

TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA: UMA ANÁLISE EM PACIENTES

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

1 Introdução

O transtorno depressivo (TD) é uma condição mental de elevada prevalência e gravidade, que acomete indivíduos de todas as idades e representa uma importante parcela da carga global de doenças, configurando-se como a principal causa de incapacidade no mundo (Opas/OMS et al., 2022). Sua complexidade resulta de uma interação multifatorial entre aspectos genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos (Opas/OMS et al., 2022). Além de reduzir a capacidade funcional dos pacientes, o TD pode estar associado a modificações na sinalização purinérgica, sistema presente no organismo que envolve moléculas como a adenosina e seus receptores, já relacionado a diferentes transtornos psiquiátricos (Bernstein et al., 2003). O sistema purinérgico participa de funções fisiológicas essenciais, incluindo a regulação do sono, do apetite, da memória e da interação social, e alterações nesse mecanismo têm sido apontadas como possíveis contribuintes para o desenvolvimento da depressão (Bernstein et al., 2003).

2 Objetivos

O presente estudo teve como objetivo investigar as possíveis alterações na sinalização purinérgica em indivíduos com transtorno depressivo. Procurou-se compreender de que forma essas variáveis interagem e influenciam a gravidade do quadro, considerando a hipótese de que experiências traumáticas possam predispor a modificações bioquímicas capazes de afetar a funcionalidade e intensificar os sintomas depressivos.

3 Metodologia

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, realizado com 72 participantes, distribuídos igualmente entre um grupo controle (GC) e um grupo de pacientes diagnosticados com

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

² Grupo de Pesquisa: Transtorno Depressivo Maior e Sinalização Purinérgica: Uma Análise em Pacientes

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

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

transtorno depressivo (GP), todos com idades entre 40 e 59 anos. A seleção foi feita de forma a parear os grupos por idade, minimizando a variabilidade entre eles. Foram coletadas amostras de sangue para análises bioquímicas em linfócitos, plaquetas e soro, avaliando-se a atividade das enzimas purinérgicas NTPDase, 5'-nucleotidase e adenosina deaminase (ADA), bem como os níveis das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-10. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o teste t de Student e a correlação de Pearson, adotando-se nível de significância de 0,05. O processamento dos dados foi realizado no software GraphPad Prism versão 8.0.1.

4 Resultados e Discussão

A análise bioquímica revelou que, nas plaquetas dos indivíduos com TD, a atividade das enzimas NTPDase (Figura 1) e 5'-nucleotidase (Figura 2) apresentou valores mais elevados, enquanto a ADA mostrou-se reduzida, conforme evidenciado no gráfico B da Figura 2, quando comparados ao GC. Os resultados, expressos como média \pm desvio padrão (n=36) para ambos os grupos, apontam para uma possível disfunção na sinalização purinérgica associada ao transtorno depressivo. De forma paralela, verificou-se um aumento significativo nos níveis séricos das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-10 nos pacientes com TD (p=0,0001), segundo os dados da Figura 3. Essa elevação indica um estado de inflamação crônica. Além disso, a análise de correlação mostrou que, no grupo de pacientes, houve associação positiva e significativa entre a atividade de ADP em linfócitos e os níveis de IL-6 (p=0,015), conforme ilustrado no gráfico B da Figura 3, sugerindo que mecanismos imunológicos podem influenciar a intensidade dos sintomas depressivos por meio da modulação inflamatória.

O achado mais expressivo diz respeito às análises enzimáticas em plaquetas, que evidenciaram maior atividade da E-NTPDase na hidrólise de ATP e ADP (Figura 1) e da 5'-nucleotidase (Figura 2) no GP em relação ao GC. Esse aumento da atividade plaquetária pode estar relacionado a maior risco de complicações cardiovasculares e trombóticas, incluindo acidente vascular cerebral, visto que a principal função dessas células é participar da hemostasia por meio da agregação. Tais complicações são causas importantes de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Assim, o aumento na atividade dessas enzimas sugere uma hiperativação do sistema purinérgico, possivelmente contribuindo para a manutenção de um estado inflamatório persistente, agravando o quadro depressivo e comprometendo a funcionalidade (Leal, C.; Schetinger; Leal, D. et al., 2007).

Por outro lado, a menor atividade da ADA observada no GP, também confirmada na Figura 2, pode impactar negativamente a regulação imunológica. A redução na desaminação da adenosina

leva ao seu acúmulo, o que, apesar de seu papel anti-inflamatório, pode gerar efeitos imunossupressores relevantes, como já descrito por Di Virgilio, Sarti e Coutinho-Silva (2020). De maneira geral, esses resultados estão alinhados com a hipótese inflamatória da depressão, segundo a qual a ativação crônica do sistema imune exerce papel central na fisiopatologia do transtorno. A elevação de IL-6 e IL-10 (Figura 3) reforça a ideia de que pacientes com TD apresentam um quadro de inflamação sistêmica (Roohi; Jaafari; Hashemian, 2021), o que poderia contribuir para disfunções neurológicas e intensificação dos sintomas.

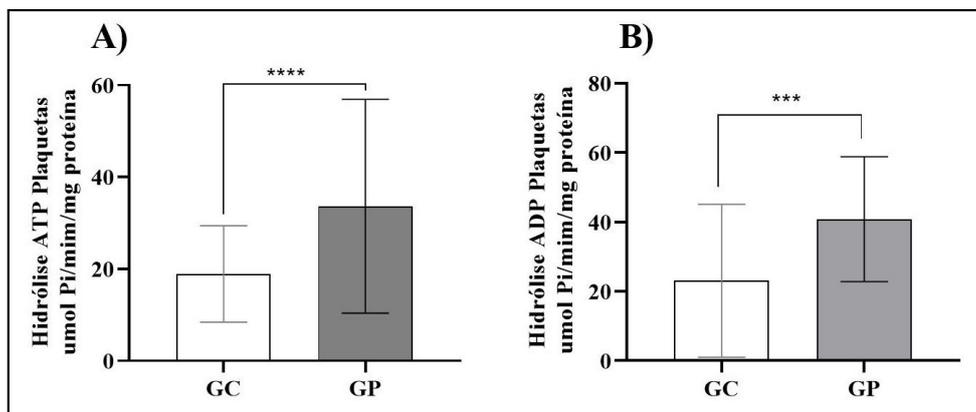


Figura 1. Atividade da NTPDase em plaquetas do GC comparado com o GP. A) Atividade da hidrólise de ATP. B) Atividade da hidrólise de ADP. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (n=36) para GC e para GP.

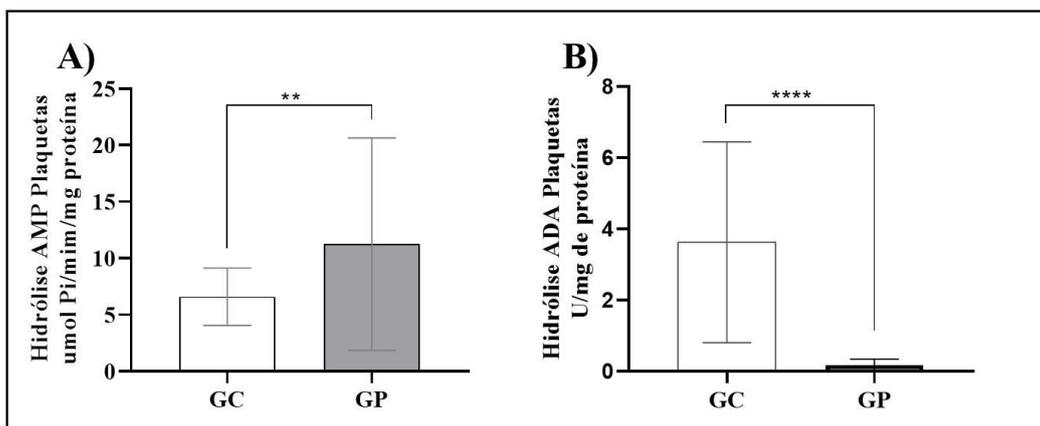


Figura 2. Atividade da 5'-nucleotidase e atividade da ADA em plaquetas do GC comparado com o GP. A) Atividade da hidrólise de AMP. B) Atividade da ADA. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (n=36) para GC e para GP.

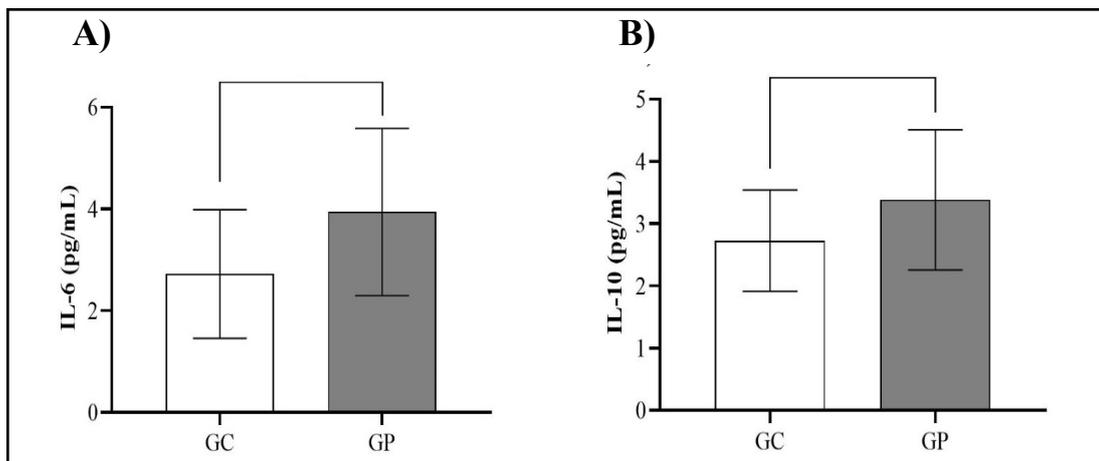


Figura 3. Quantidade de citocinas circulantes em soro no GC comparado ao GP. A) IL-10. B) IL-6. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão ($n=33$) para GC e ($n=34$) para GP. Os dados foram comparados no teste t de Student. Os outliers foram excluídos automaticamente pelo programa GraphPad prism 8.0.1.

5 Conclusão

Os dados obtidos neste estudo indicam uma associação relevante entre o transtorno depressivo e alterações na sinalização purinérgica. As mudanças na atividade enzimática observadas em plaquetas sugerem interação com um ambiente inflamatório, favorecendo respostas inflamatórias sistêmicas. Essa ativação exacerbada pode estar relacionada ao desenvolvimento de doenças e complicações cardiovasculares, que figuram entre as principais causas de morbidade e mortalidade nesses pacientes. A diminuição da atividade da ADA no GP em relação ao GC também apresenta implicações metabólicas e imunológicas, visto que a adenosina, ao se acumular, exerce efeito anti-inflamatório, podendo influenciar a manifestação e a gravidade dos sintomas depressivos. Paralelamente, a elevação dos níveis de IL-6 e IL-10 no GP reforça a hipótese de que o sistema imune esteja contribuindo para a modulação do quadro psiquiátrico. Tais achados ressaltam a necessidade de intervenções precoces capazes de reduzir os efeitos da inflamação, bem como de abordagens terapêuticas que considerem as alterações bioquímicas associadas ao TD. Além disso, recomenda-se que estudos futuros aprofundem a compreensão da interação entre o sistema purinérgico e a resposta inflamatória, visando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras. A busca por biomarcadores específicos dessa via poderá, ainda, favorecer o diagnóstico precoce e a personalização do tratamento em pacientes com transtorno depressivo.

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?](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145213402005410?via%3Dihub) Acesso em: 8 ago. 2024.

DI VIRGILIO, F.; SARTI, A. C.; COUTINHO-SILVA, R. 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/apcell.00053.2020>. Acesso em: 12 ago. 2024.

LEAL, C. A. M.; SCHETINGER, M. R. C.; LEAL, D. B. R. 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. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 8 ago. 2024.

ROOHI, E.; JAAFARI, N.; HASHEMIAN, F. 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: Transtorno depressivo; NTPDase; Sistema purinérgico; Ecto-5'-nucleotidase.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2024-0500

Financiamento:

