

II SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Neurodegenerativas



PAPEL DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA NA NEUROINFLAMAÇÃO PRESENTE NO TRANSTORNO DE DEPRESSÃO GRAVE ASSOCIADO A COVID-19

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Júlia Leão Batista Simões¹
Eduarda Luiza Maciel da Silva²
Agatha Carina Leite Galvan³
Margarete Dulce Bagatini⁴

RESUMO:

Introdução: A depressão, entre tantos outros fatores, pode desenvolver-se a partir de processos neuroinflamatórios estimulados e sustentados através da ativação da microglia, da cascata de citocina, desregulação de sistemas hormonais, neurotransmissores e diminuição da serotonina disponível. A COVID-19 está intimamente ligada a processos inflamatórios, principalmente relacionados às citocinas que podem alterar a permeabilidade hematoencefálica, levando à neuroinflamação, tornando-se um fator de risco importante para o desenvolvimento do transtorno depressivo. A partir disso, o sistema purinérgico (conexão de Adenosina (ADO) e adenosina trifosfato (ATP) com seus receptores), principalmente as potencialidades do receptor P2X7, está relacionado à regulação de processos inflamatórios na cascata de citocinas, neuromodulação, e diminuição de fenótipos depressivos, sendo um alvo terapêutico para ambas as patologias. **Objetivos:** Correlacionar os processos pelos quais a COVID-19 pode levar ao desenvolvimento da depressão e analisar o uso do receptor purinérgico P2X7 como alvo terapêutico para ambas patologias. **Metodologia:** Revisão integrativa de literatura por meio de

¹Júlia Leão Batista Simões, Aluna de graduação em medicina. <http://lattes.cnpq.br/4248440060377647>. julialeobatistasimoes@gmail.com

²Eduarda Luiza Maciel da Silva, Aluna de graduação em enfermagem. <http://lattes.cnpq.br/5891464492213512>. eduardaluizamds@gmail.com

³Agatha Carina Leite Galvan, Aluna de graduação em enfermagem. <http://lattes.cnpq.br/2397730882610758>. rudimargalvan31@gmail.com

⁴Margarete Dulce Bagatini, docente dos cursos de Enfermagem e Medicina. <http://lattes.cnpq.br/1677000967927092>. margarete.bagatini@uffs.edu.br

II SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Neurodegenerativas



buscas nas bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect* utilizando os descritores “Depression” e “COVID-19” associados à “Purinergic signaling” e “ATP”, utilizando o operador booleano “AND”. **Resultados:** O estresse oxidativo pode aumentar a atividade do sistema imune, afetar padrões de sinais cerebrais, neurodegeneração, causar o aumento da liberação de cortisol e ativação da microglia, tanto como na infecção SARS-CoV-2 como no transtorno depressivo. No COVID-19 a ligação do ectodomínio da sua proteína S com a proteína ECA2 em seu domínio peptídico torna mais suscetível sua entrada no tecido cerebral, por conseguinte, a entrada dessas partículas virais propicia a liberação de uma cascata de citocinas pró-inflamatórias marcadas pelo aumento dos níveis de interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral, aumento da indoleamina 2,3-dioxigenase, a qual diminuiu o aminoácido triptofano (associada à produção de serotonina). No desenvolvimento da depressão há diminuição de serotonina disponível, desregulação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e alteração na neurogênese. Esses processos são desencadeados e sustentados pelo aumento de substâncias inflamatórias, que geram a ativação da microglia, formação da cascata de citocinas, assim como no COVID-19. O sentimento de estresse que pode ser causado pela hospitalização, isolamento físico, solidão entre outros fatores decorrentes da pandemia da COVID-19, leva a uma maior secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que ativará o eixo HPA, liberando corticotrofina (ACTH), glicocorticóides e IL-6, propícios para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, como a depressão. A atuação do sistema purinérgico em mecanismos relacionados à neurotransmissão e neuromodulação através dos seus receptores, tende a ser uma potencialidade às patologias. A adenosina (ADO) liga-se aos receptores purinérgicos P1 (subdivididos em A1, A2A, A2B e A3) e o ATP aos P2s (ionotrópicos P2X e metabotrópicos P2Y). A1 e A3 são responsáveis pela inibição da produção de cAMP, e o A2A e A2B estimulam a produção do mesmo. Já o A1, A2A e A3 controlam a plasticidade sináptica e liberação de glutamato, dopamina e GABA, sistemas serotoninérgicos entre outros neurotransmissores, podendo ser usados na neuromodulação da Depressão e COVID-19. O P2 mais estudado e linkado à depressão é o P2X7, pois está envolvido na modulação de diferentes neurotransmissores e atividade pró-inflamatória quando ativado por altas concentrações de ATP/ADP. Conforme a sinalização purinérgica, essa alta concentração em pacientes com COVID-19, realiza a ativação plaquetária, ativando fibrinogênio, agravando

II SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Neurodegenerativas



condições dispostas a formulação de trombos e fatores pró-inflamatórios. Há uma potencialidade terapêutica, portanto, do antagonismo ou deleção do receptor P2X7 como opção para diminuição dos sintomas da COVID-19 e Depressão. Pois, quando há grandes quantias de ATP extracelular e aciona o receptor, a entrada de Na^+ e Ca^{2+} e saída de K^+ e outros cátions é permitida, desconfigurando a homeostase da célula, que então libera pró-IL-1 β . Isso pode estimular radicais livres, apoptose, modulação da sinalização intracelular, plasticidade sináptica e aumento ou inibição da neurogênese. Atualmente há antagonistas do tipo AZ-10606120 e selectivo P2rx7 Brilhante G azul (BBG), que demonstram aumentar BDNF e diminuir fenótipos depressivos em camundongos. A deleção genética do P2X7 também é estudada e resulta no aumento dos níveis 5-HT e BDNF. Contudo, mesmo que fenótipos antidepressivos foram evidenciados em camundongos com deleção do receptor, os antagonistas seletivos tiveram melhores resultados antidepressivos. **Conclusões:** Conforme a interação neuroinflamatória entre os sintomas da depressão e COVID-19, conclui-se que o sistema purinérgico é atuante na plasticidade neural e neuroinflamação quando ativado. Os antagonistas ou deleção do P2X7, podem inibir a formação da tempestade de citocinas, diminuir danos à microglia, barreira hematoencefálica e aumentar fenótipos antidepressivos, apresentando grande potencial terapêutico para pacientes depressivos infectados pelos SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Depressão, COVID-19, Sistema Purinérgico.