem capacidade proliferativa, mas que preservam o metabolismo celular, gerando um fenótipo secretor alterado (SASP, do inglês senescence-associated secretory phenotype). O SASP, por sua vez, contribui para o aumento da resposta inflamatória<sup>41</sup>.

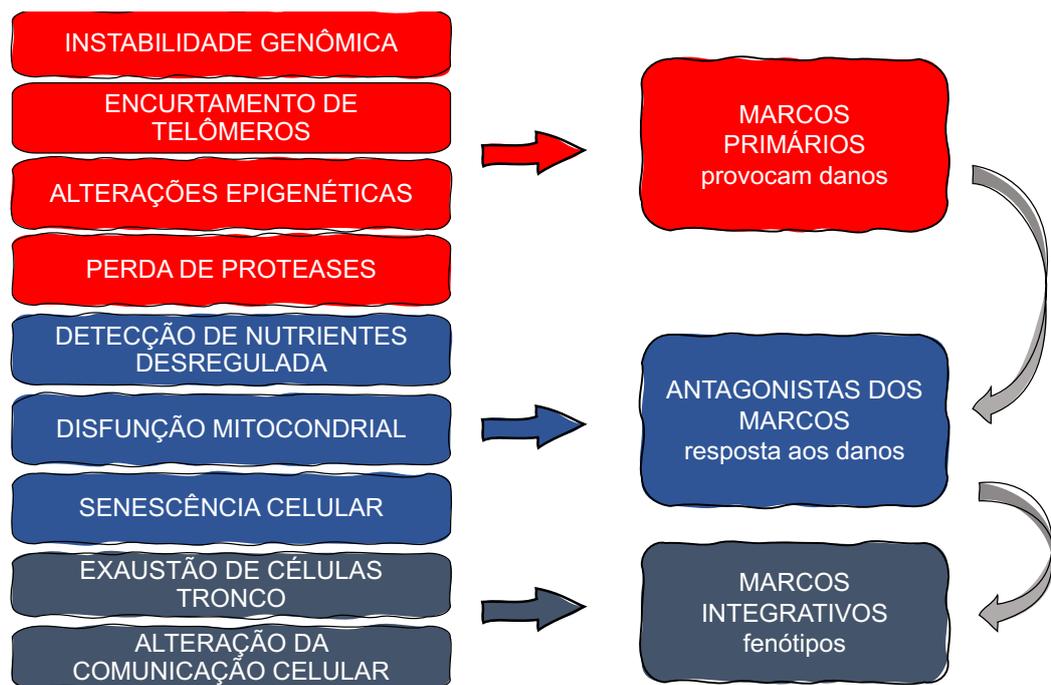


Figura 4 - Marcos de envelhecimento

Marcos de envelhecimento divididos em três grupos. Em vermelho, os as causas primárias do processo de envelhecimento celular. Em azul, as respostas compensatórias desencadeadas pelos hallmarks primários. Inicialmente, têm função reparadora. Porém, se crônicas ou intensas, também se tornam deletérias. Em cinza, os processos gerados pelos dois grupos acima e que originam o fenótipo do envelhecimento ou declínio funcional associado à idade.

Adaptado de López-Otín (2013)

**b) Envelhecimento multissistêmico:**

O processo de envelhecimento envolve um conjunto de alterações (Tabela 1), para as quais biomarcadores ou fenótipos específicos podem surgir. A associação desses marcadores pode gerar uma medida composta e refletir o dano acumulado entre os sistemas de regulação (carga alostática), assim como o ritmo de envelhecimento <sup>8,40,42</sup>.

**c) Velocidade de recuperação:**

Passou a ser estudado mais recentemente, refletindo a resiliência ao estresse e capacidade latente de homeostase de um organismo. Tende a diminuir com a idade, sendo, portanto, um importante marcador de envelhecimento <sup>42</sup>.

Tabela 1 - Medidas de envelhecimento biológico

<b>ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO</b>	<b>COMPONENTES</b>
<b>Envelhecimento Celular</b>	
Tamanho de telômeros	Medida de telômeros dos leucócitos
Idade do DNA	Níveis de metilação do DNA de leucócitos
<b>Idade Fisiológica</b>	Resistência à insulina Diminuição de massa magra Aumento da massa gorda
<b>Função cognitiva</b>	Fluência verbal, habilidade visuoespacial, memória
<b>Índice de Idade Funcional</b>	Sensorial (visão e audição), força de preensão manual, equilíbrio corporal, velocidade da caminhada
<b>Índice de Fragilidade</b>	Vulnerabilidade para desfechos desfavoráveis relacionados à idade, como prejuízo funcional, doenças associadas ao envelhecimento, dentre outros

Adaptado de: Li et al. (2020)

## 2.4 FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA ENVELHECIMENTO PRECOCE

### 2.4.1 Fatores Biológicos:

#### a) Telômeros:

O encurtamento de telômeros tem grande relevância no estudo do envelhecimento e é considerado um dos biomarcadores mais importantes desse processo. Os telômeros são estruturas posicionadas nos extremos do DNA e têm a função de proteger sua integridade. A cada mitose, parte do DNA não pode ser completamente replicada, gerando um encurtamento progressivo dessa região. Esse processo, que ficou conhecido como senescência de replicação ou limite de Hayflick, limita a capacidade proliferativa das células, levando à senescência e apoptose <sup>8,9</sup>.

#### a.1) Medida dos telômeros

Os telômeros medem, em média, 10-15kb no momento do nascimento. Nos primeiros anos de vida, a taxa de redução é mais acelerada (>1kb/ano), reduzindo para 20-60bp/ano durante a vida adulta <sup>41</sup>. O tamanho mínimo para a preservação do DNA é de 3,85kb <sup>9</sup>.

A heritabilidade do tamanho do telômero é de 30 a 80% <sup>9</sup>. Além da genética, os telômeros podem ser transmitidos diretamente através dos gametas e há grande variabilidade entre indivíduos <sup>9,43</sup>.

O ponto de corte para se considerar um encurtamento como patológico pode ser definido pela comparação da população geral com casos de síndrome telomérica herdada, mas não para casos adquiridos <sup>44</sup>. As síndromes teloméricas herdadas são, em geral, autossômicas dominantes e comprometem os sistemas de reparação dos telômeros, gerando um encurtamento precoce e mais acentuado <sup>9,44</sup>. Porém, o encurtamento em casos de alterações adquiridas, ainda que a diferença seja estatisticamente significativa em comparação aos controles saudáveis, não é amplo o suficiente para determinar parâmetros de referência <sup>44</sup>.

Cada cromossomo apresenta 2 pares de telômeros, totalizando 92 unidades por célula e uma mesma célula pode ter tamanhos diferentes de telômeros. Entre tecidos, também há variações conforme a necessidade proliferativa do órgão (Tabela 2). Dessa forma, um mesmo indivíduo pode ter telômeros de tamanhos diferentes num

mesmo período de tempo <sup>9</sup>. Entretanto, a correlação entre encurtamento e idade se mantém estável ao longo da vida <sup>45</sup>. Além disso, as variações são maiores entre indivíduos do que entre células de uma mesma pessoa <sup>45</sup>.

É importante destacar que um único telômero mais curto já pode ser suficiente para a senescência de uma célula <sup>45</sup>. Ademais, os tecidos podem conter graus diferentes de envelhecimento celular e, propõe-se que a percentagem de telômeros mais curtos seja um preditor de expectativa de vida <sup>45</sup>. Assim, novos métodos de medição têm sido estudados, como a avaliação da média dos telômeros de leucócitos (mLTL) e da distribuição dos tamanhos de telômeros entre as células (LTLD) <sup>45</sup>.

No momento, o método mais frequentemente utilizado tem sido o desenvolvido por Cawton (2002). Nele, os telômeros são medidos a partir de leucócitos ou células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), as quais representam as medidas de outras células somáticas. O DNA é extraído dos leucócitos e analisado pela técnica de reação de polimerase em cadeia (PCR). A sequência de uma cadeia do DNA do leucócito (T) é comparada com a cópia de um gene de referência da beta-hemoglobina (S). A partir daí, tem-se o tamanho relativo do telômero que é apresentado através da taxa T/S <sup>46</sup>.

## **a.2) Fatores de reparação**

O encurtamento dos telômeros sofre reparação da enzima telomerase, cujo papel é essencial na estabilidade cromossômica de células altamente proliferativas, como as germinativas ou tumorais <sup>9,41</sup>. Duas unidades essenciais compõem a telomerase: a transcrição reversa da telomerase (TERT) e a RNA telomerase (TR). Através delas, novas repetições de DNA são adicionadas aos telômeros após cada divisão celular. Entretanto, apenas uma parte dos telômeros é alongada o que gera o encurtamento ao longo dos anos <sup>44</sup>. Em células saudáveis, esta enzima tem baixa atividade e o oposto ocorre em resposta aos estressores. Níveis elevados de telomerase já foram encontrados em indivíduos com depressão, o que pode explicar porque estudos prospectivos encontraram uma associação mais fraca entre o transtorno de humor e telômeros mais curtos <sup>47</sup>.

O tamanho também é preservado por proteínas de proteção dos telômeros <sup>9,41</sup>. Alterações nesses sistemas de reparo podem ter origem genética e constituem os mecanismos biológicos de maior vulnerabilidade para o encurtamento telomérico <sup>28,44</sup>.

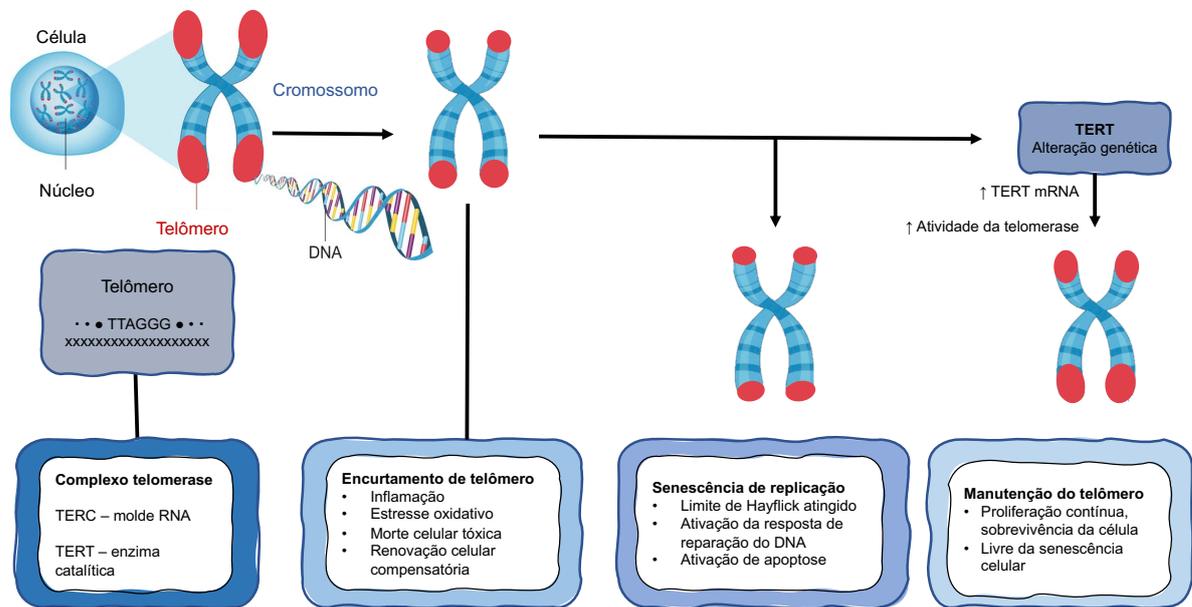


Figura 5 - Fatores de encurtamento e repatração de telômeros

TERT = transcrição reversa da telomerase; TERC = Telomerase RNA component

Adaptado de: Nault et al. (2019)

### a.3) Encurtamento dos telômeros e morbimortalidade

O encurtamento de telômeros tem sido relacionado ao surgimento de várias doenças relacionadas à idade <sup>8,9,44</sup>. Diabetes, hipertensão arterial, câncer, deficiência imunológica e comprometimento cognitivo são alguns exemplos. A comorbidade com uma ou mais dessas doenças, apesar de não relacionadas entre si, ocorre com frequência maior que a esperada para o acaso, sugerindo que os telômeros possam atuar como fator em comum <sup>9</sup>.

Mutações genéticas que provocam encurtamento mais precoce dos telômeros estão associadas às doenças degenerativas e à predisposição ao câncer e sugerem uma relação de causalidade. Cânceres hematológicos, fibrose pulmonar, alterações gastrointestinais, cirrose hepática e transtornos neuropsiquiátricos estão entre os mais relatados <sup>9,44</sup>. Em outros casos, a causalidade depende da interação com outros fatores. Por exemplo, disfunção de telômeros pode gerar o desenvolvimento de enfisema pulmonar, mas apenas se o indivíduo for tabagista <sup>9,44</sup>.

Tabela 2 - Algumas manifestações das síndromes teloméricas que coincidem com o fenótipo de doenças relacionadas à idade

<b>Compartimentos de alta renovação celular</b>	<b>Compartimentos de baixa renovação celular</b>
Cabelos cinzas	Fibrose pulmonar idiopática
Calvície	Enfisema
Sulcos/estrias ungueais	Fibrose ou cirrose hepática
Doenças periodontais	Intolerância à glicose
Trombocitopenia	Deficiência na secreção de insulina
Imunosenescência	Osteoporose
Aumento do risco para câncer	

Adaptado de: Armanios, 2013

Além disso, alguns estudos têm sugerido uma relação entre telômeros mais curtos e diminuição de anos de vida saudável e mortalidade prematura<sup>9,48</sup>. Uma coorte mostrou que o encurtamento ao longo de um período relativamente curto (2,5 anos) esteve associado a maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares nos 12 anos seguintes<sup>48</sup>. Em uma ampla amostra populacional dinamarquesa (n=64.673) indivíduos com telômeros mais curtos tiveram uma chance de mortalidade por todas as causas ou por câncer 1,4 vezes maior do que aqueles com telômeros mais longos<sup>49</sup>.

Telômeros curtos também podem ter efeito protetor contra alguns tipos de malignidade, enquanto o oposto pode ocorrer para telômeros mais longos. Uma meta-análise encontrou telômeros significativamente mais curtos, em comparação a controles saudáveis, para cânceres gastrointestinais e de cabeça e pescoço, mas não em outros tipos de câncer. Aqueles com câncer de pulmão, porém, tiveram telômeros significativamente maiores em relação aos controles saudáveis em estudos prospectivos, mas não em estudos transversais<sup>50</sup>. Portanto, a associação do tamanho dos telômeros ao risco de câncer depende de aspectos histopatológicos do mesmo<sup>9</sup>. Mais especificamente, telômeros mais curtos podem favorecer malignidades decorrentes de instabilidade cromossômica, enquanto telômeros mais longos seriam um fator de proteção. Da mesma forma, telômeros mais alongados favoreceriam malignidades de origem mais proliferativa, contra as quais telômeros encurtados protegeriam<sup>9,50</sup>.

#### **a.4) Fatores de variabilidade**

A idade cronológica é responsável por apenas 10% da variação dos telômeros. A outra parte é determinada por fatores ambientais e de estilo de vida, assim como da interação entre fatores genéticos e ambientais <sup>9</sup>.

Um grande estudo epidemiológico, com mais de 100 mil indivíduos, encontrou variações de tamanho conforme o sexo e idade. Homens e mulheres têm medidas semelhantes até os 50 anos, quando os telômeros delas passam a ser significativamente maiores que os deles <sup>43</sup>. A partir dessa idade, a diminuição do tamanho dos telômeros continua a ocorrer apenas entre os homens. Em ambos os sexos, observou-se que as medidas em indivíduos com 80 a 90 anos são significativamente maiores que daqueles abaixo dessa faixa etária <sup>43</sup>. É provável que essa reversão da curva ocorra porque aqueles que ultrapassaram os 80 anos, faixa etária de elevada mortalidade, já apresentavam telômeros maiores (seleção de sobreviventes). Também é possível que seja uma coorte menos exposta a fatores de risco para encurtamento de telômeros em comparação às gerações mais novas <sup>43,51</sup>.

O encurtamento de telômeros sofre influência de processos inflamatórios, estresse oxidativo e exposição crônica a hormônios de estresse. Esses fatores seriam os responsáveis pelo dano em células que não passam por replicação, como os neurônios. Fatores ambientais também têm sido associados, como trauma na infância, tabagismo, sono inadequado, sedentarismo, alimentação, baixa condição sócio-econômica e baixa escolaridade <sup>9,52</sup>.

Diante da exposição a alguns desses fatores de encurtamento, os telômeros também podem sofrer ações reparadoras. Algumas medicações psiquiátricas, como lítio, antipsicóticos de segunda geração e inibidores seletivos da receptação de serotonina já foram implicadas nessa função. A prática de exercício físico, dieta adequada e meditação também teriam potencial reparador <sup>53-56</sup>.

Portanto, o tamanho dos telômeros sofre modificações constantes e depende do equilíbrio entre fatores de encurtamento e reparação. Tal dinamicidade pode explicar a heterogeneidade de achados, visto que, nem todos os estudos conseguiram replicar a associação de telômeros mais curtos com doenças relacionadas à idade. Nesse sentido, destaca-se que a observação do efeito de determinado fator pode depender do intervalo de tempo entre o evento e a medição do telômero <sup>47</sup>. Outro desafio para a avaliação da idade biológica seria a variação de tamanho entre

diferentes tecidos. Estudos em animais demonstraram que o encurtamento de telômeros em apenas parte das células já foi suficiente para desencadear o processo de envelhecimento, sugerindo que a idade seria determinada pelo telômero mais curto, ao invés da média de tamanhos daquele organismo <sup>41</sup>.

### a.5) Telômeros e o cérebro

Estudos de neuroimagem vem demonstrando a associação entre encurtamento de telômeros, medido periféricamente, e o envelhecimento cerebral <sup>57,58</sup>. Ainda assim, o seu papel como biomarcador de transtornos mentais ainda não está bem esclarecido <sup>28</sup> (figura 5). Devido aos neurônios serem células pós-mitóticas, seus telômeros não diminuem naturalmente, mas podem ser encurtados diante de estresse oxidativo e inflamação crônica <sup>28,41</sup>. O encurtamento dos telômeros também pode ocorrer durante o processo de diferenciação de células-tronco, tornando os neurônios recém formados mais vulneráveis à apoptose <sup>28</sup>.

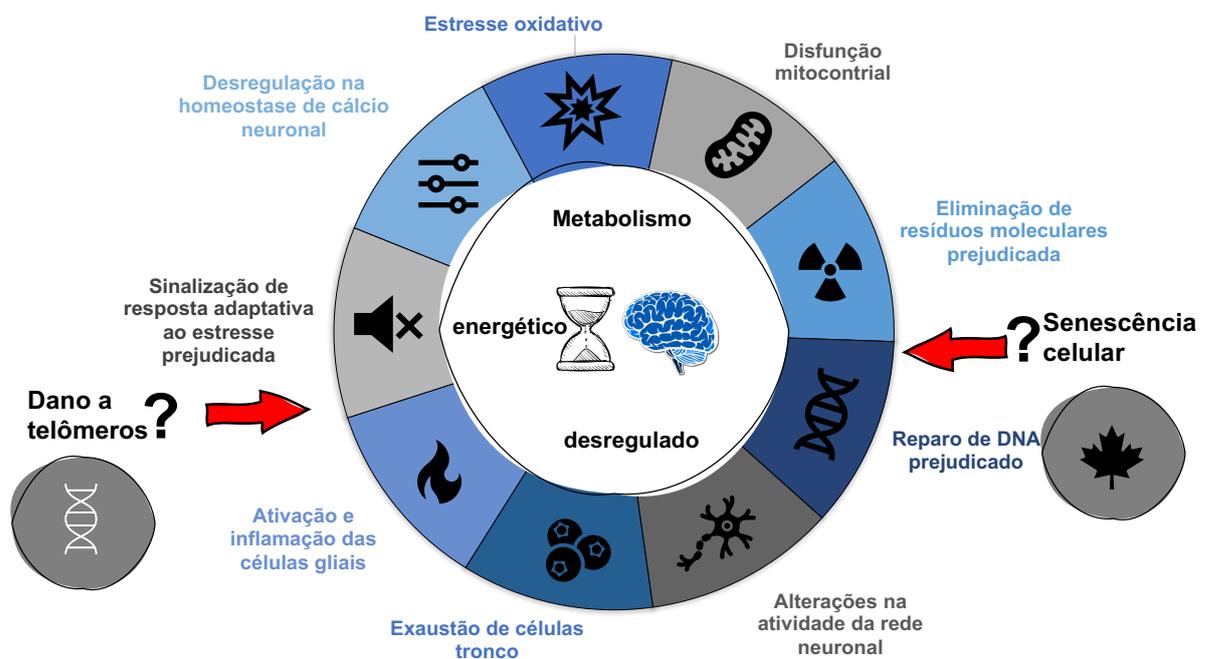


Figura 6 - Marcos de envelhecimento cerebral

Adaptado de Mattson e Arumugam (2018)

### **a.6) Telômeros e transtornos psiquiátricos**

Nos últimos anos, as evidências a respeito da relação entre transtornos psiquiátricos e envelhecimento precoce têm aumentado<sup>56,59-62</sup>. Existe uma associação entre transtornos de humor, ansiedade, esquizofrenia e estresse pós-traumático e algumas doenças relacionadas à idade, como diabetes tipo 2, obesidade, doenças cardíco-vasculares, osteoporose, demência e acidente vascular cerebral. Além disso, apresentam risco aumentado para mortalidade precoce por causas naturais.

Indivíduos com transtornos mentais graves apresentam comportamentos que são fatores de risco para complicações clínicas, como maior prevalência de tabagismo, sedentarismo e má alimentação. Entretanto, a associação com elevada morbimortalidade se mantém mesmo após controlar para estes fatores<sup>56</sup>. Alterações biológicas responsáveis pelo envelhecimento celular também ocorrem com frequência em diferentes transtornos psiquiátricos<sup>56</sup>. Essas incluem o aumento no estresse oxidativo e processos inflamatórios, excesso de mitoses em células do sistema imune, diminuição de fator de crescimento cerebral (BDNF) e desequilíbrio metabólico<sup>56,59</sup>.

Uma meta-análise encontrou telômeros significativamente mais curtos naqueles com transtorno mental em comparação aos controles saudáveis, com tamanho de efeito médio. Porém, após avaliar os transtornos psiquiátricos separadamente, este efeito se manteve apenas para depressão maior, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtornos ansiosos e não mais para psicoses e transtorno bipolar<sup>61</sup>.

Estudos longitudinais, entretanto, têm encontrado resultados conflitantes. Uma coorte avaliou a medida de telômeros entre pessoas com ou sem depressão maior e, no primeiro momento, não obteve diferença significativa entre os grupos. Porém, 2 anos depois, o grupo com depressão teve redução relativamente maior dos telômeros em comparação aos controles, mesmo após controlar para fatores de confusão<sup>63</sup>. O oposto foi identificado no estudo de Verhoven (2018), que encontrou diferenças significativas entre os grupos na primeira avaliação, porém, sem mudanças naqueles com depressão após 10 anos<sup>64</sup>.

Em relação aos TUS, uma meta-análise recente demonstrou encurtamento de telômeros significativamente mais acentuado em usuários de drogas ou álcool em comparação a controles saudáveis<sup>34</sup>. Até o momento, a maioria dos estudos avaliou álcool ou cocaína<sup>65-69</sup> e, alguns, avaliaram múltiplas substâncias<sup>33,70</sup>.

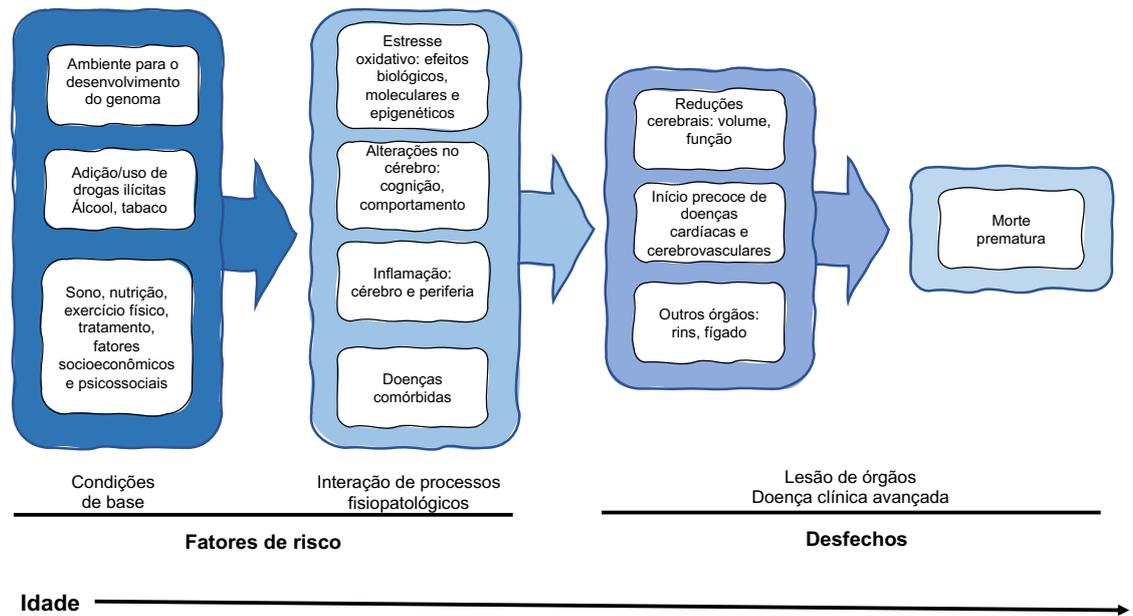


Figura 7 - Envelhecimento precoce no transtorno por uso de substâncias

Adaptado de Bachi et al. (2017)

Yang e colaboradores encontraram telômeros mais curtos em usuários de substâncias em comparação a indivíduos saudáveis. Esse achado ocorreu para drogas depressoras do sistema nervoso central, mas não para as estimulantes. Outros fatores relacionados à gravidade da dependência, como intensidade de consumo, não tiveram resultados significativos. Curiosamente, houve uma relação inversa entre tamanho do telômero e intervalo de tempo para recaída <sup>71</sup>.

Em relação ao álcool, os estudos realizados até o momento identificaram encurtamento dos telômeros <sup>66,67,69,72</sup>. Porém, algumas questões metodológicas dificultam a interpretação e comparação dos dados. Mais especificamente, houve variação nos parâmetros de avaliação do consumo de álcool e controle para fatores de confusão (tabela 3)

Os dados sobre a associação da gravidade do TUA e o tamanho dos telômeros também continuam inconclusivos. Um estudo encontrou uma relação entre a dose da substância e o encurtamento de telômeros. Entretanto, um estudo mais recente com amostra populacional não conseguiu associar o tamanho dos telômeros à gravidade do consumo de álcool <sup>66</sup>.

Tabela 3 - Estudos sobre tamanho de telômeros em usuários de álcool

ESTUDO	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO	CRITÉRIO DE USO DE ÁLCOOL	PRINCIPAIS ACHADOS	LIMITAÇÕES
<b>Pavanello et al., 2011</b>	TUA infratores de trânsito (N=200) vs CS (N=257), todos homens Seguimento feito com parâmetros laboratoriais (GGT, VCM, CDT)	TUA Uso pesado: >40g/dia	TL mais curto no TUA que CS (p<0.0001) Sem associação com drinks/dia em alcoolistas	Não usou escala diagnóstica Não pareou para idade Sem diferença significativa de GGT entre os grupos
<b>Aida et al., 2011</b>	TUA (N=26) vs CS (N=24) TL medido em biópsias do esôfago	TUA	TL mais curto em TUA que CS (p<0.002)	Não usou escala diagnóstica
<b>Stradberg et al., 2017</b>	Coorte populacional com 449 homens Usou ponto de corte para classificar TL como curtos	5 grupos: 0g/dia 14 g/dia 14-28g/dia 28-70g/dia >70g/dia	TL mais curtos a partir de 14g/dia (1 dose de álcool) em comparação aos abstêmios. Maior proporção de TL curto no grupo que consumia >70g/dia Diferenças significativas apenas quanto ao consumo no <i>baseline</i> , mas não ao final do estudo (46 vs 75 anos)	Avalia padrões de consumo, não TUA Auto relato Apenas 15 indivíduos no grupo >70g/dia ao final do estudo Consumo de álcool medido longitudinalmente, mas o TL apenas ao final do estudo
<b>Wang et al., 2017</b>	Estudo populacional com 897 usuários e 906 abstêmios de ambos os sexos	Consumo de álcool no último ano: 1-5g/dia 6-15g/dia 16-30g/dia >30g/dia	TL mais curto naqueles com consumo >30g/dia em comparação aos abstêmios, mas apenas nos mais velhos (>65 anos)	Avalia padrões de consumo, não TUA Auto relato

<b>Dixit et al., 2019</b>	Coorte com 627 usuários e 321 abstêmios + estudo transversal com 790 usuários e 883 abstêmios; ambos os sexos; amostra ambulatorial	Quantidade de doses por semana Beber em <i>binge</i> ou não “Beber ideal”: 1-2 doses/dia ou 1-7 doses/semana para mulheres e 1-14 para homens	Sem diferença entre os grupos no <i>baseline</i> ( $p=0.091$ ; $p=0.239$ ) ou 5 anos depois ( $p=0.614$ ) Sem diferença na redução dos TL após 5 anos ( $p=0.065$ ) Sem correlação com doses semanais para tamanho do TL no <i>baseline</i> ou redução após 5 anos TL mais curto associado à 14 doses/semana versus nenhuma ( $p=0.046$ ) TL mais curto associado ao beber em <i>binge</i> ( $p<0.01$ ) Sem associação de “beber ideal” com TL mais longo ( $p=0.37$ ; $p=0.14$ ) Sem associação com tipo de bebida	Avalia padrões de consumo, não TUA Consumo de álcool não foi medido longitudinalmente Idade média > 65 anos (pode ter se limitado aos sobreviventes) Parte da amostra com doenças cardiovasculares
<b>Carvalho et al., 2019</b>	260 TUA versus 449 CS; ambos os sexos Parâmetros de gravidade: anos de beber pesado, anos de uso e doses/semana Trauma na infância	TUA	TL mais curto em TUA que em controles ( $p<0.05$ ) Associação de TL mais curto com impulsividade Sem correlação do TL com gravidade do TUA ou scores de trauma na infância Associação com parâmetro cognitivo	Poucos controles com trauma

			e motor de impulsividade Sem associação com QI	
<b>Yamaki, 2019</b>	TUA (N= 134; 48 com câncer) versus CS (N=121); todos homens	TUA	TL mais curto em TUA que CS (p<0.0001) Tendência a TL mais curto naqueles que iniciaram consumo de álcool <20 anos de idade (p=0.060) Deficiência de tiamina associada a TL mais curto entre alcoolistas (p=0.018) Sem diferença de TL entre TUA com ou sem câncer (p=0.598) Sem associação com história de convulsão (p=0.147) ou <i>delirium tremens</i> (p=0.058)	Não usou escala diagnóstica

Legenda: CS = controles saudáveis; CDT= carboidrato deficiente de transferrina; GGT= gama-glutamil transferase; TL = telômero; TUA = transtorno por uso de álcool; VCM= volume corpuscular médio

Entre usuários de crack do sexo feminino também foram encontrados telômeros mais curtos em comparação às mulheres não usuárias. A diferença foi ainda maior para aquelas com história de trauma na infância, porém, não houve correlação com a gravidade do transtorno por uso de crack, assim como com comorbidade com depressão <sup>65</sup> (tabela 4).

Tabela 4 - Estudos sobre tamanho de telômeros em usuários de cocaína/crack

ESTUDO	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO	CRITÉRIO DE USO DE COCAÍNA/CRACK	PRINCIPAIS ACHADOS	LIMITAÇÕES
--------	--------------------------	----------------------------------	--------------------	------------

<b>Levandowski et al., 2016</b>	Caso-controle TUC com (N=93) e sem (N=34) trauma vs CS idosas sem trauma (N=49)	TUC	TL sign mais curto em TUC que em CS Diferença ainda maior com TUC associado ao trauma	Não avaliou correlação com gravidade do TUC nem idade
<b>Tannous et al., 2019</b>	Caso-controle TUC/TUA (N=24) vs CS (N=25)	TUC associado ao TUA	Sem diferenças de TL entre grupos Também avaliou: volume de massa branca e viés de atenção e impulsividade	Amostra pequena Não correlacionou com gravidade ou idade

Legenda: CS = controles saudáveis; TUC = transtorno por uso de cocaína; TL = telômero; TUA = transtorno por uso de álcool

Ainda não foi possível determinar se o encurtamento do telômero estaria associado à gravidade dos sintomas dos transtornos por uso de substâncias ou sua cronicidade <sup>65,66,71</sup>. Alguns estudos sobre depressão têm sugerido uma relação dose-resposta <sup>56</sup>. No entanto, ao se analisar o conjunto de estudos sobre depressão e sobre outros transtornos, os resultados ainda são mistos <sup>56,61</sup>.

## **b) Inflamação:**

O cérebro do idoso apresenta aumento da transmissão de sinais inflamatórios que atuam tanto como causa (por exemplo, de atividade aberrante dos sistemas neuronais), como consequência (como do estresse oxidativo) de outras alterações biológicas da idade. Em decorrência do processo de senescência celular (SASP), as células da glia têm maior liberação de citocinas, dentre as quais a interleucina 1 (IL-1) e 6 (IL-6), assim como o fator alfa de necrose tumoral (TNF). Quando transitórias, tais alterações têm potencial reparador e auxiliar na neuroplasticidade. Entretanto, quando são crônicas, levam à degeneração sináptica e comprometimento funcional. Também é importante ressaltar que os níveis de fatores pró-inflamatórios do envelhecimento são menores do que aqueles observados em infecções agudas, caracterizando um estado inflamatório crônico de baixa intensidade <sup>28,41</sup>.

Vários estudos transversais encontraram uma associação entre níveis elevados de proteína C reativa, IL-6 e TNF-alfa e telômeros mais curtos <sup>59</sup>. Porém, estudos longitudinais têm apresentado resultados mais conflitantes. Em um estudo, o aumento de marcadores inflamatórios esteve associado a encurtamento de telômeros 15 meses depois. Outra coorte mais longa, de até 13 anos de seguimento, não encontrou essa associação <sup>59</sup>.

### **b.1) Inflamação e transtornos psiquiátricos**

A associação entre maior atividade inflamatória e transtornos mentais tem sido demonstrada através de meta-análises para depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia e TEPT <sup>73-77</sup>. Até o momento, os marcadores mais estudados são a interleucina-1 beta (IL-1beta), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e o fator alfa de necrose tumoral (TNF-alfa), dentre outros. A IL-6 e TNF-alfa estão associados à redução da neurogênese na região do hipocampo, podendo levar a déficits cognitivos, assim como sintomas afetivos <sup>59,78</sup>.

A IL-6 encontra-se elevada em indivíduos com depressão maior, esquizofrenia e TEPT, enquanto o TNF-alfa está elevado na esquizofrenia, no transtorno bipolar e na depressão maior <sup>73-76</sup>. Variações em cada transtorno também têm sido identificadas. No transtorno bipolar, cada fase de humor apresenta um padrão inflamatório diferente <sup>79</sup>. Além disso, há variações conforme os anos de transtorno. Inicialmente, ocorre o aumento de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e pró-inflamatórias (IL-6 e TNF-alfa). Já nos estágios mais avançados, predomina a resposta pró-inflamatória <sup>15</sup>.

Na esquizofrenia, os marcadores inflamatórios se elevam na fase aguda de sintomas psicóticos e retornam ao normal após o tratamento com antipsicóticos <sup>77</sup>. Similarmente, o tratamento antidepressivo reduziu os níveis de IL-6, IL-10 e TNF-alfa em indivíduos com depressão maior <sup>59</sup>.

Em relação ao consumo de álcool, estudos pré-clínicos identificaram diferentes respostas imunológicas. Mais especificamente, o consumo agudo está associado a um padrão anti-inflamatório, enquanto o uso crônico se associa a um padrão pró-inflamatório <sup>32,78</sup>. Talvez em razão dessa complexidade, estudos sobre marcadores inflamatórios no TUA mostraram resultados contraditórios, com alguns mostrando aumento, outros, diminuição ou nenhuma diferença entre casos e controles saudáveis <sup>78,80-82</sup>.

Estudos em usuários de cocaína ou crack também encontraram alterações na resposta inflamatória <sup>29,83</sup>. Indivíduos com transtorno por uso de cocaína (TUC) apresentaram aumento de TNF-alfa quando submetidos a um estímulo estressor, enquanto o mesmo não ocorreu entre os controles. Além disso, os níveis basais da interleucina anti-inflamatória IL-10 encontraram-se mais baixos <sup>83</sup>. Outro estudo encontrou maiores níveis de IL-1beta, IL-10 e TNF-alfa em usuários de crack em comparação a controles saudáveis <sup>29</sup>. Esse efeito não foi mediado por comorbidades clínicas ou psiquiátricas, assim como o uso pesado de crack ou ausência de períodos de abstinência. Não houve diferença para IL-6. Níveis mais altos de IL-8 foram encontrados naqueles com comorbidade por uso de outras substâncias, enquanto o aumento de IL-12p70 foi associado ao uso diário de crack <sup>29</sup>.

Um estudo longitudinal que acompanhou usuárias de crack, entre o primeiro e vigésimo primeiro dia de desintoxicação hospitalar, observou variações no padrão inflamatório ao longo desse período. Em comparação aos controles saudáveis, no início da internação as usuárias apresentaram níveis mais baixos de IL-2, interferon-gama (IFN-gama), TNF-alfa e IL-17A, enquanto IL-10, IL-4 e IL-6 estavam elevados. Ao final da desintoxicação, os níveis se aproximaram dos valores de referência, exceto nos casos associados à história de trauma na infância, que mantiveram níveis mais altos de IL-4, IL-6 e TNF-alfa. Esses dados sugerem que o TUC pode causar um desequilíbrio na resposta inflamatória, a qual se recupera apenas parcialmente após a desintoxicação <sup>65</sup>. Por fim, mais recentemente dois estudos encontraram um padrão diferente de marcadores inflamatórios também entre pessoas com TUC, com ou sem depressão comórbida <sup>84,85</sup>.

## **2.4.2 Fatores Ambientais:**

### **a) Estressores e envelhecimento**

A reação do nosso organismo a estressores externos é um dos fatores envolvidos no processo de envelhecimento. Seu efeito pode ser deletério ou benéfico dependendo do período em que ocorre, intensidade, cronicidade, forma como é percebido e da disponibilidade de recursos para enfrentá-los <sup>42,47</sup>. Os estressores externos podem ser tanto fisiológicos (cirurgia, extremos de temperaturas) como psicológicos (luto, separação).

A reação a um estresse agudo pode permitir a melhora das respostas de enfrentamento do organismo a novos estressores. A essa plasticidade biológica bem adaptativa chamamos de **hormesis**, a qual tem, à medida que se acumula ao longo da vida, a capacidade de desacelerar o processo de envelhecimento <sup>42</sup>. Em outras palavras, a hormesis seria a resiliência ao estresse. Exemplos de estressores positivos são o exercício físico, aprender uma nova língua, ou outros desafios capazes de gerar aprendizagem e sentido na vida.

Entretanto, se o estressor for crônico ou repetitivo, pode haver um esgotamento dessas capacidades de adaptação e um aumento da carga alostática. A esses estressores chamamos de **estresse tóxico** <sup>42</sup>. De fato, muitos biomarcadores de carga alostática são também marcadores de envelhecimento, reforçando a importância do estresse no processo de senilidade.

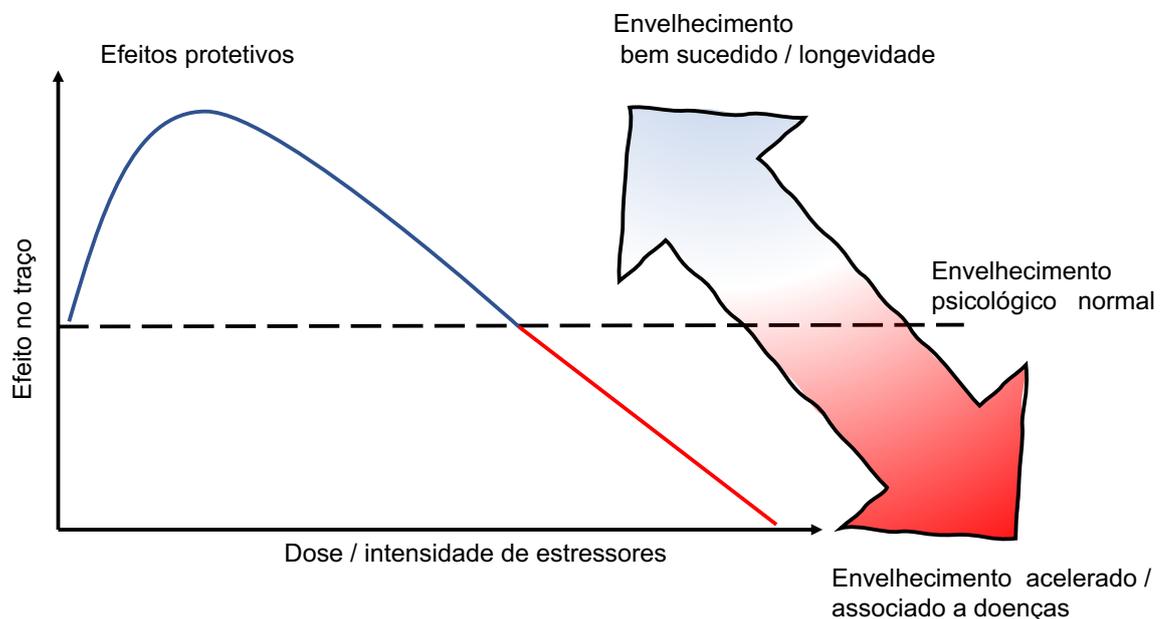


Figura 8 - Associação entre estressores e envelhecimento saudável ou acelerado

Adaptado de Franceschi et al. (2018)

O período de vida em que o estressor surge também pode determinar a resposta do organismo. Perda de um dos pais pode ter um efeito tóxico se ocorrer

durante a infância, mas pode não ter, se ocorrer na vida adulta. Acontecendo durante a gestação, há a possibilidade de efeito transgeracional do estresse sobre os mecanismos de regulação celular do envelhecimento, como o tamanho de telômeros ou epigenética<sup>42</sup>.

Por fim, a forma como o estresse é percebido pelo indivíduo também vai determinar se a resposta será tóxica ou resiliente, independente de ele ser agudo ou crônico. Cultura, personalidade e contexto podem interferir nessa interpretação<sup>42</sup>.

Outro fator importante na proteção contra o envelhecimento precoce é a capacidade de reserva, a qual se caracteriza por recursos sociais, psicológicos e fisiológicos capazes de aumentar a resiliência ao estresse. Dentre eles, podemos citar as altas habilidades cognitivas, bom condicionamento físico, o otimismo e o apoio social<sup>42</sup>.

#### **b) Alterações metabólicas e envelhecimento**

Doenças metabólicas, como diabetes, resistência à insulina e obesidade podem acelerar o envelhecimento através dos mecanismos de envelhecimento biológico. Balanço calórico positivo e sedentarismo, quando crônicos, intensificam processos inflamatórios mediados pela microglia e geram perda de sinapses na região do hipocampo, importante para a memória. A obesidade prejudica a neurogênese e o metabolismo de oxigênio na região pré-frontal, levando à déficit na função executiva, atenção e memória. Clinicamente, tais alterações se refletem em maior risco para comprometimento cognitivo, demências, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral (AVC) <sup>28</sup>.

Exercício físico e restrição calórica agem na direção contrária e retardam o envelhecimento através da melhora da neuroplasticidade e resistência ao estresse. Assim como os estressores positivos descritos para situações traumáticas, os desafios impostos pelo exercício e jejum devem ser intermitentes, pois a regeneração ocorre nos momentos de repouso (descanso, alimentação, sono) <sup>28</sup>.

#### **2.4.3 Trauma na infância, transtornos psiquiátricos e telômeros**

A associação entre trauma na infância e tamanho de telômeros na vida adulta já foi demonstrada em vários estudos. Quanto mais grave o trauma ou quanto maior

o número de exposição a situações traumáticas, maior o efeito sobre o encurtamento dos telômeros. Tal efeito parece decorrer da ativação do eixo hipotálamo-hipófese-adrenal, inflamação crônica, hiperatividade glutamatérgica, deficiência de neurotrofinas e maior estresse oxidativo<sup>9,47</sup>.

Uma meta-análise encontrou telômeros mais curtos naqueles com história de trauma que em controles, com pequeno tamanho de efeito<sup>86</sup>. Dentre os diferentes tipos de trauma estudados, a separação dos pais teve a associação mais forte<sup>86</sup>.

Outra meta-análise, desta vez incluindo diferentes faixas etárias, avaliou a contribuição de vários tipos de adversidade sobre o tamanho dos telômeros. Exposição a poluentes, baixas condições socioeconômicas, baixa escolaridade, dieta pobre em nutrientes e pouco cuidado parental tiveram uma correlação negativa com o tamanho de telômero, com pequeno tamanho de efeito. Além disso, não houve diferença entre indivíduos que sofreram trauma na infância em comparação àqueles que o tiveram na vida adulta<sup>52</sup>.

Muitos desses estudos avaliaram fatores individuais (por exemplo, exposição ao abuso ou negligência) e/ou fatores ambientais (por exemplo, adversidade econômica ou vizinhança violenta). Em ambos os casos se observou o efeito sobre o encurtamento de telômeros<sup>47</sup>. Porém, é comum que um indivíduo seja exposto a mais de um tipo de estressor, sendo difícil separá-los nos estudos<sup>47</sup>.

Em sua meta-análise, Ridout e colaboradores (2018) encontraram telômeros significativamente mais curtos naqueles com trauma na infância do que em controles. Dentre os fatores que interferiram no tamanho de efeito estavam o período da avaliação do biomarcador, idade em que o trauma ocorreu, os critérios para o trauma, comorbidades ou uso de medicação e idade dos participantes. Quanto mais próximo do evento traumático ocorrer a avaliação do tamanho dos telômeros, mais forte é a associação<sup>87</sup>. Porém, o efeito também aumenta com a precocidade da exposição, como em crianças pequenas<sup>47,87</sup>. Os critérios utilizados para avaliação do trauma tiveram maior tamanho de efeito quando foram mais amplos (abuso, negligência ou outros) do que quando foram mais restritos<sup>87</sup>. A presença de comorbidades clínicas ou psiquiátricas, assim como o tratamento medicamentoso, diminuiu o tamanho de efeito. Por fim, as amostras mais jovens tiveram um maior tamanho de efeito<sup>87</sup>.

Estudos longitudinais, porém, têm tido resultados conflitantes. A meta-análise de Ridout e col. não encontrou efeito significativo do trauma nos telômeros<sup>87</sup>. Entretanto, ainda há poucos estudos com este delineamento.

Sofrer adversidades no início da vida também está associado a transtornos psiquiátricos. Até o momento, já foram encontradas associações com transtornos ansiosos, estresse pós-traumático e, principalmente, depressão, enquanto os resultados para os transtornos psicóticos ainda são conflitantes<sup>47,52</sup>. Entretanto, assim como pode ser considerado um fator de confusão importante, é possível que o envelhecimento biológico dependa da interação entre trauma na infância e transtornos mentais. Alguns estudos encontraram menor tamanho de efeito, ou os resultados deixaram de ser estatisticamente significativos, após se controlar para transtornos mentais. A hipótese de que o trauma na infância favoreceria o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos que, por sua vez, agravariam o processo de envelhecimento celular, também vem sendo discutida e avaliada<sup>47</sup>.

Concluindo, a importância do estudo do envelhecimento biológico entre pessoas com TUS compreende dois aspectos. Primeiramente, a avaliação de sua associação com doenças relacionadas à idade e risco maior de mortalidade nos TUS. Atualmente, a maioria daqueles que procura tratamento especializado se encontra em faixas etárias mais jovens<sup>2</sup>, o que pode fazer com que os serviços não estejam adaptados para atender às demandas de um organismo biologicamente mais velho. Dessa forma, a identificação dos processos de envelhecimento associados ao uso de SPA poderia auxiliar no diagnóstico precoce de complicações clínicas, assim como, no desenvolvimento de cuidados mais adequados para essa população.

Por fim, os mecanismos de envelhecimento biológico também estão implicados no processo de neurodegeneração. Portanto, podem estar envolvidos no desenvolvimento, manutenção e gravidade do TUS, bem como na resposta ao tratamento. Porém, ainda há poucos estudos sobre medida de telômero e marcadores inflamatórios em indivíduos com TUS e os dados obtidos até o momento são conflitantes. Tal conhecimento contribuiria para expandir o conhecimento das bases neurobiológicas do transtorno e aperfeiçoar as estratégias preventivas e terapêuticas.

## 2.5 A PANDEMIA DE COVID-19

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou a pandemia de COVID-19<sup>88</sup>. Desde aquele momento, preocupações acerca de seus possíveis efeitos sobre a saúde mental da população começaram a ser levantadas<sup>17,89,90</sup>. Além do medo de contaminação, a necessidade de quarentena, a preocupação

com familiares adoecidos e o luto poderiam desencadear sintomas de ansiedade, depressão e até mesmo estresse pós-traumático. Esses efeitos poderiam ser ainda mais graves em populações vulneráveis, como a de pessoas com TUS <sup>90,91</sup>.

Está bem descrito que os transtornos por uso de substâncias estão frequentemente associados às comorbidades clínicas, psiquiátricas e à vulnerabilidade social, o que aumenta o risco para uma série de desfechos negativos em saúde, incluindo a mortalidade <sup>1</sup>. Investigações recentes têm ponderado que os fatores de risco para contrair e disseminar o vírus, além de evoluir com complicações da COVID-19, são elevados entre usuários de álcool e de crack <sup>92</sup>. Além disso, sabe-se que estes pacientes são sensíveis ao estresse e que os sintomas disfóricos são amplamente associados à fissura e à recaída <sup>6</sup>. Durante a pandemia, isso pode ser intensificado pelo efeito “pandemia de medo”, que aumentou a prevalência de sintomas ansiosos e depressivos na população geral; pelo isolamento e aumento do tempo com a família; pela dificuldade de acesso ao tratamento e pela crise econômica <sup>17,93</sup>.

Da mesma forma, esses efeitos da pandemia podem afetar o consumo de SPA entre pessoas sem TUS <sup>91,94,95</sup>. Em outros períodos históricos de crises globais, observou-se uma mudança no padrão de consumo de álcool, em especial entre as populações mais vulneráveis <sup>91</sup>. A crise econômica de 2008, por exemplo, afetou principalmente indivíduos jovens, com boa escolaridade e de ambos os sexos. Nos anos seguintes, foi constatado que o uso nocivo de álcool permaneceu estável na população como um todo. Porém, essa aparente estabilidade ocorreu às custas da diminuição em determinadas populações (grupos de baixa renda e baixa escolaridade) e aumento em outras (adultos jovens, mulheres e com nível superior completo) <sup>91</sup>. Similarmente, a epidemia de SARS de 2003 foi sucedida pelo aumento da prevalência de TUA entre profissionais de saúde <sup>91</sup>. Estudos de outras epidemias também mostraram um aumento de sintomas depressivos, ansiosos e de estresse pós-traumático entre pessoas que fizeram quarentena<sup>90</sup>. Da mesma forma, durante a pandemia de COVID-19, as medidas de distanciamento social e necessidade de autoisolamento geraram mudanças bruscas de estilo de vida e têm sido associadas à piora da saúde mental da população.

Em conjunto, estes elementos tornam relevante a investigação sobre os efeitos da pandemia entre indivíduos com TUS e sobre mudanças no padrão de consumo de SPA entre a população geral. Porém, até o momento pouco se sabe a respeito dessa

associação na população brasileira. Portanto, desde o início da crise sanitária, o nosso grupo tem destinado parte de seus esforços de pesquisa para este tópico. Por conseguinte, o mesmo também passou a integrar os objetivos da presente tese.

### 3 OBJETIVOS

#### ***Objetivo Geral***

Verificar se pacientes com diagnóstico de transtorno por uso de álcool ou transtorno por uso de cocaína/crack apresentam alterações em biomarcadores de envelhecimento biológico precoce.

Avaliar a associação do isolamento social sobre o consumo de álcool.

#### ***Objetivos Específicos***

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para comparar a concentração de citocinas inflamatórias entre indivíduos com transtorno por uso de álcool e controles saudáveis;

Verificar se há diferença de tamanho de telômero entre pacientes com transtorno por uso de álcool ou transtorno por uso de cocaína/crack e controles pareados;

Verificar se as alterações encontradas se correlacionam com aspectos clínicos dos transtornos por uso de álcool ou cocaína/crack;

Verificar se as alterações encontradas se correlacionam com histórico de trauma na infância;

Avaliar aspectos clínicos e demográficos associados ao consumo de álcool durante o isolamento.

## 4 ASPECTOS ÉTICOS

### 4.1 ARTIGO 1

O projeto para a meta-análise foi submetido e aprovado pelo PROSPERO (CRD42017072238).

### 4.2 ARTIGO 2

Este estudo utilizou o banco de dados de projetos anteriores do Centro de Pesquisas em Álcool e Drogas (CPAD) da UFRGS. O projeto recebeu aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG HCPA: 2018-0488) e do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 82461417.2.0000.5327).

### 4.3 ARTIGO 3

Este estudo foi realizado com dados secundários do projeto sobre saúde mental durante a pandemia de COVID-19 da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) em parceria com outras universidades internacionais. Foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFSM e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (30.244.620.1.0000.5346)

## 5 ARTIGO 1

Artigo em revisão na revista Brazilian Journal of Psychiatry (Fator de impacto = 1.904; Qualis B1)

### **Inflammation and Alcohol Use Disorder – a Systematic Review and Meta-Analysis**

Helena Ferreira Moura<sup>1</sup>, Fernanda Hansen<sup>2</sup>, Fabiana Galland<sup>1</sup>, Daiane Silvelo<sup>1</sup>, Fernando Pezzini Rebelatto<sup>1</sup>, Felipe Ornell<sup>1</sup>, Raffael Massuda<sup>3</sup>, Juliana Nichterwitz Scherer<sup>1</sup>, Felipe Schuch<sup>4</sup>, Felix H. P. Kessler<sup>1</sup>, Lisia von Diemen<sup>1\*</sup>

1. Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brazil
2. Department of Nutrition, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina (UFSC), SC, Brazil
3. Department of Psychiatry, Federal University of Paraná (UFPR), PR, Brazil
4. Department of sports methods and techniques, Federal University of Santa Maria (UFSM), RS, Brazil

\*Corresponding author:

Lisia von Diemen

Ramiro Barcelos 2350

Zip Code: 90035-903

+ 55 51 99968-7698

Porto Alegre – RS, Brazil

ldiemen@hcpa.edu.br

Inflammation and alcohol use disorder

Word count: 3,416

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflicts of interest.

## 6 ARTIGO 2

Este artigo seria submetido na Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry (Fator de impacto = 4.361; Qualis A1), porém optou-se por refazê-lo com uma amostra maior em colaboração com outros grupos

### **Effects of crack cocaine use disorder and childhood trauma on telomere length among men**

Helena Ferreira Moura<sup>1,2</sup>, Jaqueline Bohrer Schuch<sup>1,2</sup>, Felipe Ornell<sup>1,2</sup>, Daniela Benzano<sup>1,2</sup>, Cibele Edom Bandeira<sup>3,4</sup>, Junior Pacer<sup>3</sup>, Bruna Santos da Silva<sup>3,4</sup>, Rodrigo Grassi-Oliveira<sup>5</sup>, Diego Luiz Rovaris<sup>6</sup>, Claiton Henrique Dotto Bau<sup>3,4</sup>, Eugenio Horácio Grevet<sup>1,4</sup>, Anderson Ravy Stolf<sup>7</sup>, Raffael Massuda<sup>8</sup>, Flavio Pechansky<sup>1,2</sup>, Felix H. P. Kessler<sup>1,2</sup>, Lisia von Diemen<sup>1,2</sup>

1. Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brazil
2. Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brazil
3. Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
4. ADHD Outpatient Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
5. Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
6. Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.
7. Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso (UFMS)
8. Department of Psychiatry, Federal University of Paraná (UFPR), PR, Brazil

Corresponding author:

Lisia von Diemen  
Ramiro Barcelos 2350  
Zip Code: 90035-903  
+ 55 51 99968-7698  
Porto Alegre – RS, Brazil  
ldiemen@hcpa.edu.br

## 7 ARTIGO 3

Submetido, revisado e rejeitado por Psychiatry Research (Fator de Impacto = 2.118; Qualis B1); atualmente submetido em Public Health (Fator de Impacto = 1.774; Qualis B1)

### **Alcohol use in self-isolation during the COVID-19 pandemic in Brazil**

Helena F. Moura<sup>a</sup>, Lisia von Diemen<sup>a</sup>, Rugero A. Bulzing<sup>b</sup>, Jacob Meyer<sup>c</sup>, Igor Grabovac<sup>d</sup>, Guillermo F. López-Sánchez<sup>e</sup>, Kabir P. Sadarangani<sup>f,g</sup>, Mark A. Tully<sup>h</sup>, Lee Smith<sup>i</sup>, Felipe B. Schuch<sup>b</sup>

- a. Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brazil
- b. Department of sports methods and techniques, Federal University of Santa Maria (UFSM), RS, Brazil
- c. Department of Kinesiology, Iowa State University, Ames, IA, United States of America
- d. Department of Social and Preventive Medicine, Centre for Public Health, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
- e. Vision and Eye Research Institute, School of Medicine, Faculty of Health, Education, Medicine and Social Care, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK.
- f. Universidad Autónoma de Chile, Chile
- g. Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud y Odontología, Universidad Diego Portales, Santiago 8370057, Chile
- h. Institute of Mental Health Sciences, School of Health Sciences, Ulster University, Newtownabbey, UK, BT37 0QB
- i. The Cambridge Centre for Sport and Exercise Sciences, Anglia Ruskin University, Cambridge, CB1 1PT, UK

Corresponding author:

Helena Ferreira Moura

Álvaro Alvim, 400 – Rio Branco

Zip Code: 90420-020

+ 55 51 3359-6472

Porto Alegre – RS, Brazil

Word count: 1715

## **8 RESULTADOS COMPLEMENTARES**

Os resultados apresentados a seguir, são fruto de um trabalho com objetivo, método e análises estatísticas semelhantes às descritas no artigo 2, porém, com uma amostra de pessoas com transtorno por uso de álcool (TUA). Segue uma breve descrição do estudo.

### **1 OBJETIVOS**

Comparar o tamanho de telômeros entre casos de TUA e controles saudáveis (CS).

Avaliar se há associação entre aspectos clínicos do TUA com o tamanho dos telômeros.

## 9 CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou avaliar marcadores biológicos associados ao envelhecimento precoce em indivíduos com transtorno por uso de álcool ou crack. Estressores ambientais, em especial o trauma na infância, são fatores de risco importantes tanto para o envelhecimento biológico como para a iniciação e progressão do uso de SPA. Dessa forma, sua avaliação também foi incluída neste estudo.

A identificação de uma assinatura que caracterize a progressão ou gravidade do TUS é desafiada pela complexidade do transtorno e pela presença de múltiplos fatores de confusão. O TUS apresenta diferentes apresentações clínicas, podendo transitar entre uso em binge da SPA, cronicidade do uso, síndrome de abstinência e abstinência prolongada. Ademais, todas elas podem sofrer influência das peculiaridades farmacológicas de cada SPA. A essa diversidade se somam as flutuações nos níveis dos próprios biomarcadores e à ausência de valores de referência.

O estado inflamatório crônico e moderado e o encurtamento dos telômeros são dois processos que se retroalimentam e levam ao envelhecimento celular progressivo. Clinicamente, o envelhecimento biológico se traduz em maior morbimortalidade, incluindo o declínio de funções cognitivas. Isto sugere que a inflamação e o encurtamento de telômeros podem estar associados aos mecanismos de neuroprogressão, processo que vem sendo identificado em transtornos psiquiátricos graves e tem sido relacionado à severidade do quadro e à resposta ao tratamento.

Nesse sentido, meta-análises para marcadores inflamatórios na esquizofrenia, depressão maior, transtorno bipolar e transtorno de estresse pós-traumático têm auxiliado a identificar uma associação entre determinadas citocinas e a gravidade do transtorno, perfil de sintomas e resposta ao tratamento. Entretanto, apesar de a relação entre o consumo de álcool e doenças inflamatórias já estar bem estabelecida, pouco se sabe sobre o papel da imunomodulação para o curso e gravidade do TUA, questão esta que foi objeto do primeiro artigo deste trabalho.

Das 14 citocinas avaliadas, apenas o TNF-alfa teve concentrações significativamente mais elevadas no TUA em comparação aos controles saudáveis. Porém, algumas limitações observadas durante este estudo devem ser consideradas. Primeiramente, cerca de metade dos artigos incluídos tinha como objetivo principal avaliar o consumo de álcool com determinadas doenças clínicas. Nesses casos,

considera-se mais importante avaliar o volume de álcool ingerido que a presença ou não de TUA. Assim, não utilizaram nenhuma escala validada para diagnóstico deste transtorno ou avaliação de sua gravidade mas, foram incluídas por descreverem que os indivíduos da amostra foram selecionados em unidades de desintoxicação. Consequentemente, as meta-análises para identificar o perfil inflamatório associado ao curso, fases e gravidade do TUA ficaram prejudicadas pela falta de poder estatístico. De forma semelhante, a exclusão do diagnóstico de TUA nos grupos controles também não foi realizada de forma criteriosa nesses estudos.

Outra limitação encontrada foi a grande variabilidade nos períodos de coleta em relação à data de último consumo de álcool, a qual chegou a variar de menos de 1 a 90 dias em uma mesma amostra. Por fim, considerando a elevada prevalência de comorbidades psiquiátricas em indivíduos com TUA e a associação destas com aumento de citocinas inflamatórias, seria importante incluir esta variável nas investigações. Entretanto, poucos estudos avaliaram a presença de comorbidades.

Dessa forma, para a melhor compreensão sobre o papel da imunomodulação no desenvolvimento, curso e gravidade do TUA, seria importante realizar uma seleção mais criteriosa de casos e controles através de escalas diagnósticas validadas para TUA. Os períodos de coleta para caracterizar intoxicação, síndrome de abstinência ou abstinência prolongada deveriam ser padronizados. Finalmente, fatores de confusão, dentre os quais as comorbidades psiquiátricas, deveriam ser incluídos nas investigações.

Quanto ao estudo dos telômeros, apenas indivíduos com TUC e trauma tiveram o TL significativamente menor em comparação aos controles saudáveis. A mesma associação não foi encontrada no estudo de indivíduos com TUA. No entanto, ainda não é possível excluir a possibilidade de o uso de SPA estar associado ao envelhecimento precoce.

O TL apresenta variações em uma mesma pessoa ao longo da vida. A alternância de exposição a fatores de risco e proteção pode fazer com que os telômeros se encurtem ou se regenerem, respectivamente. Assim, quanto mais próximo do evento estressor for realizada a medição, maior a chance de observar o efeito deste evento sobre o TL. Além disso, indivíduos que ultrapassam a média de idade de uma população tendem a apresentar telômeros mais longos que aqueles com idade pouco abaixo dessa média. Isso pode sugerir que pertencem a uma coorte

menos exposta aos fatores de risco para envelhecimento precoce, ou que apresentam uma genética que favorece a longevidade.

Nesse sentido, considerando que a coleta de material para a medição dos telômeros ocorreu nos primeiros dias de desintoxicação, a ausência de diferenças significativas entre casos e controles pode significar que este não seja o período que melhor represente o evento estressor relacionado ao uso de substâncias que seria responsável pelo encurtamento dos telômeros. Seria possível que os primeiros episódios de uso, ou o uso agudo, tivessem maior efeito sobre o TL? O uso crônico acionaria mecanismos de regeneração capazes de recuperar o TL? A quais fatores de proteção estes indivíduos estiveram expostos?

Outra possibilidade seria que a população de casos estudada esteja representando sobreviventes, ou seja, indivíduos com a genética favorável à longevidade. A resposta a esta hipótese é desafiada pela seguinte questão: qual seria a média de vida para aqueles com TUA ou TUC? A ausência de valores de referência para o TL também dificulta a interpretação dos resultados.

Essas dúvidas poderiam ser esclarecidas por estudos longitudinais, em especial se o seguimento puder partir do período de iniciação do uso de SPA. Além disso, a avaliação dos fatores de proteção para o TL, e não apenas dos fatores de risco, também poderia trazer contribuições relevantes para a compreensão e manejo dos TUS.

Por fim, além dos aspectos biológicos e individuais, o consumo de substâncias também sofre influência de questões ambientais e sociais. A pandemia de COVID-19 afetou a população como um todo e isso também se refletiu no uso do álcool. Grupos mais vulneráveis, como os de baixa renda ou com sintomas psiquiátricos, tiveram maior risco de beber durante o isolamento. Ambas as populações apresentam maior risco de progressão para o TUS ou transtornos de humor e ansiosos. Assim, considerando a prolongada duração da pandemia, dar seguimento a este estudo seria importante para avaliar esses possíveis desfechos, assim como os fatores de risco e proteção associados a eles.

Levantamentos *on-line* foram essenciais para a coleta de dados num contexto em que os contatos sociais ficaram restritos. Entretanto, dificuldades de acesso à internet e de divulgação do estudo podem ter prejudicado o recrutamento de participantes e limitado a generalização dos resultados. Estratégias para vencer tais barreiras devem ser discutidas, mas é possível que possam se beneficiar dos esforços

realizados pelas comunidades para melhorar a inclusão digital de populações menos favorecidas durante a pandemia.

## REFERÊNCIAS

1. Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A, et al. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(12):987-1012. doi:10.1016/S2215-0366(18)30337-7
2. United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2019*. United Nations; 2019. <https://wdr.unodc.org/wdr2019/en/drug-demand-and-supply.html>
3. Abdalla RR, Madruga CS, Ribeiro M, Pinsky I, Caetano R, Laranjeira R. Prevalence of Cocaine Use in Brazil: Data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (BNADS). *Addict Behav*. 2014;39(1):297-301. doi:10.1016/j.addbeh.2013.10.019
4. Rivera MA, Aufderheide AC, Cartmell LW, Torres CM, Langsjoen O. Antiquity of coca-leaf chewing in the south central andes: A 3,000 Year archaeological record of coca-leaf chewing from Northern Chile. *J Psychoactive Drugs*. 2005;37(4):455-458. doi:10.1080/02791072.2005.10399820
5. Koob GF, Mason BJ. Existing and Future Drugs for the Treatment of the Dark Side of Addiction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56(October 2015):1-24. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010715-103143
6. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-238. doi:10.1038/npp.2009.110
7. Bachi K, Sierra S, Volkow ND, Goldstein RZ, Alia-Klein N. Is biological aging accelerated in drug addiction? *Curr Opin Behav Sci*. 2017;13:34-39. doi:10.1016/j.cobeha.2016.09.007
8. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. XThe hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6). doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
9. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science (80- )*. 2015;350(6265):1193-1198. doi:10.1126/science.aab3389
10. Sordi AO, von Diemen L, Kessler FH, et al. Effects of childhood trauma on BDNF and TBARS during crack-cocaine withdrawal. *Brazilian J Psychiatry*. 2020;42(2):214-217. doi:10.1590/1516-4446-2019-0532
11. von Diemen L, Kapczinski F, Sordi AO, et al. Increase in brain-derived

- neurotrophic factor expression in early crack cocaine withdrawal. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(1):33-40. doi:10.1017/S146114571300103X
12. Sordi AO, Rgle, Pechansky F, Kessler FH, Enrique P, et al. Oxidative stress and BDNF as possible markers for the severity of crack cocaine use in early withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(20):4031-4039.
  13. Milivojevic V, Ansell E, Simpson C, Siedlarz KM, Sinha R, Fox HC. Peripheral Immune System Adaptations and Motivation for Alcohol in Non-Dependent Problem Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(3):585-595. doi:10.1111/acer.13317
  14. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1450-1457. doi:10.1038/nn1583
  15. Berk M, Post R, Ratheesh A, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry*. 2017;16(3):236-244. doi:10.1002/wps.20441
  16. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(6):512-529. doi:10.1177/0004867414533012
  17. Ornell F, Schuch JB, Henrique F, Kessler P. Pandemia de medo e COVID-19: impacto na saúde mental e possíveis estratégias. *Rev Debates Psychiatry*. 2020;(April):1-7.
  18. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Heal*. 2020;25(3):278-280. doi:10.1111/tmi.13383
  19. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015-1035. doi:10.1016/S0140-6736(18)31310-2
  20. Francisco Inácio Pinkusfeld Monteiro Bastos, Mauricio Teixeira Leite de Vasconcelos, Raquel Brandini De Boni, Neilane Bertoni dos Reis CF de SC. *III Levantamento Nacional Sobre o Uso de Drogas Pela População Brasileira*. (FIOCRUZ/ICICT, ed.); 2017. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34614>
  21. Brasil. Presidência da República. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. *Relatório Brasileiro Sobre Drogas / Secretaria Nacional de Políticas Sobre*

- Drogas; IME USP; Organizadores Paulina Do Carmo Arruda Vieira Duarte, Vladimir de Andrade Stempliuk.; 2009.*
22. Nkansah-Amankra S, Minelli M. “Gateway hypothesis” and early drug use: Additional findings from tracking a population-based sample of adolescents to adulthood. *Prev Med Reports.* 2016;4:134-141. doi:10.1016/j.pmedr.2016.05.003
  23. Laranjeira R, (Supervisão), [et al.]. *II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD).*; 2012.
  24. Carlini E, Galduróz J, Noto A, Carlini C, Oliveira L, Nappo S. *II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas No Brasil: Estudo Envolvendo as 108 Maiores Cidades Do País: 2005.* (CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas : UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo., ed.); 2005. doi:/S0104-11692005000700017
  25. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):804-817. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
  26. Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Pfaffenseller B. Biological Pathways Associated with Neuroprogression in. *Brain Sci.* 2021;11(228).
  27. Bradburn S, Murgatroyd C, Ray N. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2019;50(January):1-8. doi:10.1016/j.arr.2019.01.002
  28. Mattson MP, Arumugam T V. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab.* 2018;27(6):1176-1199. doi:10.1016/j.cmet.2018.05.011
  29. Narvaez JCM, Magalhães P V., Fries GR, et al. Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neurosci Lett.* 2013;544:80-84. doi:10.1016/j.neulet.2013.03.045
  30. Neupane SP. Neuroimmune interface in the comorbidity between alcohol use disorder and major depression. *Front Immunol.* 2016;7(DEC). doi:10.3389/fimmu.2016.00655
  31. T.J. W, F.T. C. Microglial depletion alters the brain neuroimmune response to acute binge ethanol withdrawal. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1). doi:10.1186/s12974-017-0856-z

32. F.T. C, R.P. V. Neuroimmune basis of alcoholic brain damage. *Int Rev Neurobiol.* 2014;118:315-357. doi:10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5
33. Yang Z, Ye J, Li C, et al. Drug addiction is associated with leukocyte telomere length. *Sci Rep.* 2013;3(Table 3):1-6. doi:10.1038/srep01542
34. Navarro-Mateu F, Husky M, Cayuela-Fuentes P, et al. The association of telomere length with substance use disorders: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Addiction.* Published online 2020:0-2. doi:10.1111/add.15312
35. Spencer RL, Hutchison KE. Alcohol, aging, and the stress response. *Alcohol Res Health.* 1999;23(4):272-283.
36. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007;8(4):292-293. doi:10.1016/S1470-2045(07)70099-2
37. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;190(4):517-530. doi:10.1007/s00213-006-0632-8
38. Degenhardt L, Singleton J, Calabria B, et al. Mortality among cocaine users: A systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 2011;113(2-3):88-95. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.07.026
39. Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(30):E4104-E4110. doi:10.1073/pnas.1506264112
40. Li X, Ploner A, Wang Y, et al. Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up. *Elife.* 2020;9:2019-2021. doi:10.7554/eLife.51507
41. Zhang J, Rane G, Dai X, et al. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing Res Rev.* 2016;25:55-69. doi:10.1016/j.arr.2015.11.006
42. Epel ES. The geroscience agenda: Toxic stress, hormetic stress, and the rate of aging. *Ageing Res Rev.* 2020;63:101167. doi:10.1016/j.arr.2020.101167
43. Lapham K, Kvale MN, Lin J, et al. Automated assay of telomere length measurement and informatics for 100,000 subjects in the genetic epidemiology research on adult health and aging (GERA) cohort. *Genetics.* 2015;200(4):1061-1072. doi:10.1534/genetics.115.178624

44. Armanios M. Telomeres and age-related disease: How telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest*. 2013;123(3):996-1002. doi:10.1172/JCI66370
45. Toupance S, Villemonais D, Germain D, Gegout-Petit A, Albuissou E, Benetos A. The individual's signature of telomere length distribution. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-8. doi:10.1038/s41598-018-36756-8
46. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):47e - 47. doi:10.1093/nar/30.10.e47
47. Epel ES, Prather AA. Stress, Telomeres, and Psychopathology: Toward a Deeper Understanding of a Triad of Early Aging. *Annu Rev Clin Psychol*. 2018;14(February):371-397. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054
48. Epel ES, Merkin SS, Cawthon R, et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(1945-4589 (Electronic)):81-88. doi:10.18632/aging.100007
49. Rode L, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64 637 individuals from the general population. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):1-8. doi:10.1093/jnci/djv074
50. Zhu X, Han W, Xue W, et al. The association between telomere length and cancer risk in population studies. *Sci Rep*. 2016;6:1-10. doi:10.1038/srep22243
51. Stindl R. The Paradoxical Lengthening of Telomeres in Somatic Tissues of the Very Old: Aging Effect Meets Birth-Cohort Effect. *J Exp Zool Part B Mol Dev Evol*. 2016;326(4):213-214. doi:10.1002/jez.b.22677
52. Pepper G V., Bateson M, Nettle D. Telomeres as integrative markers of exposure to stress and adversity: A systematic review and meta-analysis. *bioRxiv*. Published online 2018. doi:10.1101/320150
53. Puterman E, Lin J, Krauss J, Blackburn EH, Epel ES. Determinants of telomere attrition over 1 year in healthy older women: Stress and health behaviors matter. *Mol Psychiatry*. 2015;20(4):529-535. doi:10.1038/mp.2014.70
54. Squassina A, Pisanu C, Corbett N, Alda M. Telomere length in bipolar disorder and lithium response. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(6):560-567. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.10.008
55. Conklin QA, Crosswell AD, Saron CD, Epel ES. Meditation, stress processes, and telomere biology. *Curr Opin Psychol*. 2019;28:92-101. doi:10.1016/j.copsyc.2018.11.009
56. Lindqvist et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying

- mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55(1873-7528 (Electronic)):333-364. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.05.007
57. Epel ES. Effect of Leukocyte Telomere Length on Total and Regional Brain Volumes in a Large Population-Based Cohort. *Aging (Albany NY).* 2009;8591(10):1-8. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1926
  58. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, et al. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated With Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. *Schizophr Bull.* Published online 2017:1-10. doi:10.1093/schbul/sbx015
  59. Squassina A, Pisanu C, Vanni R. Mood Disorders, Accelerated Aging, and Inflammation: Is the Link Hidden in Telomeres? *Cells.* 2019;8(1):52. doi:10.3390/cells8010052
  60. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, et al. Telomere length in subjects with schizophrenia, their unaffected siblings and healthy controls: Evidence of accelerated aging. *Schizophr Res.* 2016;174(1-3):39-42. doi:10.1016/j.schres.2016.04.004
  61. Darrow SM, Verhoeven JE, Révész D, et al. The Association Between Psychiatric Disorders and Telomere Length: A Meta-Analysis Involving 14,827 Persons. *Psychosom Med.* 2016;78(7):776-787. doi:10.1097/PSY.0000000000000356
  62. Colpo GD, Leffa DD, Kessler CA, Kapczinski F, Quevedo J, Carvalho AF. Is bipolar disorder associated with accelerating aging? a meta-analysis of telomere length studies. *J Affect Disord.* 2015;186:241-248. doi:10.1016/j.jad.2015.06.034
  63. Vance MC, Bui E, Hoepfner SS, et al. Prospective association between major depressive disorder and leukocyte telomere length over two years. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;90(October 2017):157-164. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.02.015
  64. Verhoeven JE, Révész D, Picard M, et al. Depression, telomeres and mitochondrial DNA: Between- and within-person associations from a 10-year longitudinal study. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):850-857. doi:10.1038/mp.2017.48
  65. Levandowski ML, Tractenberg SG, de Azeredo LA, et al. Crack cocaine addiction, early life stress and accelerated cellular aging among women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;71:83-89.

- doi:10.1016/j.pnpbp.2016.06.009
66. Martins de Carvalho L, Wiers CE, Manza P, et al. Effect of alcohol use disorder on cellular aging. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;(Wellinger 2014). doi:10.1007/s00213-019-05281-5
  67. Pavanello S, Hoxha M, Dioni L, et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *Int J Cancer*. 2011;129(4):983-992. doi:10.1002/ijc.25999
  68. Tannous J, Mwangi B, Hasan KM, et al. Measures of possible allostatic load in comorbid cocaine and alcohol use disorder: Brain white matter integrity, telomere length, and anti-saccade performance. *PLoS One*. 2019;14(1):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0199729
  69. Yamaki N, Matsushita S, Hara S, Yokoyama A, Hishimoto A, Higuchi S. Telomere shortening in alcohol dependence: Roles of alcohol and acetaldehyde. *J Psychiatr Res*. 2019;109(October 2018):27-32. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.11.007
  70. Savolainen K, Räikkönen K, Kananen L, et al. History of mental disorders and leukocyte telomere length in late adulthood: The Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1346-1353. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.07.005
  71. Yang Z, Ye J, Li C, et al. Drug addiction is associated with leukocyte telomere length. *Sci Rep*. 2013;3(Table 3):1542. doi:10.1038/srep01542
  72. Aida J, Yokoyama A, Izumiya N, et al. Alcoholics show reduced telomere length in the oesophagus. *J Pathol*. 2011;223(3):410-416. doi:10.1002/path.2817
  73. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033
  74. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15-25. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.007
  75. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1002-1012. doi:10.1016/S2215-0366(15)00309-0

76. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300(6):141-154.
77. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-671. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013
78. Crews FT, Lawrimore CJ, Walter TJ, Coleman LG. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017;122:56-73. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.031
79. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15-25. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.007
80. Barr T, Helms C, Grant K, Messaoudi I. Opposing effects of alcohol on the immune system. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016;65:242-251. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.09.001
81. Zahr NM. Peripheral TNF $\alpha$  elevations in abstinent alcoholics are associated with hepatitis C infection. *PLoS One*. 2018;13(2):1-24. doi:10.1371/journal.pone.0191586
82. Yen C-H, Ho P-S, Yeh Y-W, et al. Differential cytokine levels between early withdrawal and remission states in patients with alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;76:183-191. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.10.015
83. D'Sa C, Fox HC, Hong AK, Dileone RJ, Sinha R. Increased serum brain-derived neurotrophic factor is predictive of cocaine relapse outcomes: A prospective study. *Biol Psychiatry*. 2011;70(8):706-711.
84. García-Marchena N, Barrera M, Mestre-Pintó JI, 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*. 2019;14(3):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0213791
85. Maza-Quiroga R, García-Marchena N, Romero-Sanchiz P, et al. Evaluation of plasma cytokines in patients with cocaine use disorders in abstinence identifies transforming growth factor alpha (tgfa) as a potential biomarker of consumption and dual diagnosis. *PeerJ*. 2017;2017(10):1-20. doi:10.7717/peerj.3926
86. Li Z, He Y, Wang D, Tang J, Chen X. Association between childhood trauma and

- accelerated telomere erosion in adulthood: A meta-analytic study. *J Psychiatr Res.* 2017;93:64-71. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.06.002
87. Ridout KK, Levandowski M, Ridout SJ, et al. Early life adversity and telomere length: A meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):858-871. doi:10.1038/mp.2017.26
  88. World Health Organization. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report.*; 2020.
  89. Ornell F, Moura HF, Scherer JN, Pechansky F, Kessler FHP, von Diemen L. The COVID-19 pandemic and its impact on substance use: Implications for prevention and treatment. *Psychiatry Res.* 2020;289(May):113096. doi:10.1016/j.psychres.2020.113096
  90. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395(10227):912-920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8
  91. Gonçalves PD, Moura HF, do Amaral RA, Castaldelli-Maia JM, Malbergier A. Alcohol Use and COVID-19: Can we Predict the Impact of the Pandemic on Alcohol Use Based on the Previous Crises in the 21st Century? A Brief Review. *Front Psychiatry.* 2020;11(December):1-10. doi:10.3389/fpsy.2020.581113
  92. Testino G. Are Patients with Alcohol Use Disorders at Increased Risk for Covid-19 Infection. *Alcohol Alcohol.* 2020;55(4):344-346. doi:10.1093/alcalc/agaa037
  93. Castaldelli-Maia JM, Marziali ME, Lu Z, Martins SS. Investigating the effect of national government physical distancing measures on depression and anxiety during the COVID-19 pandemic through meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med.* Published online 2021:1-13. doi:10.1017/S0033291721000933
  94. Stockwell T, Andreasson S, Cherpitel C, et al. The burden of alcohol on health care during COVID-19. *Drug Alcohol Rev.* 2020;(June):8-12. doi:10.1111/dar.13143
  95. World Health Organization. Alcohol does not protect against COVID-19 and its access should be restricted during lock down Dispelling myths on alcohol and COVID-19 Restricting alcohol access during COVID-19 pandemic. Published 2020. Accessed December 10, 2020. <https://www.paho.org/en/news/14-4-2020-alcohol-does-not-protect-against-covid-19-and-its-access-should-be-restricted-during>

## ANEXOS

### PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O DOUTORADO

#### *Publicações*

1. Castaldelli-maia JM, Silva NR, Campos MRD, Moura HF, Zabert G, Champagne BM, et al. Implementing evidence-based smoking cessation treatment in psychosocial care units (CAPS) in Brazil. *Int J Soc Psychiatry*. 2017;
2. Ornell F, Moura HF, Scherer JN, Pechansky F, Kessler FHP, von Diemen L. The COVID-19 pandemic and its impact on substance use: Implications for prevention and treatment. *Psychiatry Res [Internet]*. 2020;289(May):113096. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113096>
3. Gonçalves PD, Moura HF, do Amaral RA, Castaldelli-Maia JM, Malbergier A. Alcohol Use and COVID-19: Can we Predict the Impact of the Pandemic on Alcohol Use Based on the Previous Crises in the 21st Century? A Brief Review. *Front Psychiatry*. 2020;11(December):1–10
4. Padilha PP da S, Scherer JN, Moura HF, von Diemen L, de Magalhaes Narvaez JC, Ornell F. AIDS incidence in Rio Grande do Sul in older adults from 1997 to 2017: an ecological study. *J Epidemiol Infect Control*. 2020
5. Castaldelli-Maia JM, Gil F, Ventriglio A, Torales J, Florio L, Moura HF, et al. Substance Use Portrayal in Oscar-nominated Movies. *Curr Drug Res Rev*. 2020;12:10–5

#### Apresentação oral e de pôsteres em congressos

1. Participação e apresentação oral no 14th World Congress of Biological Psychiatry, evento realizado de 2 a 6 de junho de 2019, em Vancouver – Canadá. O título da apresentação foi “TNF-alpha and IL-6 in alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis” e ocorreu no dia 06 de junho de 2019.
2. Participação e apresentação de pôster no 32nd ECNP Congress, evento realizado de 7 a 10 de setembro de 2019, em Copenhague – Dinamarca. O título

- da apresentação foi “Anti-inflammatory cytokines in alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis” e ocorreu no dia 10 de setembro de 2019.
3. Participação e apresentação de pôster no NIDA International Poster Session at the College on Problems of Drug Dependence (CPDD), evento realizado de 22 a 24 junho de 2020, em formato virtual. O título da apresentação foi “Telomere Length in Patients With Alcohol or Crack Cocaine Use Disorders” e ocorreu no dia 23 de junho de 2020.
  4. Participação e apresentação de pôster no The College on Problems of Drug Dependence (CPDD), evento realizado de 22 a 24 junho de 2020, em formato virtual. O título da apresentação foi “NETFLIX depicts more tobacco use than Broadcast/Cable television” e ocorreu no dia 23 de junho de 2020.

## COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO

27/04/2021

Gmail - Brazilian Journal of Psychiatry - Manuscript ID BJP-2021-OA-1893



Helena Moura &lt;helenafmoura10@gmail.com&gt;

---

**Brazilian Journal of Psychiatry - Manuscript ID BJP-2021-OA-1893**

1 message

---

**BJP Editorial Office** <onbehalf@manuscriptcentral.com> Thu, Mar 18, 2021 at 7:30 PM

Reply-To: editorial@abp.org.br

To: ldiemen@hcpa.edu.br

Cc: helenafmoura10@gmail.com, fernandahansen@hotmail.com, fgalland@hcpa.edu.br, daiasilvello@gmail.com, frebelatto@hcpa.edu.br, fornell@hcpa.edu.br, rmassuda@gmail.com, gabriela.mferreira@yahoo.com.br, juliananscherer@gmail.com, felipe.schuch@ufsm.br, fkessler@hcpa.edu.br, ldiemen@hcpa.edu.br

18-Mar-2021

Dear Prof. Dimen:

Your manuscript entitled "Inflammation and Alcohol Use Disorder – a Systematic Review and Meta-Analysis" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Brazilian Journal of Psychiatry.

Your manuscript ID is BJP-2021-OA-1893.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbp-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbp-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Brazilian Journal of Psychiatry.

Sincerely,  
 Editorial Office | Braz J Psychiatry  
[editorial@abp.org.br](mailto:editorial@abp.org.br)

27/04/2021

Gmail - A manuscript number has been assigned to your paper



Helena Moura &lt;helenafmoura10@gmail.com&gt;

---

**A manuscript number has been assigned to your paper**

1 message

---

**Public Health** <em@editorialmanager.com>  
Reply-To: Public Health <publichealth@rsph.org.uk>  
To: HELENA FERREIRA MOURA <helenafmoura10@gmail.com>

Wed, Apr 7, 2021 at 2:10 PM

Dear Helena,

Your submission entitled "Alcohol use in self-isolation during the COVID-19 pandemic in Brazil" has been been assigned the following manuscript number: PUHE-D-21-00935.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Managers as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/puhe/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Melissa Davis  
Editorial Office  
Public Health

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/puhe/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.