

ANÁLISE DA NTPdase1/CD39 EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO HEMODIALÍTICO SUBMETIDOS A ACUPUNTURA AURICULAR

Keroli Eloiza Tessaro da Silva

Universidade Federal da Fronteira Sul

Keroli_eloiza@outlook.com

Débora Tavares de Resende e Silva

Universidade Federal da Fronteira Sul

debora.silva@uffs.edu.br

Eixo 02: Ciências Biológicas

RESUMO

Para manter a homeostase sistêmica os pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) são submetidos a terapias, dessas, a hemodiálise. Pacientes renais crônicos possuem estado inflamatório progressivo. O sistema purinérgico é um dos mediadores dos processos pró e anti-inflamatórios. Dos constituintes, destaca-se a molécula de Adenosina Trifosfato (ATP) e as ectonucleotidases, dessas a NTPdase 1/CD39. Trata-se de um estudo quantitativo e intervencional, que objetivou analisar a atividade enzimática da NTPdase 1/CD39 antes e após intervenção de Acupuntura Auricular (AA). O protocolo de AA foi fechado e teve duração de 12 semanas. Utilizou-se do programa GraphPad Prism 8 para análise estatística. O estudo contou com um n=33 pacientes. Após protocolo de AA houve redução da atividade enzimática da NTPdase 1/CD39. Denota-se que após a aplicação do protocolo proposto, sugere-se uma redução do ambiente pró-inflamatório.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica. Inflamação. Terapias Complementares.

INTRODUÇÃO

As condições crônicas de saúde são de curso longo ou permanente que exigem ações contínuas, proativas e integradas do sistema de atenção à saúde, dos profissionais e dos usuários, para que haja um controle efetivo e de qualidade durante o tratamento (MENDES, 2018). Dentre essas condições pode-se citar a Doença Renal Crônica (DRC), que é caracterizada pela disfuncionalidade dos rins.

Nesse sentido, os rins são órgãos que desempenham funções primordiais de filtração de toxinas e lixos metabólicos provenientes do metabolismo celular, realizando também a excreção e regulação endócrina (SANTOS *et al.*, 2018b), ademais, quando esse não desempenha determinadas funções instala-se o quadro de Insuficiência Renal, que pode ser definida como aguda ou crônica (AGUIAR *et al.*, 2020). Por conseguinte, após a instalação do quadro de DRC o paciente é submetido a Terapias Renais Substitutivas (TRS) para controle da homeostase sistêmica, uma dessas terapias é o tratamento de Hemodiálise (HD) (SANTOS *et al.*, 2018b).

Assim, vale evidenciar que em quadros de deflagração da função renal ocorrem inúmeras sinalizações bioquímicas e fisiológicas, sendo associadas à sinalização purinérgica.

Dessa forma, vale destacar que o sistema purinérgico corresponde a uma via de sinalização celular, composta por moléculas, receptores e enzimas, que se envolvem em processos anti-inflamatórios e pró-inflamatórios. Ademais, no processo de DRC ocorre um estado de constante inflamação e o sistema purinérgico por vezes atua exacerbando essa resposta, nesse viés a elevação deste quadro gera danos a nível celular renal, que compromete a viabilidade da função do rim que nos quadros de DRC já encontra-se afetada (JOST; BIZUTI; SILVA, 2021).

Nessa circunstância, uma das ferramentas não farmacológicas utilizadas como terapêuticas para condições crônicas de saúde são as Práticas Integrativas e Complementares (PICs), aplicadas no sistema público de saúde e reconhecidas desde o final dos anos 1970, com a Primeira Conferência Internacional de Assistência Primária em Saúde (Alma Ata, Rússia, 1978). No Brasil esse movimento ganhou força a partir da Oitava Conferência Nacional de Saúde 1986, e desde então se intensificou e expandiu. Nesse viés, em 2006 surge a Portaria GM/MS nº 971, que regulamenta a realização das PICs no Brasil. Vislumbrando os benefícios dessas práticas, essa portaria passou por ampliações e nos anos de 2017 e 2018 essa aumentou a oferta de serviços e atualmente o Sistema Único de Saúde (SUS) oferta ao todo 29 PICs (MINISTÉRIO DA SAÚDE, s.d).

Dentre essas, cabe destacar a Acupuntura Auricular (AA), que consiste na estimulação do pavilhão auditivo externo para o alívio de diversas situações patológicas. Nessa perspectiva, os pontos de estimulação podem ser realizados por diferentes materiais como, sementes de mostarda, agulhas, dentre outros, de maneira neurofisiológica esses estímulos são transmitidos nas terminações nervosas via nervos espinhais e cranianos, do Sistema Nervoso Periférico (SNP) para o Sistema Nervoso Central (SNC), essa prática tem tido resultados positivos no manejo de diversas situações crônicas de saúde, incluindo a DRC (PUHLE, 2022).

Este trabalho visa fornecer mais evidências acerca dos efeitos da AA em pacientes com DRC em tratamento hemodialítico, elucidando possíveis benefícios no prognóstico da amostra, especialmente no que tange aos parâmetros referentes ao sistema purinérgico. Por conseguinte, tal estudo é de fundamental importância, pois a promoção de pesquisas auxilia no estabelecimento de práticas baseadas em evidência, além de elucidar como as associações de marcadores e receptores purinérgicos podem favorecer a implementação de novas práticas de tratamentos alternativos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi composto por pacientes maiores de 18 anos com DRC em tratamento de hemodiálise há no mínimo 6 meses de uma clínica referência do município de Chapecó SC. Excluiu-se do estudo pacientes que vieram a óbitos ou que não cumpriram 75% do protocolo proposto. Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob CAEE 42603621.20000.5564. Para a realização do estudo foi proposto um protocolo de aplicação de AA pelo período de doze semanas. A aplicação do protocolo foi realizada por um especialista da área e os pontos foram estimulados a partir de protocolo já determinado por Lopes e Suliano (2020).

O estímulo realizado no pavilhão auricular foi feito com sementes de mostarda, as quais eram fixadas com micropore sobre a superfície da pele. A cada sete dias era realizada uma nova aplicação, durante o protocolo houve alternância das orelhas. Foram estimulados dez pontos dentre eles: lumbago, uretra, analgesia, relaxamento muscular, subcortex, SNC, Sistema Nervoso Autônomo (SNA), rim, adrenal, hipotálamo.

No que refere-se a coleta de dados realizou-se coleta de amostras biológicas antes e após intervenção. Para a análise da atividade enzimática da NTPDase 1/CD39 utilizou-se do protocolo adaptado de Leal *et al.*, 2005. Os dados obtidos foram tabulados em planilha do Excel, após, foram submetidos aos testes estatísticos no programa GraphPad Prism versão 8.0. Testou-se a normalidade dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk, após o teste de Dixon foi utilizado para verificar a presença de outliers e por último foi realizado o teste de Wilcoxon para comparar as médias. Foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O presente estudo foi composto por 36 pacientes com diagnóstico de DRC, em tratamento HD. Ao longo das 12 semanas de intervenção, dois pacientes vieram a óbito e um paciente realizou transplante renal, desse modo, o grupo contou com 33 pacientes até o final do protocolo de intervenção. Foi possível observar que a amostra foi composta por um número maior de indivíduos do sexo feminino, quando comparadas ao sexo masculino, e a média de idade dos participantes foi de $(57,39 \pm 14,51)$ anos.

No que tange ao perfil da população estudada, nota-se que 57,57% são do sexo feminino, entretanto no Inquérito Brasileiro de Diálise (2021), verificou-se que 58% da população em tratamento são do sexo masculino, essa divergência pode ser justificada, devido o presente estudo ter trabalhado com um grupo restrito de pacientes o que pode divergir da situação nacional.

Adiante, o sistema purinérgico é composto por diversas moléculas dentre essas a NTPDase 1/CD39 que hidrolisa sequencialmente a molécula de ATP até gerar o AMP. O ATP no ambiente extracelular é pró inflamatório e a NTPDase 1/CD39 age sobre essa molécula gerando uma resposta imunossupressora, por este motivo denota-se que a principal via regulatória da mediação do processo inflamatório pelo sistema purinérgico no rim é a NTPDase 1/CD39 (Dwyer; Kishore; Robson, 2020). Nos testes da atividade enzimática da NTPDase 1/CD39 em relação a molécula de ATP, houve diminuição significativa, quando comparados os valores de hidrólise obtidos antes $(192,23 \pm 189,18)$ nmol Pi/min/mg proteína) e após $(52,29 \pm 26,09)$ nmol Pi/min/mg proteína) protocolo de AA ($p = < 0,0001$).

Estudos sugerem que quando se tem um aumento sustentado de ATP extracelular ocorre danos a nível celular renal, que podem gerar tanto um quadro inflamatório quanto fibrose (Menzies *et al.*, 2017). Logo, em níveis elevados de ATP espera-se que haja uma maior atividade da cadeia de hidrólise, pois a atividade enzimática é extremamente importante para que o ambiente pró-inflamatório não seja instaurado. Nesse sentido, é notável no presente estudo que antes da realização do protocolo os indivíduos apresentavam uma maior atividade enzimática da CD39 o que diminuiu consideravelmente após protocolo, dado que sugestiona a redução do quadro inflamatório mediado pelo ATP.

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados revelam uma possível associação de um tratamento não convencional de AA para pacientes com DRC, pois a partir dos dados obtidos nota-se a diminuição da atividade da NTPDase 1/CD39 que atua mediante quadros inflamatórios. Entretanto mais estudos precisam ser realizados englobando outros marcados como interleucinas e demais moléculas

que constituem o sistema purinérgico a fim de elucidar com mais fidedignidade o papel da AA no controle da inflamação presente nos pacientes com DRC.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Lilian Kelen de *et al.* Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 23, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200044>. Acesso em: 26 jun. 2022.

JOST, Laura Nyland; BIZUTI, Mateus Ribeir; SILVA, Débora Tavares de Resende e Silva. Sinalização Purinérgica nas Doenças Renais. In: CARDOSO, Andréia Machado; MANFREDI, Leonardo Henrique; MACIEL; Sarah Franco Vieira de Oliveira (org). **Sinalização Purinérgica: Implicações Fisiopatológicas**. Chapecó: editora UFFS, 2021, p. 211-220.

MENDES, Eugênio Vilaça. Entrevista: a abordagem das condições crônicas pelo sistema único de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 2, p. 431-436, fev. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018232.16152017>. Acesso em: 08 fev. 2023.

MENZIES, Robert I *et al.* Purinergic signaling in kidney disease. **Kidney International**, N. 91, p. 315–323, 2017. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.08.029>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Práticas Integrativas e Complementares. Site: gov.br. sd. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/pics>. Acesso em: 01 fev. 2023

NEVES, Precil Diego Miranda Neves *et al.* Inquérito Brasileiro de Diálise. **Brazilian dialysis survey**, v. 43, n. 2, p. 217-227, 2021. Disponível em: https://www.bjnephrology.org/wp-content/uploads/articles_xml/2175-8239-jbn-2020-0161/2175-8239-jbn-2020-0161-pt.pdf. Acesso em: 10 jan. 2023.

PUHLE, Josiano Guilherme. O Efeito Da Auriculoterapia e do Exercício Físico Resistido Sobre o Estresse Oxidativo e na Qualidade de vida de Pacientes Renais Crônicos Submetidos a Hemodiálise. 2022. (Dissertação de Mestrado Programa Ciências Biomédicas). Disponível em: <https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/5542/1/PUHLE.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2022.

SANTOS, Viviane Fernandes Conceição dos *et al.* Percepções, significados e adaptações à hemodiálise como um espaço liminar: a perspectiva do paciente. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 22, n. 66 2018b. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-57622017.0148>. Acesso em: 26 jun. 2022.

LOPES, S. S.; SULIANO, L. C. **Protocolos Clínicos de Auriculoterapia**. 2ª ed. p. 172. Omnipax. Curitiba. 2020.

LEAL, D.B. *et al.* HIV infection is associated with increased NTPDase activity that correlates with CD39-positive lymphocytes. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1746, n.2, p.129-134, 2005. Disponível em:

<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/6174/000526313.pdf?sequence=1>. Acesso em: 03 fev. 2023.

DWYER, Karen M.; KISHORE, Bellamkonda K.; ROBSON, Simon C. Conversão de ATP em adenosina: uma chave mestra na doença renal. **Nature**, v. 16, p. 509-524, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0304-7>. Acesso em: 25 jan. 2023.