

AVALIAÇÃO DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO

LARISSA CAMPUS LINCK ^{1,2*}, GABRIELA DAL BOSCO LAZZARIN ³, ANDRÉIA
MACHADO CARDOSO^{2,4}

1 Introdução

O transtorno depressivo (TD) é uma condição mental prevalente e grave, que afeta todas as faixas etárias e contribui significativamente para a carga global de doenças, sendo a principal causa de incapacidade no mundo (Opas/OMS et al.,2022). A complexidade do TD advém de uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos (Opas/OMS et al.,2022). Além de causar a diminuição da funcionalidade dos pacientes, o TD pode gerar ainda alterações na sinalização purinérgica, um sistema presente em nosso organismo que envolve moléculas como a adenosina e seus receptores, e têm sido associado a diversos transtornos psiquiátricos (Bernstein et al., 2003). O sistema purinérgico é responsável por processos fisiológicos fundamentais como sono, apetite, memória e interação social, e sua disfunção pode estar implicada na etiologia da depressão (Bernstein et al., 2003).

2 Objetivos

Investigar as alterações na sinalização purinérgica em pacientes com transtorno depressivo. O estudo buscou avaliar como as variáveis interagem e contribuem para a gravidade da depressão, explorando a hipótese de que traumas podem predispor os indivíduos a alterações bioquímicas que impactam a funcionalidade e agravam o quadro depressivo.

3 Metodologia

Um estudo com abordagem quantitativa, composta por 72 indivíduos, divididos igualmente entre um grupo controle (GC) e um grupo de pacientes com transtorno depressivo (GP), todos

1 Acadêmica de enfermagem, Universidade Federal Fronteira Sul, *campus Chapecó*, contato: Larissa.linck@uffrs.edu.br

2 Grupo de Pesquisa: Avaliação da sinalização purinérgica em pacientes com transtorno depressivo

3 Acadêmica de enfermagem, Universidade Federal Fronteira Sul, *campus Chapecó*

4 Doutora em Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal Fronteira Sul, **Orientadora**.

com idades entre 40 e 59 anos. Os participantes foram pareados por idade para reduzir a variabilidade entre os grupos, além de análises bioquímicas realizadas em amostras de sangue dos participantes. As amostras de linfócitos, plaquetas e soro foram analisadas quanto à atividade de enzimas purinérgicas, como NTPDase, 5'-nucleotidase e adenosina deaminase (ADA), além de citocinas inflamatórias como IL-6 e IL-10. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o teste t de Student e a correlação de Pearson, com um nível de significância estabelecido em 0,05. O software GraphPad Prism 8.0.1 foi utilizado para a análise dos dados.

4 Resultados e Discussão

Os resultados da pesquisa revelaram, em termos bioquímicos, que a atividade das enzimas NTPDase (figura 1) e 5'-nucleotidase (figura 2) foi maior nas plaquetas dos pacientes com TD, enquanto a atividade da ADA foi menor, como no gráfico B da figura 2, em comparação com o grupo controle, os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (n=36) para GC e para GP, conforme gráficos A e B das figuras 1 e 2, respectivamente. Isso sugere uma disfunção na sinalização purinérgica associada ao transtorno depressivo. Além disso, em conformidade com os gráficos da figura 3, os níveis de citocinas inflamatórias IL-6 e IL-10, estavam significativamente aumentados nos pacientes com TD ($p=0.0001$), sugerindo um estado inflamatório crônico nesses indivíduos. A correlação entre a atividade de ADP em linfócitos e os níveis de IL-6 ($p=0.015$), conforme gráfico B da figura 3, foi positiva e significativa no grupo de pacientes com TD, indicando que o sistema imunológico pode estar influenciando a gravidade dos sintomas depressivos através da modulação inflamatória.

Os achados mais relevantes dizem respeito às análises das atividades enzimáticas em plaquetas, que mostraram uma maior atividade da E-NTPDase para a hidrólise de ATP e ADP, confirmado na figura um, bem como da 5'-nucleotidase no GP em comparação ao GC, evidenciado na figura 2. Essa maior atividade plaquetária no GP está associada a comorbidades cardiovasculares, acidente vascular cerebral e ao aumento do risco de complicações trombóticas, considerando que a principal função das plaquetas é a hemostasia por meio da agregação, fatores esses que são as principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes. Dessa forma, o aumento na atividade de NTPDase e 5'-nucleotidase em plaquetas, constatado nos gráficos A e B presentes na figura 2, sugere uma hiperatividade do sistema purinérgico, o que poderia estar contribuindo para a manutenção de um estado

inflamatório crônico, exacerbando os sintomas depressivos e reduzindo a funcionalidade (Leal, C; Schetinger; Leal, D; et al 2007). A redução da atividade da ADA em plaquetas, observada no GP em relação ao GC e atestado no gráfico B da figura 2, sugere um impacto negativo na regulação do sistema imunológico, uma vez que a adenosina, ao acumular-se devido à baixa desaminação, atua como uma potente molécula anti-inflamatória, desempenhando um papel crucial nos efeitos imunossupressores, conforme descrito por Di Virgilio, Sarti e Coutinho-Silva (2020).

Esses achados demonstrados pelos gráficos do estudo, são congruentes com a hipótese inflamatória da depressão, que propõe que a ativação crônica do sistema imunológico desempenha um papel central na patogênese do TD. A presença de níveis elevados de IL-6 e IL-10, demonstrados na figura 3, em particular, sugere que os pacientes com TD estão em um estado de inflamação sistêmica (Roohi; Jaafari; Hashemian, 2021), o que poderia estar contribuindo para a disfunção neurológica e a piora dos sintomas.

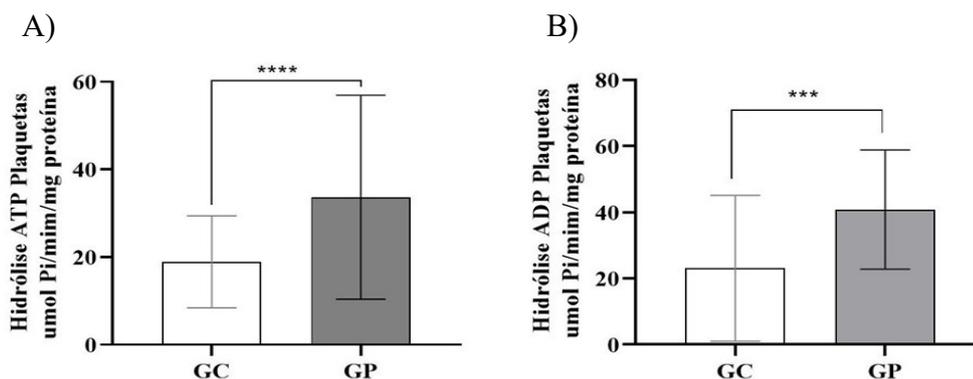


Figura 1. Atividade da NTPDase em plaquetas do GC comparado com o GP. A) Atividade da hidrólise de ATP. B) Atividade da hidrólise de ADP. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (n=36) para GC e para GP.

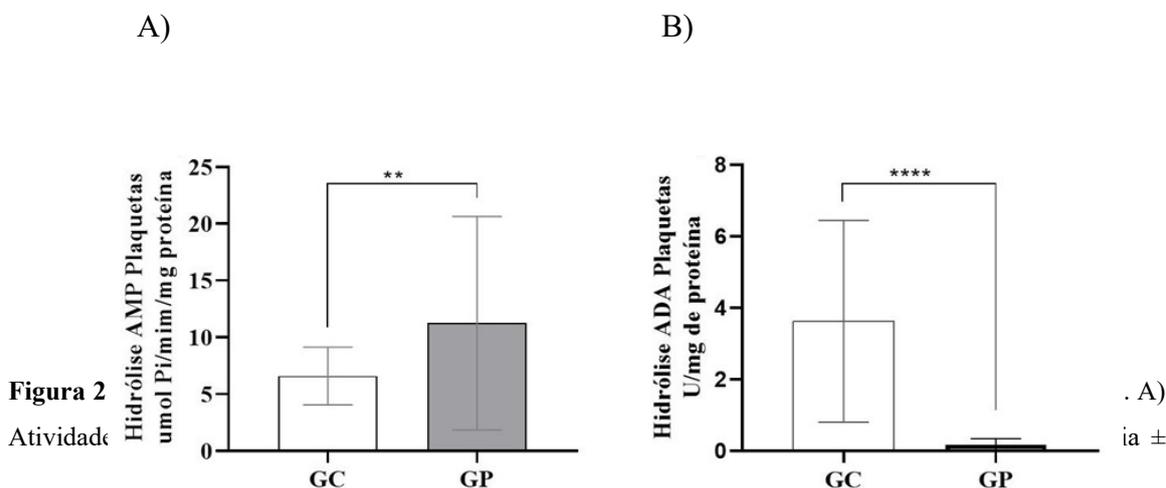


Figura 2
Atividade da

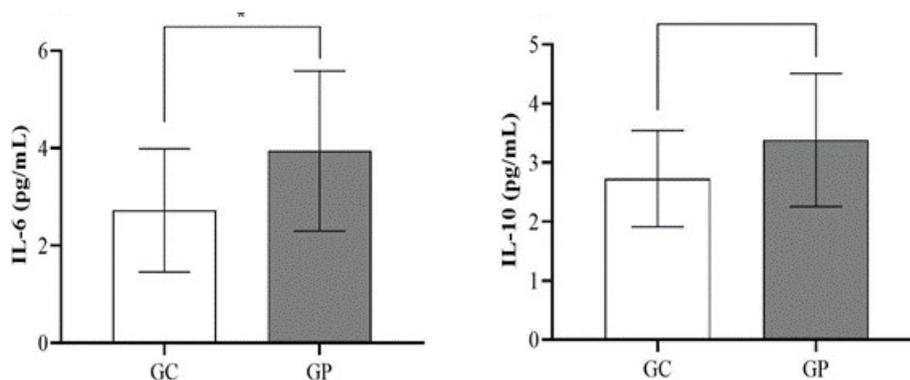
. A)
ia \pm

desvio padrão (n=36) para GC e para GP.

A)

B)

Figura 3. Quantidade de citocinas circulantes em soro no GC comparado ao GP. A) IL-10. B) IL-6. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (n= 33) para GC e (n=34) para GP. Os dados



foram comparados no *teste t de Student*. Os outliers foram excluídos automaticamente pelo programa GraphPad prism 8.0.1.

5 Conclusão

Pode-se concluir que há uma associação significativa entre transtorno depressivo e a disfunção na sinalização purinérgica. Os resultados das atividades enzimáticas nas plaquetas demonstram interação com o ambiente inflamatório, contribuindo para respostas inflamatórias sistêmicas. Essa ativação excessiva está envolvida com doenças e complicações cardiovasculares, podendo ser a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes. A menor atividade da ADA no GP comparado com o GC também está relacionada a processos metabólicos e inflamatórios, sendo essa uma molécula anti-inflamatória, possivelmente desempenhando um papel na manifestação e gravidade dos sintomas no GP. As elevadas concentrações de citocinas IL-6 e IL-10 no GP comparado ao GC indicam que o sistema imunológico está sendo estimulado a modular os sintomas do quadro psiquiátrico. Esses achados destacam a importância de intervenções precoces para mitigar os efeitos inflamatórios e a necessidade de abordagens terapêuticas que considerem as alterações bioquímicas associadas ao TD. Além disso, futuras pesquisas devem explorar em maior profundidade a interação entre o sistema purinérgico e a resposta inflamatória, com o objetivo de desenvolver novas estratégias terapêuticas que possam interromper essa cascata patológica.

Além disso, a identificação de biomarcadores específicos do sistema purinérgico pode ser útil para o diagnóstico precoce e o tratamento mais eficaz do transtorno depressivo em futuras pesquisas.

Referências Bibliográficas

BERNSTEIN, D. P. et al. **Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire**. *Child abuse & neglect*, v. 27, n. 2, p. 169–190, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145213402005410?via%3Dihub>. Acesso em: 08 ago. 2024.

DI VIRGILIO, Francesco; SARTI, Alba Clara; COUTINHO-SILVA, Robson. **Purinergic signaling, DAMPs, and inflammation**. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, [s. l.], v. 318, n. 5, p. C832–C835, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00053.2020>. Acesso em: 12 ago. 2024.

LEAL, Claudio AM; SCHETINGER, Maria RC; LEAL, Daniela BR; et al. **Atividade da NTPDase e da 5'-nucleotidase em plaquetas de gestantes humanas com risco normal ou alto para trombose**. *Molecular and cellular biochemistry*. v. 304, n. 1–2, p. 325–330, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-007-9515-5>. Acesso em: 12 ago. 2024.

OPAS. Depressão - OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 08 ago. 2024.

ROOHI, Elnaz; JAAFARI, Nematollah; HASHEMIAN, Farshad. **On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos?**. *Journal of Neuroinflammation*, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 45, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-021-02100-7>. Acesso em: 12 ago. 2024.

Palavras-chave: Sistema purinérgico; Transtorno depressivo; NTPDase; Ecto-5'-nucleotidase.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2023-0452

Financiamento

Universidade Federal da Fronteira Sul