

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA ENZIMA *ecto-5'*-NUCLEOTIDASE NO TRANSTORNO DEPRESSIVO

Larissa Campos Linck¹
Gabriela Dal Bosco Lazzarin²
Andréia Machado Cardoso³

¹ Acadêmica do curso de graduação em Enfermagem. Universidade Federal Fronteira Sul.
E-mail: larissa.linck@estudante.uffs.edu.br. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-1374-030X>

² Acadêmica do curso de graduação em Enfermagem. Universidade Federal Fronteira Sul.
E-mail: gabriela.lazzarin@estudante.uffs.edu.br. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-1710-7380>

³ Doutora em Bioquímica Toxicológica. Docente dos cursos de Enfermagem e Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal Fronteira Sul.
E-mail: andrea.cardoso@uffs.edu.br. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4243-8855>

Autor apresentador do trabalho: Larissa Campos Linck

RESUMO EXPANDIDO

Introdução: Sabe-se que a depressão é um transtorno mental comum e grave que contribui de forma significativa para a carga global de doenças e é a principal causa de incapacidade, em todo o mundo, estima-se que 300 milhões de pessoas, de todas as faixas etárias, sofram com esse transtorno. É causado por uma combinação de fatores psicológicos, ambientais, genéticos e biológicos. Vários sintomas da depressão são percebidos no comportamento e interferem na vida cotidiana dos acometidos, sua capacidade de sono adequado, aprendizagem, alimentação, trabalho, lazer e relacionamentos pessoais são piorados, ou seja, seu nível de funcionalidade geralmente está diminuído como consequência da depressão. Além disso, é possível notar mudanças a nível microscópico, resultantes do transtorno depressivo, nucleosídeos e nucleotídeos encontram-se desregulados, dentre eles, podemos citar a adenosina trifosfato, adenosina difosfato, adenosina monofosfato e o nucleosídeo adenosina. O aumento na concentração de adenosina trifosfato extracelular estaria ligado a episódios estressantes, comuns a pessoas com transtorno depressivo, segundo Burnstock (2018), ele se caracteriza como componente do sistema de sinalização purinérgica, que está relacionado a vários processos fisiológicos de saúde e doença, como resposta inflamatória e imunológica, neurotransmissão e neuroproteção, agregação plaquetária e tromborregulação. O sistema purinérgico é composto por enzimas, moléculas e receptores, e está presente em todas as células, sua sinalização é mediada por nucleotídeos e nucleosídeos que agem como mensageiros extracelularmente nos receptores específicos em diferentes sistemas e órgãos. As enzimas que compõem o sistema são responsáveis pela hidrólise dos nucleotídeos e

nucleosídeos, chamadas de ectonucleotidasas, dentre elas, se destaca a ecto-5'-nucleotidase que catalisa a última etapa da hidrólise da adenosina trifosfato, o que resulta na produção de adenosina. Estudos recentes demonstram que mudanças na sinalização purinérgica estão envolvidas na patofisiologia e, possivelmente, na terapêutica de muitas doenças, dessa forma pode ser uma via de busca para a melhora nos sintomas do transtorno depressivo (Cardoso, 2021). **Objetivo:** Avaliar a atividade da ecto-5'-nucleotidase para hidrólise de adenosina monofosfato em adenosina, em plaquetas de pacientes com transtorno depressivo em relação ao grupo controle e suas possíveis consequências. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal de abordagem quantitativa para avaliação de componentes do sistema purinérgico em adultos com transtorno depressivo e controles. Os pacientes foram selecionados a partir de registros de prontuários eletrônicos com o auxílio do psicólogo do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) da cidade de Chapecó (SC) e, a partir do contato prévio do pesquisador no momento das consultas, convidados a participarem da pesquisa. Foram incluídos pacientes e pessoas saudáveis de 40 a 59 anos de idade, pois foi identificada uma maior incidência de pacientes em tratamento nessa faixa etária, tendo uma adesão de somente 36 indivíduos ao grupo de pacientes e outros 36 ao grupo controle devido às dificuldades dos pacientes em comparecerem ao local de coleta. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi coletado 5mL de sangue por punção venosa para a separação das plaquetas. Para analisar a atividade da enzima ecto-5'-nucleotidase em plaquetas foi realizada por método colorimétrico, seguindo a metodologia descrito por Pilla et al. (1996) e modificado por (Lunkes et al. 2003). A normalidade dos dados foi verificada e a análise estatística foi realizada utilizando teste de Wilcoxon para a comparação de médias de variáveis não paramétricas, sendo considerado significativo quando $p < 0,05$. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) sob parecer nº 5.191.879. **Resultados e discussão:** No grupo de pacientes a média de idade foi de $47,12 \pm 5,14$ anos e no grupo controle, a média de idade foi de $46,84 \pm 6,68$ anos ($p=0.6380$), mostrando que os grupos foram homogêneos em relação à idade. Os resultados relacionados à atividade da enzima ecto-5'-nucleotidase mostraram uma diferença significativa, sendo possível observar que a hidrólise da adenosina monofosfato em adenosina foi estatisticamente maior no grupo de pacientes comparado ao grupo controle, sendo $6,58 \pm 2,54$ vs. $11,24 \pm 9,40$ nmol Pi/min/mg de proteína, respectivamente, ($n=36$). Diante desse resultado, faz-se necessário entender as possíveis causas para o aumento da atividade enzimática nas plaquetas do grupo de pacientes e suas consequências na saúde destes. Estudos recentes demonstram uma desregulação na concentração dos nucleotídeos adenosina trifosfato, adenosina difosfato e adenosina monofosfato, e no nucleosídeo adenosina em pacientes com transtorno depressivo. A adenosina trifosfato, em especial, está caracterizado como principal nucleotídeo com notável relação com o estresse, situação patológica comum nos distúrbios psiquiátricos de forma geral (RIBEIRO; RONCALHO; GLASER, 2019), ele é convertido em adenosina difosfato, que será convertido em adenosina monofosfato e por fim será transformado em adenosina, esta última etapa é hidrolisada pela enzima ecto-5'-nucleotidase, que encontra-se aumentada no grupo de pacientes, esse aumento pode ser entendido como uma resposta às altas concentrações de seu substrato, a adenosina trifosfato. Associado a isso, surgem os riscos de problemas relacionados à agregação plaquetária, uma vez que a adenosina trifosfato é uma molécula pró agregante plaquetária. Plaquetas são os menores corpúsculos de sangue, em

repouso tem um formato discóide e sua função principal é a hemostasia, ou seja, interrompe o fluxo sanguíneo, mas, associado ao sistema purinérgico ocorre desencadeamento da agregação plaquetária, pelo ligamento da adenosina difosfato aos receptores purinérgicos, ou seja, a NTPDase, a qual hidrolisa a transformações da adenosina. O endotélio vascular, em um organismo saudável é responsável por manter os vasos sanguíneos íntegros e a fluidez do sangue, ele atua como um anticoagulante e eliminando a ativação plaquetária. Isso se dá através de alguns mecanismos trombaregulatórios, incluindo o catabolismo de nucleotídeos purinérgicos, que é realizado pelas enzimas, de superfície plaquetária, como a NTPDase e a ecto-5'-nucleotidase. Esses nucleotídeos são liberados constantemente pelas células vasculares em baixas taxas. No entanto, quando as células vasculares são lesionadas, esses nucleotídeos serão liberados em grande quantidade e irão se ligar aos receptores purinérgicos expressos na superfície das plaquetas. A adenosina difosfato irá se ligar aos receptores P1Y1 e P2Y12, e a adenosina trifosfato ao receptor P2X1. Essa ligação permite um maior influxo de cálcio, induzindo mudança no formato das plaquetas e aumento na produção de tromboxano A2, mediador pró-agregante, estimulando a agregação plaquetária. Essa ativação das plaquetas pode ser prejudicial à saúde do sistema cardiovascular, podendo levar a formação de trombos e a graves patologias cardiovasculares, como a Hipertensão Arterial Sistêmica e Infarto Agudo do Miocárdio. **Considerações finais:** Diante do exposto, é possível notar que o transtorno depressivo é um problema de saúde pública, frequente e pode levar a graves complicações de morbidade e mortalidade nos pacientes, sendo assim, faz-se necessário entender os mecanismos fisiológicos dessa patologia, especialmente relacionado ao aumento da atividade enzimática nas plaquetas gerando assim um risco cardiovascular. Diante deste estudo podemos notar uma diferença significativa entre os grupos, a atividade enzimática nas plaquetas foi maior no grupo de pacientes comparada ao grupo controle, assim sendo, podemos concluir que seu nível está aumentado devido à alta concentração de seu substrato, a adenosina monofosfato, provinda de uma cadeia de hidrólise da adenosina trifosfato, essa, por ser uma molécula pró agregante plaquetária está envolvida em riscos de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e aumento do risco de complicações trombóticas que podem ser as principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes. Portanto, faz-se necessária uma investigação minuciosa com o intuito de desvendar os mecanismos fisiopatológicos desse transtorno e suas relações.

Descritores: Transtorno depressivo; Ecto-5'-Nucleotidase; Purinérgicos;

REFERÊNCIAS

CARDOSO, A. M., MANFREDI, L. H., and MACIEL, S. F. V. O., eds. Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas. **Scielo**. Chapecó: Editora UFFS, 2021, 399 p. ISBN: 978-65-86545-47-0. DOI: <https://doi.org/10.7476/9786586545494>. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/hj25v/pdf/cardoso-9786586545494.pdf>. Acesso em: 24 abr, 2024.

CARDOSO, A. M., ANELI, N. M., LAMMERS, M., MÂNICA, A., ZANINI, D., MACIEL, S. F. V. O., SÉVIGNY, J., CORRALO, V. S., and DE SÁ, C. A., O treinamento resistido reduz a ativação plaquetária em mulheres hipertensas: o papel da sinalização purinérgica. **Journal of Hypertension** 41(11):p 1745-1752, novembro de 2023. DOI: <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003529>. Disponível em: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2023/11000/resistance_training_reduces_platelet_activation_in.10.aspx#JCL-P-9. Acesso em 24 abr. 2024.

CHEFFER, A., Castillo ARG, Corrêa-Velloso J, Gonçalves MCB, Naaldijk Y, Nascimento IC, Burnstock G, Ulrich H. Purinergic system in psychiatric diseases. **Mol Psychiatry**. 2018 Jan; 23(1):94-106. DOI: <http://doi:10.1038/mp.2017.188>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948971>. Acesso em: 24 abr, 2024.

PILLA, C., EMANUELLI, T., Frassetto S. S., BATTASTINI, A. M., DIAS, R. D. and SARKI, J.J. ATP diphosphohydrolase activity (apyrase, EC 3.6.1.5) in human blood platelets. **Platelets**. 1996;7(4):225-230. DOI: <http://doi:10.3109/09537109609023582>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21043691/#:~:text=Human%20platelets%20contain%20an%20ATP,or%20glucose%2D6%2Dphosphate>. Acesso em: 24 abr, 2024

RIBEIRO, Deidiane E.; RONCALHO, Aline L.; GLASER, Talita *et al.*, P2X7 Receptor Signaling in Stress and Depression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, p. 2778, 2019. DOI: <http://doi:10.3390/ijms20112778>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174279>. Acesso em: 24 abr, 2024.

Financiamento: UFFS - Universidade Federal da Fronteira Sul

Agradecimentos: UFFS - Universidade Federal da Fronteira Sul