

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE MEDICINA**

**MARCELO AUGUSTO MOREIRA JUBINI
VICTOR EMANUEL MIRANDA SOARES**

**RECEPTORES PURINÉRGICOS P2X7 E A2A COMO BASES MOLECULARES E
ALVOS TERAPÊUTICOS PARA A DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

CHAPECÓ

2022

MARCELO AUGUSTO MOREIRA JUBINI
VICTOR EMANUEL MIRANDA SOARES

**RECEPTORES PURINÉRGICOS P2X7 E A2A COMO BASES MOLECULARES E
ALVOS TERAPÊUTICOS PARA A DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - *campus* Chapecó, como requisito parcial para a obtenção do grau de Médico.

Professora Orientadora: Dr.^a Daniela Zanini

CHAPECÓ
2022

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Jubini, Marcelo Augusto Moreira
RECEPTORES PURINÉRGICOS P2X7 E A2A COMO BASES
MOLECULARES E ALVOS TERAPÊUTICOS PARA A DEPRESSÃO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA / Marcelo Augusto Moreira Jubini,
Victor Emanuel Miranda Soares. -- 2022.
52 f.:il.

Orientadora: Dr^a Daniela Zanini

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Chapecó, SC, 2022.

1. Sinalização purinérgica. 2. Receptores
Purinérgicos. 3. Adenosina. 4. ATP. 5. Depressão. I.
Soares, Victor Emanuel Miranda II. Zanini, Daniela,
orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV.
Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MARCELO AUGUSTO MOREIRA JUBINI
VICTOR EMANUEL MIRANDA SOARES

**RECEPTORES PURINÉRGICOS P2X7 E A2A COMO BASES
MOLECULARES E ALVOS TERAPÊUTICOS PARA A DEPRESSÃO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Curso de Graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação no respectivo componente da grade do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

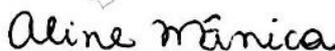
Orientadora: **Professora Dr.^a Daniela Zanini**

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 18/08/2022

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Daniela Zanini – UFFS
Orientadora



Prof.^a Dr.^a Aline Mânica – UNOCHAPECÓ
Avaliador 1



Prof.^o Me. Felipe José Nascimento Barreto
Avaliador 2

RESUMO

Introdução: Os processos depressivos têm como característica a presença de humor triste, vazio ou irritável, que prejudicam a qualidade de vida e o funcionamento biopsicossocial do indivíduo. A depressão é um transtorno incapacitante, que apresenta fisiopatologia complexa, envolvendo as hipóteses neurotrófica, monoaminérgica e neuroendócrina, associadas a fatores genéticos e ambientais. Nos últimos anos a literatura tem demonstrado o envolvimento da sinalização purinérgica na resposta fisiológica ao estresse, bem como no processo fisiopatológico da depressão e dos demais transtornos de humor, fazendo com que essa via de sinalização apresente fundamental importância para a melhor compreensão e manejo da doença.

Objetivo: reunir os dados da literatura sobre a relação entre a expressão dos receptores purinérgicos P2X7 e A2A e seu papel no desenvolvimento e no agravamento dos transtornos depressivos, bem como os efeitos da modulação desses receptores como alternativa terapêutica no tratamento da depressão. **Metodologia:** foi realizada uma revisão sistemática de literatura por meio da busca nas bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect* pelos artigos publicados nos últimos 10 anos, considerando modelos animais de depressão. **Resultados:** O P2X7R possui estudos mais avançados e papel mais consolidado na depressão, de tal maneira que, resumidamente, sua ativação e maior expressão produzem um fenótipo depressivo, enquanto seu bloqueio apresenta efeitos antidepressivos. Por outro lado, o papel do A2AR ainda é controverso na literatura, de modo que alguns estudos apontam seu antagonismo como benéfico para o tratamento da depressão, enquanto outros demonstram que sua ativação cursa com melhora dos sintomas depressivos. **Conclusão:** Os receptores estudados mostraram relação próxima com os comportamentos depressivos e sua modulação apresentou resultados interessantes que podem servir de base para pesquisas futuras que busquem utilizar tais receptores como estratégia terapêutica para a depressão.

Palavras-chaves: sinalização purinérgica; receptores purinérgicos; adenosina; atp; depressão.

ABSTRACT

Introduction: Depressive processes are characterized by the presence of sad, empty or irritable mood, which impair the individual's quality of life and biopsychosocial functioning. Depression is a disabling disorder, which has a complex pathophysiology, involving neurotrophic, monoaminergic and neuroendocrine hypotheses, associated with genetic and environmental factors. In recent years, the literature has demonstrated the involvement of purinergic signaling in the physiological response to stress, as well as in the pathophysiological process of depression and other mood disorders, making this signaling pathway of fundamental importance for a better understanding and management of the disease. **Objective:** to gather data from the literature on the relationship between the expression of P2X7 and A2A purinergic receptors and their role in the development and aggravation of depressive disorders, as well as the effects of modulating these receptors as a therapeutic alternative in the treatment of depression. **Methodology:** a systematic literature review was performed by searching *PubMed* and *ScienceDirect* databases for articles published in the last 10 years, considering animal models of depression. **Results:** P2X7R has more advanced studies and a more consolidated role in depression, in such a way that, in short, its activation and greater expression produce a depressive phenotype, while its blockage has antidepressant effects. On the other hand, the role of A2AR is still controversial in the literature, so that some studies point to its antagonism as beneficial for the treatment of depression, while others demonstrate that its activation leads to an improvement in depressive symptoms. **Conclusion:** the receptors studied showed a close relationship with depressive behaviors and their modulation showed interesting results that can serve as a basis for future research that seeks to use such receptors as a therapeutic strategy for depression.

Keywords: purinergic signaling; purinergic receptors; adenosine; atp; depression.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT2B	5-hidroxitriptamina / Receptor 2B de serotonina
A2AR	Receptor A2A
ADA/CD26	Adenosina deaminase
Ado	Adenosina
ADP:	Adenosina difosfato
AMP:	Adenosina monofosfato
ASC:	<i>Apoptosis-associated Speck-like protein containing a Caspase</i>
ATP:	Adenosina Trifosfato
BBG:	<i>Brilliant Blue G</i>
BDNF:	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i> (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro)
CD73:	Ecto-5'-nucleotidase
CMS:	<i>Mild Chronic Stress</i> (Estresse Crônico Leve)
CRS:	<i>Chronic Restraint Stress</i> (Estresse de Restrição Crônica)
DeCS:	Descritores em Ciências da Saúde
DPCPX:	1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina
DSM-5:	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana Quinta Edição
FST:	<i>Forced Swim Test</i> (Teste de Natação Forçada)
GABA:	<i>Gamma Aminobutyric Acid</i> (Ácido Gama-aminobutírico)
HPA:	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IL-1 β :	Interleucina 1- β
IL-6:	Interleucina 6
ISRS:	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina)
LPS:	Lipopolissacarídeos
NF- $\kappa\beta$:	<i>Nuclear Factor kappa B</i> (Fator Nuclear Kappa β)
NMDA:	N-Metil D-Aspartato
NLRP1:	<i>NOD-like receptor family pyrin domain containing 1 nmols – Nanomols</i>

NLRP3:	<i>NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 nmols – Nanomols</i>
NTPDase1/CD39:	Ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase-1
P2X7R:	Receptor P2X7
PRISMA:	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes</i>
PROSPERO:	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RNA _m :	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i> (Ácido Ribonucleico Mensageiro)
SNC:	Sistema Nervoso Central
ISRSN:	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
TDM:	Transtorno Depressivo Maior
TNF- α :	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i> (Fator de Necrose Tumoral- α)
TST:	<i>Tail Suspension Test</i> (Teste de Suspensão de Cauda)
UCMS:	<i>Unpredictable Chronic Mild Stress</i> (Estresse Leve Crônico Imprevisível)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	METODOLOGIA	13
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	13
2.2	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	13
2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	13
2.4	DELINEAMENTO METODOLÓGICO E EXTRAÇÃO DE DADOS	14
2.5	SELEÇÃO DE ARTIGOS	15
3	RESULTADOS	16
3.1	DESENHOS EXPERIMENTAIS DOS ESTUDOS	16
3.4	MODELOS DE DEPRESSÃO	19
3.5	MODULAÇÃO DE RECEPTORES A2A NO CONTEXTO DA DEPRESSÃO	20
3.6	MODULAÇÃO DOS RECEPTORES P2X7 NO CONTEXTO DA DEPRESSÃO	23
4	DISCUSSÃO	27
4.1	TESTES COMPORTAMENTAIS PARA A DEPRESSÃO	27
4.1.1	Teste de natação forçada (FST)	27
4.1.2	Teste de suspensão de cauda (TST)	28
4.1.3	Testes de estresse leve crônico (UCMS, CMS, CRS)	29
4.2	RECEPTORES A2A	30
4.3	RECEPTORES P2X7	32
4.3.1	Efeitos do <i>knockout</i> genético do P2X7R	33
4.3.2	Modulação da resposta inflamatória e imunológica da depressão pelo P2X7R	34
4.3.3	Efeitos do antagonismo do P2X7R	37
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos são caracterizados pelo humor triste, vazio ou irritável, seguido de manifestações somáticas e cognitivas que prejudicam a qualidade de vida e o contexto biopsicossocial do indivíduo (BELMAKER; AGAM, 2008; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2019). Em relação ao espectro sindrômico, os transtornos depressivos diferenciam-se pela duração, momento e etiologia envolvida (GREENBERG; TESFAZION; ROBINSON, 2012; UHER et al., 2014; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2019). Na sua forma clássica, o transtorno depressivo é denominado de Transtorno Depressivo Maior (TDM), sendo caracterizada por episódios de pelo menos duas semanas de duração que envolvem alterações no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas (UHER et al., 2014; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Entre as características dos transtornos depressivos, ressalta-se a sua causalidade multifatorial, resultado de complexas interações entre fatores genéticos e ambientais, como os fatores socioeconômicos, psicológicos e biológicos (PARK et al., 2019; OMS, 2021; PENNER-GOEKE; BINDER, 2022). O diagnóstico do TDM é baseado nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana Quinta Edição (DSM-5), que auxiliam na caracterização dos transtornos de humor. (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014; McCARRON et al, 2021).

Os transtornos depressivos são um desafio à saúde pública. Estima-se que na pré-pandemia, a prevalência global do TDM encontrava-se próxima a 6% (MALHI; MANN, 2018; McCARRON et al, 2021). De acordo com Santomauro et al. (2021), durante a pandemia de COVID-19 observou-se um aumento de 27,6% da prevalência dos transtornos depressivos na população geral, com estimativa de 3.152.9/100.000 habitantes. Anos antes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apontou uma prevalência de 5,8% na população brasileira (OMS, 2017). (CORREIA; SANTOS; SOBRAL, 2018; MALHI; MANN, 2018).

Além disso, dados apontam que, aproximadamente, 80% dos indivíduos que foram tratados após o primeiro episódio depressivo podem recidivar, desenvolvendo um novo episódio ao longo da vida (MOLINA et al., 2012; CORREIA; SANTOS; SOBRAL, 2018). Sendo assim, o TDM apresenta-se como uma das principais causas de incapacitação crônica no

mundo, com repercussões negativas no contexto familiar e social (MOLINA et al., 2012; VOS et al., 2015; GBD et al, 2019; OMS, 2021).

Vale ressaltar que a fisiopatologia dos transtornos depressivos é complexa e associada a diversas hipóteses, como a neurotrófica, a monoaminérgica e a neuroendócrina (UHER et al., 2014). No entanto, nos últimos anos, estudos vêm dando destaque ao envolvimento da sinalização purinérgica nesse contexto (LUCAE et al., 2006; SKAPER; DEBETTO; GIUSTI, 2010; DOMENICI et al., 2019; CUI et al., 2020; ILLES; VERKHRATSKY; TANG, 2020).

A sinalização purinérgica consiste em um sistema complexo que compreende: i) moléculas de purinas e pirimidinas; ii) enzimas responsáveis pela hidrólise de nucleotídeos e nucleosídeos; iii) transportadores de membrana; e iii) inúmeros subtipos de receptores responsáveis pela resposta celular (CARDOSO et al, 2015; MAGNI et al., 2018). A cascata do sistema purinérgico tem como base a liberação de adenosina trifosfato (ATP) na corrente sanguínea ou na matriz extracelular frente a danos celulares (BURNSTOCK, 2013; RODRIGUES; TOMÉ; CUNHA, 2015).

Em relação à atividade das enzimas relacionadas à sinalização purinérgica, após a liberação do ATP se inicia seu processo de hidrólise, na qual é inicialmente convertida em adenosina monofosfato (AMP) e, em seguida, em adenosina (Ado), sendo tal ação mediada, respectivamente, pelas enzimas NTPDase 1 (CD39) e 5'-nucleotidase (CD73) Por fim, a Ado é convertida em inosina pela enzima adenosina deaminase (ADA - CD26), dando fim à cascata de sinalização purinérgica (DI VIRGILIO, 2005; YEGUTKIN, 2008; JUNGER, 2011; BURNSTOCK, 2013; ANTONIONI et al., 2013).

Ao longo dessa cascata, que se inicia com a liberação extracelular de ATP e termina com a conversão da Ado em inosina, é fundamental destacar a ação dos receptores purinérgicos, responsáveis pela modulação das ações dos nucleotídeos e nucleosídeos de adenina em nível celular e sistêmico (BURNSTOCK, 2007; BURNSTOCK, 2013). Os receptores purinérgicos podem ser classificados em duas grandes famílias: i) a dos receptores P2 que atuam como canais iônicos e são ativados por ATP e ADP; ii) e a dos receptores P1 que atuam por meio da proteína G, quando ativados pela Ado. (BURNSTOCK, 2007; BURNSTOCK, 2008; SPERLAGH, et al., 2012).

Os receptores são expressos vários tecidos e órgãos, inclusive no sistema nervoso central (SNC), relacionando-se com eventos fisiológicos e patológicos, como na regulação do sistema imune (CEKIC; LINDEN, 2016) e da cascata de coagulação (BERWANGER et al., 2019), no

crescimento tumoral (ROMAGNANI et al., 2020), na neurodegeneração (CUNHA, 2016) e, possivelmente na fisiopatologia dos transtornos neuropsiquiátricos (CHEFFER et al., 2018). Nesse sentido, o sistema purinérgico tem sido associado a importantes ações no SNC, como neuromodulação, estados ansiosos (EL YACOUBI et al., 2000; MAXIMINO et al., 2011), alterações do sono (PORKKA-HEISKANEN, 1999; CARÚS-CADAVIECO; DE ANDRÉS, 2012), da cognição e da memória por exemplo (WEI et al., 2011; SHEN et al., 2012).

Essas teses são reforçadas por estudos que sugerem que alterações de comportamento e humor estão associadas ao aumento na expressão dos receptores P2X7 e A2A no sistema límbico (BURNSTOCK et al., 2011; SPERLAGH, et al., 2012; SOUZA, 2015), bem como por estudos que apontam o papel de tais receptores nos transtornos depressivos (BARTOLI et al., 2020; DIAS et al., 2021). Adicionalmente, nos últimos anos pesquisas apontaram aumento de casos de depressão refratária aos tratamentos com antidepressivos convencionais, o que reforça a relevância da busca de novas estratégias terapêuticas que ajam em diferentes pontos do processo fisiopatológico da doença (BERLIM; TURECKI, 2007; BORBÉLY et al., 2022).

Sendo assim, o presente estudo consiste em uma revisão sistemática que trata sobre a relação entre os receptores purinérgicos A2A e P2X7 e os transtornos depressivos, uma vez que, conforme exposto, uma análise de estudos que verificaram a expressão, ação e efeitos da modulação de tais receptores em modelos depressivos é importante para que seja possível propor novas estratégias terapêuticas para a doença.

2 METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, baseada nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) e submetida ao *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o nº309328, em processo de aprovação. A revisão foi focada em dados quantitativos e qualitativos vinculados à expressão de receptores P2X7 e A2A em modelos de depressão, bem como os efeitos da modulação genética ou farmacológica sobre os estados depressivos. A pergunta da pesquisa foi: os receptores purinérgicos P2X7 e A2A possuem relação com a gênese da depressão e, conseqüentemente, possuem potencial terapêutico para a doença?

2.2 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a busca dos artigos foram utilizadas as bases de dados eletrônicas *PubMed* e *ScienceDirect*, utilizando-se os descritores ("Purinergic Receptors" OR "P2X7 receptor" OR "A2A receptor") AND ("Major Depressive Disorder" OR "Depressive Disorder" OR "Depression"), e utilizando os operadores booleanos: OR, AND. Os descritores foram baseados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, e o algoritmo booleano foi aplicado no *MeSH* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>). Os artigos selecionados foram compilados na plataforma *Rayyan* (*Intelligent Systematic Review*), específica para análise dos títulos e resumos. As buscas foram realizadas entre novembro de 2021 e janeiro de 2022.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Com o objetivo de especificar a análise dos dados presentes na literatura, foram compilados os estudos, publicados nos últimos 10 anos, que abordavam a expressão dos receptores P2X7 e A2A relacionando-os apenas aos transtornos depressivos. Não foram considerados estudos que abordaram outras doenças psiquiátricas, como o transtorno de humor bipolar, ou doenças neurológicas como a doença de *Parkinson* e a doença de *Alzheimer*.

Os critérios de inclusão foram: artigo original com texto completo em inglês, espanhol ou português; estudos com delineamento observacional ou intervenção, realizados em modelos animais; estudos que associam os receptores purinérgicos P2X7 e/ou A2A com o TDM; estudos

que avaliam os receptores purinérgicos P2X7 e/ou A2A como alvos terapêuticos para TDM; estudos com resultados publicados.

Os critérios de exclusão foram: trabalhos em formato de revisão; literatura cinza; estudos que não avaliaram os receptores P2X7 e/ou A2A em transtornos de humor depressivo; estudos que relacionaram o sistema purinérgico a outros transtornos neuropsiquiátricos; estudos que avaliem a depressão como secundária a outros transtornos neuropsiquiátricos; estudos com seres humanos/cultivo celular.

2.4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO E EXTRAÇÃO DE DADOS

As buscas foram realizadas entre os meses de novembro de 2021 a janeiro de 2022. A seguinte estratégia metodológica foi adotada: (1) aplicação dos descritores “(“*Purinergic Receptors*” OR “*P2X7 receptor*” OR “*A2A receptor*”) AND (“*Major Depressive Disorder*” OR “*Depressive Disorder*” OR “*Depression*”)” nas bases de dados do *Pubmed* e *ScienceDirect*; (2) compilação dos resultados encontrados na plataforma *Rayyan* (3) exclusão dos títulos repetidos; (4) seleção dos artigos conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos com base nos títulos e resumos; (5) seleção dos artigos conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos com base na leitura integral (6) extração de dados dos artigos selecionados após leitura integral.

A etapa de triagem inicial dos artigos foi realizada por meio da avaliação dos títulos e resumos, utilizando a plataforma *Rayyan*, por dois pesquisadores (MAMJ e VEMS) de forma independente, com base nos critérios de inclusão e exclusão supracitados. Os artigos incluídos na pesquisa após esta etapa foram lidos na íntegra por dois revisores (MAMJ e VEMS), de forma independente. Assim foi realizado o levantamento dos dados encontrados ou a exclusão do artigo com base nos critérios descritos. As inconsistências em ambas as etapas foram solucionadas pela avaliação por um terceiro pesquisador (DZ). Após a extração de dados, os resultados foram compilados em uma planilha eletrônica.

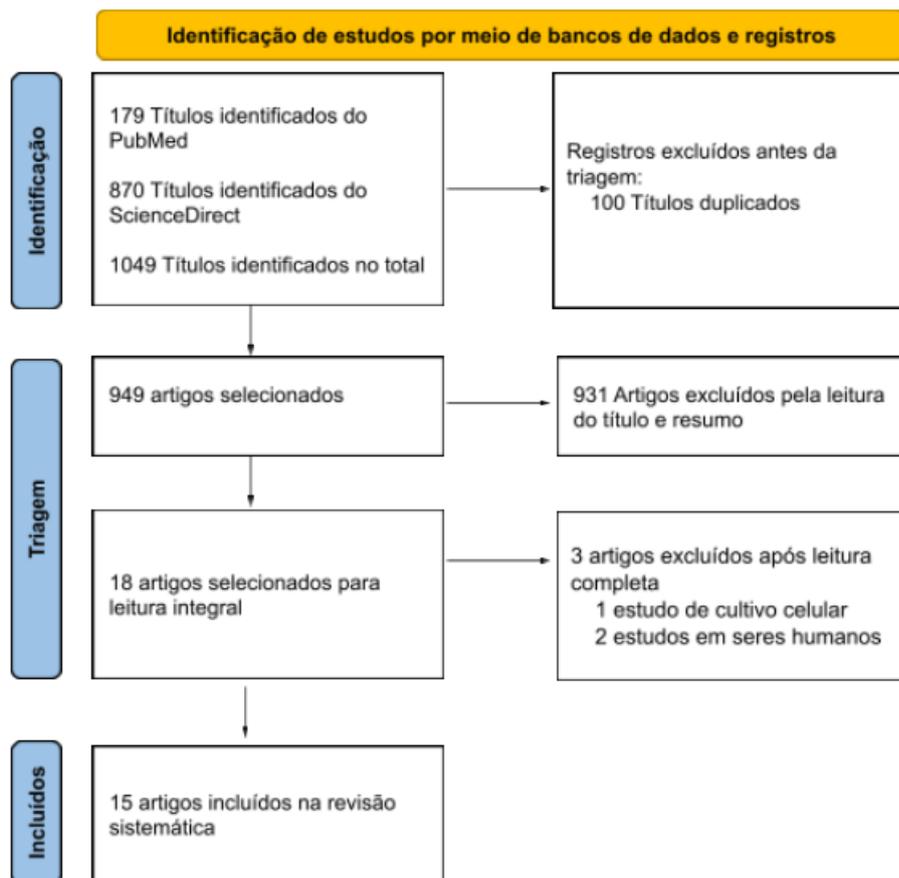
Nessa planilha, os dados obtidos foram estratificados de forma descritiva. Dessa forma, os dados extraídos dos artigos incluídos na amostra desta revisão foram organizados em relação ao nome do primeiro autor, ao título do artigo, ano de publicação, delineamento e objetivo da pesquisa. Em relação ao processo metodológico dos trabalhos selecionados, foram incluídos aspectos associados às características da população em estudo (Tabela 1). Foram registrados os modelos de depressão utilizados em cada experimento, bem como a intervenção, o *knockout*

genético dos receptores purinérgicos, uso de substâncias agonistas ou antagonistas e os resultados obtidos. Esses dados foram o substrato para o desenvolvimento dos resultados e discussão configurando uma revisão sistemática descritiva.

2.5 SELEÇÃO DE ARTIGOS

De 1.049 publicações encontradas, 1.034 foram excluídas, sendo 100 títulos removidos por serem duplicados entre as bases de dados utilizadas, 931 excluídos durante a triagem inicial e três excluídos após a leitura na íntegra, dentre os quais um foi excluído por realizar um experimento em cultivo celular e dois por realizarem experimentos em seres humanos. Em conclusão, 15 artigos passaram pelos critérios de exclusão e foram selecionados conforme a Figura 1.

Figura 1: Seleção de artigos para revisão sistemática sobre o papel dos receptores purinérgicos P2X7 e A2A nos transtornos depressivos de 2011 a 2021.



Fonte: elaborado pelos autores (2022).

3 RESULTADOS

3.1 DESENHOS EXPERIMENTAIS DOS ESTUDOS

Em relação aos artigos incluídos na revisão sistemática, todos estudos foram experimentais e com intervenção, comparando os grupos expostos com os grupos controles. Além disso, observou-se homogeneidade entre os protocolos experimentais aplicados nos estudos, conforme pode ser observado na Tabela 1.

No que diz respeito ao desenho experimental, todos os estudos utilizam modelos animais - camundongos - sendo a maioria (66,6%) com idade entre 7 semanas a 12 semanas. Os demais estudos não indicaram a faixa de idade da amostra utilizada. Os animais foram alojados em condições padrões com a temperatura média por volta de 22-23°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) em todos os estudos. A respeito do ciclo de luz, todos os protocolos adotados realizavam ciclo claro/escuro de 12h. Em todos os desenhos experimentais utilizados os animais tinham acesso livre (*ad libitum*) à água e à alimentação, exceto nos momentos de aplicação do protocolo de estresse no estudo conduzido por Crema e et al. (2013). Todos os experimentos apresentaram grupos controles e grupos de intervenção que eram submetidos às mesmas condições de testes. (KASTER et al., 2013; MA et al., 2014; CUNHA et al., 2015; DZIUBINA et al., 2016; FAROOQ et al., 2018; SZOPA et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019a; RIBEIRO et al., 2019b; XIA et al., 2020; ÖZ et al., 2020; VARANO et al., 2021.).

Vale destacar que o grupo liderado por BOUCHER et al. (2011) utilizou camundongos *knockout* para o receptor P2X7 (P2X7R). Em um dos experimentos realizados em seu estudo, XIA et al., 2020 também usaram animais *knockout* e a modulação farmacológica do P2X7R.

Tabela 1- Características da amostragem utilizada em cada estudo incluído na revisão (contínua)

Referência	Modelo experimental animal	Idade	Peso	Temperatura do alojamento	Ciclo claro/escuro	Água e alimento <i>ad libitum</i>
Boucher et al., 2011	Camundongos P2X7/ <i>knockout</i> e Camundongos WT	9-12 semanas	*	*	Invertido durante 12h.	Sim

Tabela 1- Características da amostragem utilizada em cada estudo incluído na revisão (continuação)

Referência	Modelo experimental animal	Idade	Peso	Temperatura do alojamento	Ciclo claro/escuro	Água e alimento <i>ad libitum</i>
Crema et al., 2013	Camundongos Wistar machos adultos	*	*	22±1 °C	07-19h	Sim, exceto durante os períodos de UCMS e CRS
Kaster et al., 2013	Camundongos <i>Swiss</i> machos	8 semanas	35-40g	21-23 °C	12-00h	Sim
Ma et al., 2014	Camundongos C57BL/6N adultos machos	8 semanas	20-25g	*	07-19h	Sim
Cunha et al., 2015	Camundongos <i>Swiss</i> machos	8-12 semanas	30-40g	21 ±1°C	07-19h	Sim
Dziubina et al., 2016	Camundongos <i>Swiss</i> Albino machos (CD-1)	*	18-25g	22 ± 2°C	12-00h	Sim
YUE et al., 2017	(1) Camundongos machos Sprague-Dawley e (2) camundongos C57BL/6 e P2X7-nulo de tipo selvagem (machos e fêmeas)	*	(1) 180-200 g (2) 25-30 g	*	12h	Sim, exceto durante os períodos de UCMS
Farroq et al., 2018	Camundongos BALB/cbyj@Rj machos	7 semanas	*	22±2°C	Invertido entre 02-08	Sim

Tabela 1- Características da amostragem utilizada em cada estudo incluído na revisão (conclusão)

Referência	Modelo experimental animal	Idade	Peso	Temperatura do alojamento	Ciclo claro/escuro	Água e alimento <i>ad libitum</i>
Aricioglu et al., 2019	Ratos albinos Wistar machos adultos	8-10 semanas de idade	*	22±2° C	07-19h	Sim
Szopa et al., 2019	Camundongos <i>Swiss Albino</i> machos	*	25-30 g	20-23°C	06-18h	*
Ribeiro et al., 2019a	Camundongos machos FSL/FRL	Cerca de 10 semanas	250 e 350 gramas	22±1°C	06-18h	Sim
Ribeiro et al., 2019b	Camundongos <i>Wistar</i> machos	Cerca de 8 semanas	250-280 gramas	24 ± 1 C	06-18h	Sim
Xia et al., 2020	Camundongos machos, sem raça especificada	Cerca de 3 meses	Cerca de 25g	22 ± 1°C	12-00h	Sim
ÖZ et al., 2020	Camundongos albinos <i>Wistar</i> , machos e fêmeas	*	*	22 ± 3 °C	07-19h	Sim
Varano et al., 2021	Camundongos albinos CD-1 machos	*	22-25 g	23 ± 1 °C	07-19h	Sim

Fonte: elaborado pelos autores (2022)

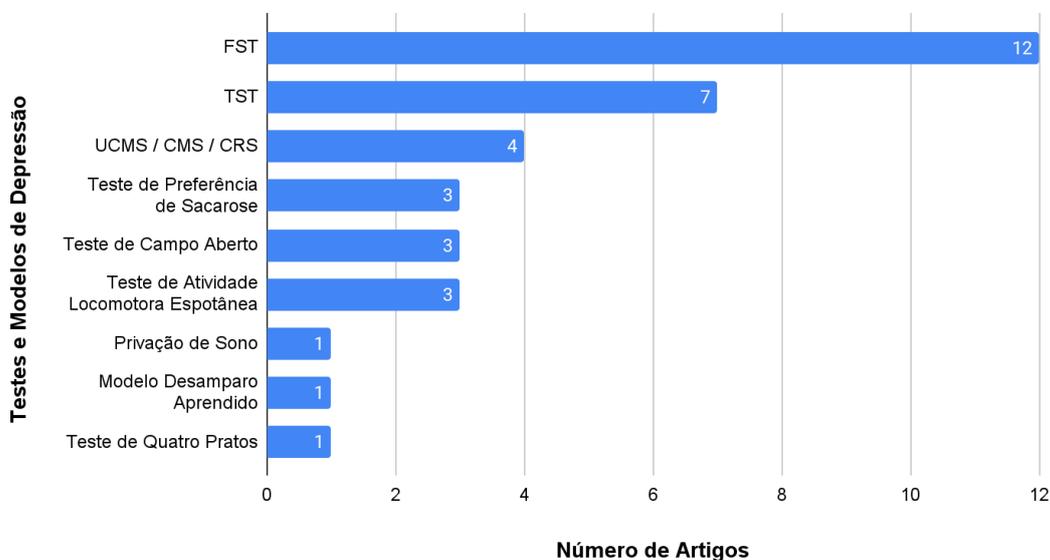
Nota: CRS (Estresse de Restrição Crônica); UCMS (Estresse Leve Crônico Imprevisível); *não especificado pelos autores.

3.4 MODELOS DE DEPRESSÃO

Vários testes foram aplicados para avaliação do comportamento depressivo dos camundongos. Alguns autores optaram por apenas um teste para depressão, enquanto outros autores utilizaram-se de mais um método de teste.

O teste mais utilizado nos artigos selecionados foi o Teste de Natação Forçada (FST), aplicado em 12 experimentos (80%) (KASTER et al., 2013; CREMA et al., 2013; MA et al., 2014; DZIUBINA et al., 2016; YUE et al., 2017; RIBEIRO et al., 2019a; SZOPA et al., 2019; ARICIOGLU et al., 2019; ÖZ et al., 2020; VARANO et al., 2021). Seguido pelo Teste de Suspensão de Cauda (TST), utilizado em 7 experimentos (46,6%) (KASTER et al., 2013; MA et al., 2014; DZIUBINA et al., 2016; CUNHA et al., 2015; SZOPA et al., 2019; VARANO et al., 2021). Em terceiro lugar, os testes de estresse, representados pelo teste de estresse crônico leve (CMS) e suas variações, o estresse leve crônico imprevisível (UCMS) e o estresse de restrição crônica (CRS), foram utilizados em 4 estudos (26,6%) (CREMA et al., 2013; YUE et al., 2017; ARICIOGLU et al., 2019; FAROOQ et al., 2018). Os demais testes observados foram o teste de preferência de sacarose (CREMA et al., 2013; ARICIOGLU et al., 2019; VARANO et al., 2021) o modelo desamparo aprendido (RIBEIRO, et al., 2019b), o teste de campo aberto (KASTER et al., 2013; YUE et al., 2017) e, por fim, a privação de sono (XIA et al., 2020). A frequência de utilização de cada teste está agrupada no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Frequência de utilização de cada teste e modelo de depressão nos artigos da amostra



Fonte: elaborado pelos autores (2022)

Nota: O gráfico compreende um número total de artigos maior que aquele que compõe a amostra (n=15) porque alguns estudos utilizaram mais de um teste/modelo de depressão

Nota 2: FST (Teste de Natação Forçada); TST (Teste de Suspensão de Cauda); UCMS (Estresse Leve Crônico Imprevisível); CMS (Estresse Leve Crônico); CRS (Estresse de Restrição Crônica).

3.5 MODULAÇÃO DE RECEPTORES A2A NO CONTEXTO DA DEPRESSÃO

Conforme os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados ao total 7 artigos (46,6%) que avaliavam a influência da modulação dos receptores A2A nos modelos de depressão (CREMA et al., 2013; KASTER et al., 2013; CUNHA et al., 2015; DZIUBINA et al., 2016; SZOPA et al., 2019; ÖZ et al., 2020; VARANO et al., 2021).

Kaster et al. (2013) avaliaram se efeito antidepressivo da inosina estava associado aos receptores A1 e A2A tendo como base o FST. Crema et al. (2013) observaram os CMS (mais especificamente Estresse Leve Crônico Imprevisível (UCMS) e CRS) relacionado ao comportamento depressivo e a expressão dos receptores de A1 no hipocampo e A2A estriatal. O grupo liderado por Cunha (2015) investigou se a creatina, de forma semelhante à cetamina, que tem sua ação antidepressiva parcialmente baseada em receptores purinérgicos (TAN et al., 2017), poderia proporcionar efeitos antidepressivos por meio da ativação dos receptores A1 e A2A em camundongos submetidos ao TST. Dziubina et al. (2016) avaliaram se compostos

derivados da purinediona por meio da afinidade para receptores de Ado A2A poderiam apresentar atividade antidepressiva e ansiolítica em camundongos.

Ainda, Szopa et al. (2019) estudaram se os efeitos da atividade antidepressiva da agomelatina e da tianeptina com base nos testes de desespero comportamental em camundongos, utilizando-se de antagonista seletivo do receptor A2A (A2AR) da Ado e 1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina (DPCPX), um antagonista seletivo do receptor A1 da Ado. Öz et al. (2020) avaliaram os efeitos antidepressivos relacionados ao sexo da substância zeatina como ligante do A2AR em camundongos submetidos ao modelo de desespero comportamental.

Por fim, Varano et al. (2021) trabalharam com síntese de novos derivados de tiazolo [5,4-d] pirimidina com alta afinidade para os receptores de Ado, A1 e A2A, e sua eficácia em modelos animais de depressão. Os resultados referentes aos estudos sobre o receptor A2A incluídos na amostra estão compilados na Tabela 2.

Tabela 2- Estudos envolvendo a modulação do receptor A2A no contexto da depressão (continua).

Referência	Título	Agente modulador	Resultados
Crema et al., 2013	<i>The effect of unpredictable chronic mild stress on depressive-like behavior and on hippocampal A1 and striatal A2A adenosine receptors</i>	Não se aplica	A regulação positiva dos receptores A2A no núcleo estriado após a aplicação do protocolo UCMS, indica que tal receptor pode estar associado ao comportamento depressivo.
Kaster et al., 2013	<i>The antidepressant-like effect of inosine in the FST is associated with both adenosine A1 and A2A receptors</i>	Inosina EHNA CHA DPMA DPCPX ZM241385	A inosina, nucleosídeo de purina endógeno que é formado durante a quebra da Ado, possui um efeito antidepressivo no FST e no TST, provavelmente através da ativação dos receptores Ado A1 e A2A, o que reforça o possível papel do sistema purinérgico nos transtornos depressivos.
Cunha et al., 2015	<i>Creatine, similarly to ketamine, affords antidepressant-like effects in the tail suspension test via adenosine A1 and A2A receptor activation</i>	Creatina e cetamina	A creatina, assim como a cetamina, exibe efeito antidepressivo no TST por meio de uma via dependente da ativação dos receptores A1 e A2A da Ado.

Tabela 2- Estudos envolvendo a modulação do receptor A2A no contexto da depressão (continuação).

Referência	Título	Agente modulador	Resultados
Dziubina et al., 2016	<i>Evaluation of antidepressant-like and anxiolytic-like activity of purinedione-derivatives with affinity for adenosine A2A receptors in mice</i>	KD66, KD167 e KD206	Os derivados de pirimido e imidazopurinodiona com alta afinidade por receptores A2A, KD 66, KD 167 e KD 206, mostraram atividade antidepressiva em testes comportamentais agudos e crônicos em camundongos. Isso reforça que tais compostos podem ser um alvo interessante para o desenvolvimento de agentes antidepressivos.
Szopa et al., 2019	<i>Agomelatine and tianeptine antidepressant activity in mice behavioral despair tests is enhanced by DMPX, a selective adenosine A2A receptor antagonist, but not DPCPX, a selective adenosine A1 receptor antagonist</i>	DMPX	O antagonista seletivo de A2AR, DMPX, possui bom papel adjuvante a moléculas antidepressivas clássicas, podendo potencializar seus efeitos. Assim, a combinação de um antagonista seletivo do A2AR e um antidepressivo pode ser uma nova estratégia para o tratamento da depressão.
Öz et al., 2020	<i>The sex-dependent antidepressant-like effects of zeatin in rat behavioral despair model as a candidate A2A receptor ligand</i>	Zeatina	A zeatina, uma citocinina derivada da adenina, ativa A2AR em animais e exerce um efeito antidepressivo tanto em fêmeas quanto em machos. Em conclusão, a zeatina pode ter um potencial uso terapêutico na depressão, atuando por meio de vias adenosinérgicas.
Varano et al., 2021	<i>Design and Synthesis of Novel Thiazolo[5,4-d]pyrimidine Derivatives with High Affinity for Both the Adenosine A1 and A2A Receptors, and Efficacy in Animal Models of Depression</i>	Derivados de 7-amino-2-arilmethyl-tiazolo [5,4-d] pirimidina	Novos compostos derivados de 7-amino-2-arilmethyl-tiazolo [5,4-d] pirimidina foram testados quanto à sua atividade antidepressiva por meio dos receptores de Ado. Como resultado, o derivado de 2-(2-fluorobenzil)-5-(furan-2il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina-7-amina apresentou atividade antidepressiva semelhante à da amitriptilina no FST, TST e teste de preferência de sacarose.

Fonte: elaborado pelos autores

Nota: Ado (Adenosina); A2AR (Receptor A2A); FST (Teste de Natação Forçada); P2X7R (Receptor P2X7); TST (Teste de Suspensão de Cauda); UCMS (Estresse Leve Crônico Imprevisível).

3.6 MODULAÇÃO DOS RECEPTORES P2X7 NO CONTEXTO DA DEPRESSÃO

Foram selecionados 8 artigos (53,3%) que abordaram os receptores P2X7 ao tema depressão, que estão compilados na Tabela 3 (BOUCHER et al., 2011; MA et al., 2014; YUE et al., 2017; FAROOQ et al., 2018; RIBEIRO et al., 2019a; RIBEIRO et al., 2019b; ARICIOGLU et al., 2019; XIA et al., 2020).

Boucher et al. (2011) avaliaram se a expressão diminuída de c-Fos em camundongos *knockout* para P2X7R expostos a repetidos testes de natação forçada estava relacionada a efeitos antidepressivos. Ma et al. (2014) analisaram os efeitos *Brilliant Blue G* (BBG), antagonista do P2X7R, nos níveis séricos do TNF α e o comportamento semelhante à depressão em camundongos submetidos à administração de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos.

Ademais, Yue et al. (2017) avaliaram os efeitos da ativação do P2X7R e do inflamassoma Proteína 3 que Contém Domínio de Pirina da Família NLR (NLRP3) em células gliais do hipocampo e sua relação com comportamento tipo depressivo em camundongos submetidos ao estresse crônico. Farooq et al. (2018) estudaram se os efeitos do BBG, antagonista do P2X7R reverte alterações comportamentais, ativação microglial e desregulação neuroendócrina em camundongos submetidos ao estresse UCMS.

Ainda, Ribeiro et al (2019a) estudaram se efeito antidepressivo induzido pelo bloqueio do P2X7R, por meio do antagonista A-804598, em ratos submetidos ao FST está associado à sinalização do fator de crescimento neurotrófico. Ribeiro et al. (2019b) buscou analisar se os níveis reduzidos de receptores P2X estão associados ao efeito antidepressivo no modelo de desamparo aprendido, para isso, utilizou-se o antagonista do P2X7Ro BBG e a imipramina, um antidepressivo tricíclico. Aricioglu et al. (2019) estudou os efeitos antidepressivos do bloqueio crônico do P2X7R por meio do uso de seu antagonista, BBG, através da inibição do inflamassoma da proteína 1 em camundongos modelo de UCMS de depressão.

Por fim, Xia et al. (2020) verificou se a privação do sono regula seletivamente os receptores astrocíticos 5-hidroxitriptamina (5-HT_{2B}) e desencadeia comportamentos do tipo depressivo através da estimulação dos P2X7R em camundongos.

Tabela 3 - Estudos envolvendo a modulação do receptor P2X7 no contexto da depressão (continua).

Referência	Título	Agente modulador/ Dose	Resultados
Boucher et al., 2011	<i>Resilience and reduced c-Fos expression in P2X7 receptor knockout mice exposed to repeated forced swim test.</i>	Knockout genético	O <i>knockout</i> genético do P2X7R em ratos resultou em redução da resposta ao estresse repetido, manifestada pelo surgimento de sintomas depressivos. Assim, sugere-se que o antagonismo deste receptor pode ser um alvo terapêutico futuro para a depressão, possivelmente melhorando a resiliência diante de situações estressoras.
Ma et al., 2014	<i>Effects of Brilliant Blue G on Serum Tumor Necrosis Factor-α Levels and Depression-like Behavior in Mice after Lipopolysaccharide Administration.</i>	BBG	O antagonista do P2X7R, BBG, tem efeitos anti-inflamatórios e antidepressivos em camundongos após inflamação induzida por LPS. Portanto, os antagonistas de P2X7R são uma terapia potencial para a depressão, agindo por uma via relacionada à inflamação.
Yue et al., 2017	<i>Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors.</i>	BzATP; BBG; A438079;	O estresse crônico aumenta os níveis de ATP extracelular no hipocampo e cursa com ativação sustentada do P2X7R e consequente liberação do inflamassoma NLRP3, resultando em comportamento do tipo depressivo. Além disso, o bloqueio ou <i>knockout</i> genético de P2X7R cursou com fenótipo antidepressivo, enquanto o uso de agonistas de P2X7R usados cronicamente desencadearam a depressão. Juntos, estes dados implicam que o eixo P2X7R/inflamassoma NLRP3 poderia ser o potencial alvo terapêutico para transtornos depressivos induzidos por estresse.
Farooq et al., 2018	<i>A P2X7 receptor antagonist reverses behavioural alterations, microglial activation and neuroendocrine dysregulation in an unpredictable chronic mild stress (UCMS) model of depression in mice.</i>	BBG	Assim como a fluoxetina, o BBG também foi eficaz em impedir o surgimento de comportamento depressivo após aplicação de estresse crônico em camundongos, bem como de estabilizar o eixo HPA e reduzir a ativação microglial no hipocampo. No entanto, ao contrário da fluoxetina, BBG não agiu sobre a neurogênese hipocampal, o que indica que seus efeitos antidepressivos, apesar de semelhantes, se dão por vias diferentes.

Tabela 3 - Estudos envolvendo a modulação do receptor P2X7 no contexto da depressão (continuação).

Referência	Título	Agente modulador	Resultados
Ribeiro et al., 2019a	<i>Antidepressant-like effect induced by P2X7 receptor blockade in FSL rats is associated with BDNF signalling activation.</i>	A-804598	O bloqueio do P2X7R induz um efeito antidepressivo associado a níveis aumentados de quinase BDNF-AKT-p70 S6 no hipocampo ventral, que pode ser mediado pela ativação do TRKB, apoiando a noção de que o antagonismo de P2X7R se configura como uma potencial nova estratégia antidepressiva.
Ribeiro et al., 2019b	<i>Reduced P2X receptor levels are associated with antidepressant effect in the learned helplessness model.</i>	BBG	A administração repetida de imipramina (15 mg/kg ip) reduziu os níveis de P2X7R e P2X4R apenas no hipocampo ventral. O efeito do antagonista de P2X7R/P2X4R BBG (50 mg/kg ip) com o tratamento repetido (7 dias), mas não agudo (1 dia) reduziu o número de falhas para escapar dos choques na sessão de teste do paradigma de desamparo aprendido, parâmetro semelhante ao regime de tratamento com imipramina. Esses resultados indicam que o bloqueio farmacológico ou diminuição da expressão de P2X7R está associado ao comportamento antidepressivo observado no paradigma de desamparo aprendido após administração repetida de drogas
Aricioglu et al., 2019	<i>Antidepressant-like Effects Induced by Chronic Blockade of the Purinergic 2X7 Receptor through Inhibition of Non-like Receptor Protein 1 Inflammasome in Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression in Rats.</i>	BBG	A administração crônica de BBG reduz, de forma dose-dependente, o comportamento depressivo em camundongos expostos ao protocolo de CMS. Tais efeitos podem estar pelo menos parcialmente relacionados à supressão de respostas neuroinflamatórias relacionadas ao inflamassoma e sugerem o envolvimento de NLRP1 na depressão.

Tabela 3 - Estudos envolvendo a modulação do receptor P2X7 no contexto da depressão (conclusão).

Referência	Título	Agente modulador	Resultados
Xia et al., 2020	<i>Sleep Deprivation Selectively Down-Regulates Astrocytic 5-HT(2B) Receptors and Triggers Depressive-Like Behaviors via Stimulating P2X(7) Receptors in Mice.</i>	Agonista 5-HT2BR: BW723C86 (BW); Antagonist a 5-HT2BR: SB204741	O mecanismo subjacente aos comportamentos do tipo depressivo induzidos por privação crônica de sono se inicia com o aumento do ATP extracelular que, por sua vez, ativa receptores P2X7R, desencadeando uma cascata que termina com a redução da expressão do receptor 5-HT2B.

Fonte: elaborado pelos autores (2022).

Nota: 5-HT2B (5-hidroxitriptamina / Receptor 2B de serotonina); ATP (Adenosina Trifosfato); BBG (*Brilliant Blue G*); BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro); CMS (Estresse Leve Crônico); HPA (Hipotálamo-Hipófise-Adrenal); LPS (Lipopolissacarídeo); NLRP1 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 1 nmols – Nanomols); NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 nmols – Nanomols); P2X4R (Receptor P2X4); P2X7R (Receptor P2X7); TRKB (Receptor da Quinase B Relacionada à Tropomiosina).

4 DISCUSSÃO

A partir dos resultados expostos, é notável que os receptores do sistema purinérgico, particularmente os A2AR e P2X7R, possuem estreita relação com o processo patológico da depressão e, portanto, a modulação de suas ações emergem como possíveis estratégias terapêuticas a serem exploradas nos próximos anos

Além disso, salienta-se que a elucidação das ações dos receptores do sistema purinérgico A2A e P2X7 são objetos de interesse em diversas pesquisas recentes, sendo estudados mundialmente em uma grande diversidade de processos fisiopatológicos. Assim, esse abrangente e promissor campo de estudo possibilita o desenvolvimento de pesquisas robustas pautadas na descoberta e no desenvolvimento de moléculas biologicamente ativas com especificidade para a ação nos receptores purinérgicos, uma vez que seus usos podem ser propostos em diversos ramos das ciências da saúde.

4.1 TESTES COMPORTAMENTAIS PARA A DEPRESSÃO

4.1.1 Teste de natação forçada (FST)

Proposto em 1977 por Porsolt et al., o FST é um dos testes mais consagrados na literatura para a avaliação de comportamentos depressivos e de eficácia de antidepressivos e, por isso, um dos mais utilizados nas pesquisas (PORSOLT; PICHON; JALFRE, 1977). Consiste em recipiente transparente preenchido com água, onde se coloca o camundo. Dessa forma, o roedor é filmado por 6 minutos (PORSOLT; PICHON; JALFRE, 1977; YAHAV et al., 2015). Compreende-se, nessa situação, que o animal tentará escapar da situação de risco, porém, inevitavelmente com o passar do tempo, ele acabará desistindo e ficando imóvel, fato que reflete o desespero comportamental. Nesse sentido, o animal depressivo ficará mais tempo imóvel e não lutará pela sobrevivência. Sendo assim, a depressão é avaliada, nesses modelos, com base no tempo em que os animais ficam imóveis, sendo que quanto maior o tempo, maior seu estado depressivo (BOGDANOVA et al., 2013; YAHAV et al., 2015). Outras vantagens da utilização do FST é a facilidade de sua realização e replicação, e a agilidade na análise de seus resultados, além de ser sensível aos antidepressivos, o que o torna um teste adequado para triagem para novas terapias antidepressivas (YAHAV et al., 2015).

A principal desvantagem do FST consiste nas alterações cerebrais causadas pelo estresse, o que pode prejudicar a análise do tecido cerebral, caso seja realizada (BOGDANOVA et al., 2013; YAHAV et al., 2015). Além disso, outro cuidado que se deve ter ao realizar o teste é não o realizar antes de outro teste estressor, uma vez que os efeitos da realização do procedimento podem prejudicar a análise de outros parâmetros. Deve-se enfatizar que para alguns autores o teste avalia apenas a resposta aguda ao estresse, e não a depressão em si (COMMONS et al., 2017). Porém, como a depressão cursa com prejuízos da resposta aguda ao estresse e este é um dos pontos em que agem os antidepressivos (FIKSDAL et al., 2019), os benefícios de sua utilização ainda são relevantes.

Vale ressaltar, ainda que, para contornar a possibilidade de falsos positivos no teste (BOGDANOVA et al., 2013), os estudos analisados avaliaram a atividade motora basal dos animais antes e depois da intervenção, descartando que as alterações verificadas no teste fossem por ação direta da molécula analisada no comportamento motor, e não no comportamento mental da amostra. Sendo assim, é possível afirmar que os estudos que utilizaram o FST o fizeram de maneira condizente com os dados da literatura sobre modelos animais de depressão.

4.1.2 Teste de suspensão de cauda (TST)

O TST foi proposto em 1985 e se assemelha ao FST em alguns aspectos (STERU et al., 1985). Neste teste, os animais são presos pela cauda com fita adesiva e avaliados quanto à sua mobilidade por 6 minutos. Em situações normais, os roedores ficam muito agitados no início, tentando escapar da situação estressante e, após um determinado período fisiológico, entram em imobilidade (CRYAN; MOMBÉREAU; VASSOUT, 2005; CAN, 2012; STUKALIN; LAN; EINAT, 2020). Contudo, na depressão, o tempo de imobilidade, assim como no FST, aumenta e é este o parâmetro para avaliação da presença de quadro depressivo e a comparação do tempo de imobilidade antes e após a intervenção é utilizada para avaliar sua atividade antidepressiva (CAN, 2012).

Contudo, apesar de sua semelhança, TST e FST possuem também diferenças que os permitem se complementar nas análises científicas. Um exemplo de tais diferenças é que o TST, por não depender do uso de água, evita a hipotermia que pode ocorrer na FST e prejudicar a mobilidade dos animais, falseando os dados. Por outro lado, o FST possui a vantagem de evitar os problemas relacionados ao manejo da cauda dos animais no TST, como no caso de algumas espécies de camundongos que conseguem utilizar as patas dianteiras para obter vantagem no

teste (YAN et al., 2010; CAN, 2012; STUKALIN; LAN; EINAT, 2020). Tais informações justificam o fato da maioria dos estudos incluídos utilizarem dois ou mais diferentes testes para avaliação da eficácia dos métodos antidepressivos.

4.1.3 Testes de estresse leve crônico (UCMS, CMS, CRS)

Esses testes consistem no uso da repetição diária de diferentes pequenos estressores como meio para desenvolver um quadro depressivo nos animais. Possui duas variantes particularmente importantes e que também estiveram presentes nos estudos incluídos na amostra do presente estudo, o UCMS e o CRS, que diferem apenas em alguns pequenos aspectos, mas baseiam-se na mesma ideia e compartilham o mesmo objetivo. Portanto, sua diferença para os testes supracitados é que no CMS o intuito é induzir um quadro depressivo, enquanto nos anteriores o objetivo era medir o nível de depressão e testar os efeitos de drogas antidepressivas sobre este comportamento (NOLLET; GUIQUET; BELZUNG, 2013; BURSTEIN, 2018). Os estressores incluem diversas estratégias de modo a incomodar os animais, como aplicação de choques nas patas, alterações de temperatura e colocação dos camundongos em gaiolas sujas com dejetos de outros camundongos, por exemplo. Todas as aplicações de estressores são calculadas e planejadas antes do início do estudo, de forma a validar sua eficácia em desenvolver uma depressão crônica nos animais (YAN, 2010; NOLLET; GUIQUET; BELZUNG, 2013). Além da anedonia, é bem relatado que o comportamento de desespero/desamparo, que é outra característica importante da depressão, é desencadeado pelo procedimento UCMS e pode ser avaliado pelo FST (LIU, et al., 2018)

Nos estudos incluídos na amostra, um bom exemplo de como o CMS pode ser usado é o conduzido por Yue et al. , no qual os autores aplicaram o protocolo de estresse crônico para induzir um comportamento depressivo e, após, realizaram o FST antes e depois da aplicação de moduladores do P2X7R ou solução salina, no grupo controle, constatando que o CMS realmente gera um fenótipo depressivo e que, ainda, os antagonistas do P2X7R foram capazes de melhorar tal comportamento, assim como os agonistas o intensificaram (YUE et al., 2017).

As vantagens deste método incluem a alta gama de sintomas depressivos que podem induzir e a capacidade de reversão de tais sintomas pelos antidepressivos, que o tornam um dos melhores métodos de indução da depressão para fins de pesquisa atualmente. Como desvantagens, destacam-se a dificuldade envolvida em sua realização, uma vez que necessita

de um protocolo rigoroso e controlado de estressores e a dificuldade de replicação do teste com precisão em diferentes laboratórios (YAN, 2010; BURSTEIN, 2018).

4.2 RECEPTORES A2A

Os A2AR são um subtipo pertencente ao grupo de receptores purinérgicos do tipo P1, que são ativados principalmente pela Ado. A nível de SNC, estes receptores estão expressos em maior quantidade no núcleo estriado, que, por sua vez, está envolvido na modulação de comportamentos depressivos, principalmente naqueles induzidos pelo estresse (DICHTER et al., 2009; MARAIS; STEIN; DANIELS, 2009). É importante ressaltar, ainda, que Ado está fisiologicamente distribuída em baixos níveis extracelulares, mas que em resposta ao estresse físico e psicológico, sua concentração aumenta significativamente, o que indica que a molécula está envolvida na resposta física e comportamental a estímulos nocivos (LÖFGREN et al., 2018; LIU et al., 2019).

Com base na análise dos estudos incluídos em nosso trabalho e na literatura em geral, podemos perceber uma dualidade no que diz respeito às ações dos A2AR na depressão (YAMADA; KOBAYASHI; KANDA, 2014). Essa afirmação se deve ao fato de que enquanto alguns estudos evidenciam que a ação agonista da Ado em seus receptores apresenta efeitos antidepressivo (KASTER et al., 2004; LOBATO, 2008; KASTER, 2013), outras pesquisas têm mostrado que antagonistas dos A2AR são propostos para a melhora dos sintomas depressivos (EL YACOUBI, 2001; EL YACOUBI; COSTENTIN; VAUGEOIS, 2003; HODGSON et al., 2009; LÓPEZ-CRUZ; SALAMONE; CORREA, 2018; VAN CALKER et al., 2019) e que o aumento da expressão do A2AR em camundongos cursa com aumento do comportamento depressivo (COELHO et al., 2014), gerando, assim, um conceito paradoxal em relação aos efeitos dos receptores A2A no processo patológico da depressão.

A explicação para os resultados destoantes provavelmente reside na dosagem utilizada por cada estudo, uma vez que já foi concluído que, por exemplo, os efeitos antidepressivos de antagonistas do A2AR existem apenas em baixas doses e que, em altas doses, o efeito é abolido e pode, inclusive, induzir comportamento depressivo. Outra explicação possível seria a sobreposição de efeitos da Ado em outros receptores, como o A1, o que poderia ser contornado por meio do uso de moléculas com ação sabidamente seletiva em A2A (KULKARNI; SINGH; BISHNOI, 2007; SMITH, 2009; FEDUCCIA et al., 2012; YAMADA; KOBAYASHI; KANDA, 2014; LIU et al., 2019). Por isso, apesar da contradição das hipóteses até o momento,

a importância dos receptores A2A na fisiopatologia e na modulação da depressão é inquestionável.

Quanto aos resultados dos estudos analisados, é válido ressaltar que a amostra se mostrou relativamente heterogênea, uma vez que cada estudo avaliou aspectos peculiares que relacionam o A2AR à depressão, utilizando de metodologias e critérios de análise bem diferentes. Tal característica é um reflexo da literatura em geral que analisa essas duas variantes em conjunto, na qual existem dados paradoxais, como os já citados anteriormente, relacionados ao real papel da ativação ou bloqueio do receptor nos quadros depressivos. Contudo, como ponto positivo, temos uma vasta e diversa investigação acerca da possível atividade da Ado por meio do A2AR na depressão, já que em alguns estudos, como no de Crema et al. (2013), o foco foi avaliar o aumento da expressão dos receptores em áreas cerebrais específicas em modelos de depressão, enquanto, no estudo de Kaster et al. (2013), o foco foi identificar se os efeitos antidepressivos já conhecidos da inosina se davam por meio de ação no A2AR.

Todos os estudos da amostra que avaliaram o A2AR tiveram resultados positivos com base em sua hipótese inicial. No entanto, alguns estudos se contrapõem, como por exemplo, o estudo de Öz et al. (2020), que apresentou um possível efeito positivo de um agonista de A2AR, a zeatina, nos quadros depressivos. Os autores trabalharam comparando os efeitos da molécula com os efeitos da cafeína que, por sua vez, possui um efeito sabidamente antidepressivo. Contudo, o dado paradoxal neste estudo é que a cafeína é um dos principais antagonistas conhecidos dos receptores de Ado, e teve sua ação antidepressiva comparada a um agonista do A2AR, produzindo efeitos benéficos semelhantes. No mais, os objetivos do estudo incluem analisar as diferenças entre sexos na susceptibilidade à depressão e na sensibilidade ao tratamento. Nesse sentido, os autores encontram uma relação em que o sexo feminino possui, possui maior comportamento do tipo depressivo e menor resposta aos tratamentos antidepressivos em comparação ao sexo masculino (ÖZ et al., 2020).

Já Cunha et al. (2015), ao avaliar se a creatina possui efeito antidepressivo semelhante à cetamina por meio de efeitos em receptores de Ado, encontraram que tais efeitos, de ambas as moléculas, eram suprimidos quando os animais eram pré-injetados com cafeína, antagonista de receptores de Ado, com DPCPX, antagonista seletivo do receptor A1 ou com ZM241385, antagonista seletivo do A2AR. De acordo com os autores, tais resultados indicam que a creatina, assim como a cetamina, exibe efeitos antidepressivos no TST em uma via mediada pela ativação dos receptores A1 e A2A. Assim, os autores indicam que a creatina, por sua segurança já

conhecida, é um promissor adjuvante à medicação para o tratamento da depressão. Nesse sentido, os resultados encontrados neste trabalho e no de Öz et al. (2020) indicam mais uma vez que o A2AR realmente está envolvido na depressão, mas mostram também a dificuldade de se estabelecer seu real papel na doença, uma vez que apresentam efeitos positivos de agonistas do receptor na depressão.

Por outro lado, Dziubina et al. (2016) testou se compostos derivados de purinediona com atividade antagonista do A2AR poderiam apresentar atividade antidepressiva. Os autores encontraram que tanto a administração aguda quanto o tratamento crônico reduziram significativamente o tempo de imobilidade no TST e no FST, com efeitos comparáveis àqueles obtidos pelo tratamento crônico com imipramina, antidepressivo tricíclico clinicamente consagrado. Contudo, é sugerido que nem a transmissão serotoninérgica e nem a adrenérgica foram envolvidas no efeito antidepressivo do antagonista de A2AR, o que mostra que seus efeitos, apesar de semelhantes, se dão por vias diferentes. Comparativamente, Varano et al. (2021) trabalharam com compostos derivados de tiazolo [5,4-d] pirimidina com alta afinidade antagonista para os receptores de Ado, A1 e A2A e concluíram que tais compostos induziram, de forma dose-dependente, um efeito antidepressivo comparável a outro antidepressivo tricíclico de uso clínico, a amitriptilina, no TST, FST e teste de preferência de sacarose.

Sendo assim, a análise dos resultados dos artigos incluídos em nossa amostra, comparados à análise da literatura em geral, aponta para uma evidente relação entre o A2AR e os transtornos depressivos. Contudo, o papel exato do receptor ainda é incerto e os trabalhos divergem em metodologias, objetivos e resultados, o que dificulta a elaboração de uma recomendação geral sobre o receptor. Fato é que o mesmo é muito promissor para o tratamento dos transtornos depressivos e deve continuar sendo estudado para que possamos preencher as evidências e elaborar um composto biologicamente ativo e com dosagem terapêutica clara para iniciar testes clínicos e, por fim, auxiliar no tratamento de pacientes com a doença.

4.3 RECEPTORES P2X7

O P2X7R é um dos receptores da família P2X, que funcionam como canais iônicos (SPERLAGH et al., 2012). Assim como o receptor A2A, o receptor P2X7 é altamente expresso no sistema límbico (BURNSTOCK et al., 2011; SPERLAGH et al., 2012; SOUZA, 2015). Ele possui um destaque importante na área da neuropsiquiatria clínica, pelos efeitos realizados no SNC de animais (HUANG; TAN, 2021; SPERLAGH et al., 2012); bem como pela respectiva

expressão gênica do receptor, que pode estar associada à maior predisposição ao desenvolvimento de transtornos de humor depressivo ou bipolar (ERHARDT et al., 2007).

Boucher et al. (2011) e Csölle et al. (2013a) observaram, respectivamente, que o *knockout* ou bloqueio dos P2X7R promove alterações comportamentais significativas no sistema límbico, principalmente nas amígdalas e no hipocampo, apontando que estas regiões são possíveis alvos dos efeitos da ativação dos P2X7R em relação ao comportamento emocional. É válido lembrar que no sistema límbico, a principal função do P2X7R corresponde à modulação da atividade dos neurotransmissores, sendo que sua ativação cursa com aumento de glutamato e a seguinte liberação de Ácido Gama-aminobutírico (GABA) na fenda sináptica em determinadas áreas do SNC (SPERLAGH et al., 2006). A liberação de glutamato modulada pelo P2X7R, e a respectiva ativação de receptores N-Metil D-Aspartato (NMDA) extra-sinápticos podem promover alterações nos níveis de fatores neurotróficos que, por sua vez, poderiam acarretar mudanças na plasticidade neuronal, alterando o comportamento emocional (SANACORA et al., 2008). Dessa forma, estudos realizados nos últimos anos em modelos animais apontam que modificações na expressão e função do P2X7R afetam a reação ao estresse, assim como o comportamento emocional, fatores que podem contribuir para a fisiopatologia do transtorno de humor depressivo (SORONEN et al, 2011; SPERLAGH et al., 2012; ILLES; VERKHRATSKY; TANG, 2019; DIAS et al., 2021).

Considerando a amostra obtida nesta revisão, pode-se perceber certa concordância na literatura a respeito da atuação do P2X7R nos modelos animais de depressão. De modo geral, observamos que o bloqueio farmacológico com o uso de antagonistas ou o *knockout* genético do P2X7R apresentou resultados antidepressivos nos camundongos estudados, e que sua ativação cursou com uma menor resistência ao estresse e maior predisposição ao desenvolvimento de quadros depressivos, como será discutido a seguir.

4.3.1 Efeitos do *knockout* genético do P2X7R

No artigo de Boucher et al. (2011), os autores buscaram verificar os efeitos da deleção genética do P2X7R no comportamento e na resposta neural ao estresse repetitivo, o qual foi realizado por meio do FST. Para a avaliação da resposta neural, foi medida a expressão de *c-Fos* no hipocampo e na amígdala, o que infere se estas áreas foram reativas ao estresse. Estas áreas foram escolhidas por sabidamente comporem parte da fisiopatologia dos transtornos de humor.

Como resultados, foram encontrados níveis equivalentes de imobilidade entre camundongos *knockout* para o P2X7R e camundongos selvagens na primeira exposição ao FST, porém o tempo de imobilidade muito maior foi observado nos camundongos selvagens na segunda e terceira exposições. Isso sugere que os camundongos sem expressão do P2X7R exibem uma menor resposta de enfrentamento ao estresse repetido, sendo mais toleráveis às adversidades e menos propensos à depressão. Além disso, após natação forçada repetida, foi observada nos camundongos selvagens uma expressão aumentada de *c-Fos* no hipocampo e na amígdala, o que não ocorreu nos camundongos *knockout* (BOUCHER et al., 2011). Os resultados indicaram que a ausência do P2X7R afeta a resposta ao estresse repetitivo, indicando que tanto o *knockout* quanto o bloqueio do receptor pode possuir um importante efeito antidepressivo, possivelmente aumentando a resiliência diante de situações estressoras repetidas (BASSO et al., 2009; BOUCHER et al., 2011).

4.3.2 Modulação da resposta inflamatória e imunológica da depressão pelo P2X7R

As respostas imunológica e inflamatória vêm obtendo destaque na literatura por sua atuação nos transtornos de humor. Sabe-se que citocinas inflamatórias tem participação na fisiopatologia da depressão, dentre as quais se destaca a Interleucina 1- β (IL-1 β) (HAYLEY; ANISMAN, 2005; MAES et al., 2009; EYRE; BAUNE, 2012; JONES; THOMSEN, 2013; HU et al., 2016). Dessa forma, como o P2X7R está envolvido na liberação desta interleucina (LABASI et al., 2001; HUGHES; HATCHER; CHESSELL, 2007; CLARK et al., 2010) por meio do inflamassoma NLRP3 (WEISMAN et al., 2012), Yue et al. (2017) realizaram um estudo que buscava investigar o papel do receptor purinérgico na patogênese da depressão. Para isso, os autores aplicaram em camundongos o protocolo de CMS por três semanas, com o intuito de induzir um modelo de depressão. Ao final de cada semana, como marcadores de neuroinflamação, foram medidos os níveis de ATP extracelular, *caspase-1*, IL-1 β e componentes de ativação do inflamassoma NLRP3. Após a exposição aos estressores, os camundongos foram injetados com agonistas do P2X7R em um experimento, e com antagonistas do P2X7R em outro experimento e, em ambos, foram submetidos ao FST e ao teste de campo aberto para verificar seus respectivos comportamentos depressivos.

Resumidamente, em ratos tratados com antagonistas, o comportamento depressivo foi reduzido, enquanto em ratos que utilizaram agonistas P2X7R o comportamento depressivo foi maior do que no grupo controle. Além disso, foram também testados ratos *knockout* para o

receptor, os quais não apresentaram nenhum comportamento depressivo após estresse crônico. Os resultados sugerem que o estresse crônico aumenta os níveis de ATP extracelular no hipocampo e cursa com ativação de P2X7R, liberação do inflamassoma NLRP3, maturação de IL-1 β e comportamento do tipo depressivo (YUE et al., 2017). Os resultados do estudo são compatíveis com a maioria dos estudos anteriores que tiveram objetivos semelhantes (CAO, 2013; XU et al., 2015), o que fortalece a ideia de que o P2X7R participa em diferentes vias do processo de desenvolvimento e manutenção de quadros depressivos.

De forma complementar, Aricioglu et al. (2019) estudaram os efeitos antidepressivos do bloqueio crônico do receptor purinérgico P2X7. Para isso, os autores utilizaram de um antagonista do P2X7R, o BBG, ao passo que avaliaram a inibição do inflamassoma Proteína 1 que Contém Domínio de Pirina da Família NLR (NLRP1) em modelos animais de depressão secundários ao protocolo de UCMS. Nesse estudo, o modelo UCMS de depressão causou comportamentos tipo depressivo que foram relacionados ao aumento da sinalização do P2X7R, bem como da ativação do inflamassoma NLRP1 e da atividade glial (ARICIOGLU et al., 2019), ou seja, mais uma vez relacionando o P2X7R a uma via imunológica e inflamatória da fisiopatologia da depressão. Com o estudo, os autores também evidenciaram que os camundongos expostos ao modelo UCMS, apresentaram níveis mais altos de Ácido Ribonucleico Mensageiro (RNAm) de Fator Nuclear Kappa β (NF- $\kappa\beta$) e esses resultados foram relacionados a um maior tempo de imobilidade no FST, ao passo que níveis mais altos de RNAm da Interleucina 6 (IL-6) e IL-1 β foram associados às taxas de preferência reduzidas de sacarose, um marcador de anedonia, de acordo com Wiborg (2013).

Como proposto pelo objetivo do experimento de Aricioglu et al. (2019), a administração crônica de BBG induziu um efeito antidepressivo através da inibição dos processos neuroinflamatórios mediados pelo inflamassoma NLRP1. O tratamento crônico com 25 mg/kg e 50 mg/kg de BBG foi capaz de restabelecer a preferência de sacarose a valores semelhantes aos normais, principalmente quando comparados aos grupos controles expostos ao UCMS. Aricioglu et al. (2019) ainda afirmam que o antagonismo do P2X7R é capaz de melhorar a depressão induzida agudamente.

Nessa linha, outro efeito observado do antagonismo do P2X7R foi a redução da atividade microglial e astrocítica, ou seja, a redução da imunorreatividade e inflamação. Esses resultados levantam o questionamento se tal tratamento poderia, também, conservar as reservas neuronais de pacientes com depressão pelo fato de ocorrer menor dano celular induzido pelas

respostas imunes neuronais (ARICIOGLU et al., 2019). Considerando esses achados, a relação entre o P2X7R e a ativação do inflamassoma na depressão é motivo de pesquisa nos últimos anos e resultados semelhantes foram observados por outros autores (YUE et al., 2017; IWATA et al., 2016).

Apesar de o experimento de Aricioglu et al. (2019) apresenta que o estresse crônico e imprevisível cursou com elevação significativa de NLRP1, *Apoptosis-associated Speck-like protein containing a Caspase (ASC)* e caspase-1, evidenciando um possível envolvimento do inflamassoma NLRP1 na depressão, os autores reafirmam a necessidade de mais experimentos com diferentes espécies de camundongos e diferentes modelos de estresse para a confirmação dessa hipótese.

Em outro experimento conduzido por Ma et al. (2014), os autores analisaram os efeitos do BBG nos níveis séricos do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e no comportamento depressivo em camundongos submetidos à administração de LPS bacterianos. Esse estudo descobriu que o BBG, apresentou efeitos anti-inflamatórios nos níveis séricos de TNF- α após a injeção de LPS e efeitos antidepressivos no TST e FST, indicando uma possível relação entre a inflamação e o estresse. Os efeitos anti-inflamatórios são compatíveis com os efeitos dos antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSN) nos níveis séricos de TNF- α (OHGI et al., 2013). Os autores perceberam também que, no tratamento pré-exposição, o BBG atenuou significativamente o aumento do tempo de imobilidade no TST e FST que ocorre após a injeção de LPS (MA et al., 2014).

Esses achados sugerem que o BBG exerce seu efeito antidepressivo via antagonismo do receptor P2X7. Nesse sentido, o receptor P2X7 pode apresentar um papel na fisiopatologia da depressão maior associada à inflamação e à resposta imunológica (MA et al., 2014). De forma complementar, em um estudo conduzido por Mingam et al. (2008), os níveis de RNAm de TNF- α e IL-1 β no cérebro eram menores em camundongos *knockout* para o P2X7R quando comparados aos camundongos de tipo selvagem em resposta à administração de LPS. Dessa maneira, o P2X7R pode participar na resposta de estímulos imunológicos e inflamatórios relacionados à fisiopatologia da depressão. Em conclusão, Ma et al. (2014) apontam que o antagonismo do P2X7R através do BBG tem efeitos anti-inflamatórios e antidepressivos em camundongos após inflamação induzida por LPS. Sendo assim, os antagonistas do P2X7R são uma terapia potencial para a depressão, agindo, também, sobre a inflamação.

Reforçando os estudos anteriores, de acordo com a hipótese neuroendócrina da depressão, o estresse crônico é capaz de causar alterações hormonais relacionadas à função prejudicada dos receptores de glicocorticoides, com ativação sustentada do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), capazes de impactar nas respostas neuroinflamatórias, na neurogênese do hipocampo e, ainda, na neuroplasticidade cerebral, o que pode levar ao desenvolvimento de transtornos de humor, dentre os quais se destaca a depressão (PARIANTE; LIGHTMAN, 2008; ANACKER et al., 2011; KHEMISSI et al., 2014). Além disso, tem sido postulado que os ISRS, por se basearem na hipótese monoaminérgica da doença (SURGET et al., 2008), são menos eficazes em casos depressivos nos quais a principal base fisiopatológica é a neuroendócrina, representando uma das possíveis explicações para os casos de depressão refratária ao tratamento (KHEMISSI et al., 2014).

Nesse sentido, numa abordagem um pouco diferente da utilizada pelos demais estudos, Farooq et al. (2018) hipotetizaram se o BBG, é capaz de reverter alterações comportamentais, ativação microglial e desregulação neuroendócrina em camundongos submetidos ao CMS. A fins de comparação, os autores utilizaram a fluoxetina, fármaco antidepressivo pertencente à classe dos ISRS. O artigo concluiu que o antagonismo do P2X7R está envolvido na recuperação de estados depressivos causados pela exposição ao CMS em um mecanismo que envolve a restauração do eixo HPA, mas não a neurogênese hipocampal, o que pode ser benéfico principalmente em casos de depressão refratários aos tratamentos convencionais.

4.3.3 Efeitos do antagonismo do P2X7R

Considerando o P2X7R como peça fundamental para a fisiopatologia da depressão, Ribeiro et al. (2019a) buscaram determinar se o bloqueio de tal receptor poderia induzir efeitos antidepressivos em camundongos *Flinders Sensitive Line*, modelo animal de depressão baseado em reprodução seletiva. Nesse sentido, os autores propuseram investigar se a sinalização do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no córtex frontal e no hipocampo desses animais está envolvido neste efeito. Para isso utilizaram-se do bloqueio do P2X7R, por meio do composto antagonista A-804598, complementado pelo FST. De acordo com os autores, o principal achado deste experimento foi a descoberta de que a administração de A-804598, na dosagem de 30mg/kg por 7 dias, reduziu o tempo de imobilidade de ratos expostos ao FST e ativou a sinalização do BDNF no hipocampo ventral de camundongos *Flinders Sensitive Line* (RIBEIRO et al., 2019a).

Tais resultados são compatíveis com demais encontrados na literatura. Em um estudo desenvolvido por Iwata et al. (2016), por exemplo, o tratamento com A-804598 5mg/kg, duas vezes ao dia por 28 dias, diminuiu a resposta anedônica em camundongos expostos ao estresse crônico. Por outro lado, o tratamento agudo com o mesmo composto não conseguiu reverter o perfil comportamental dos camundongos *Flinders Sensitive Line* no no FST (RIBEIRO et al., 2019a). Esse resultado aponta que o antagonismo do P2X7R, com A-804598, não apresentaria uma resposta de ação rápida aos transtornos depressivos, uma característica também observada nas drogas antidepressivas utilizadas atualmente, que necessitam de um período de algumas semanas para terem seus efeitos clínicos percebidos.

Em relação aos efeitos do antagonismo do P2X7R e da via de sinalização do BDNF, Ribeiro et al. (2019a) mostram que o efeito antidepressivo induzido pelo tratamento crônico com A-804598 em sua amostra está associado ao aumento dos níveis de BDNF na área ventral do hipocampo. Reforçando a ideia da relação entre o P2X7R e a expressão basal de BDNF na fisiopatologia da depressão (CSÖLLE et al., 2013b), esses dados são coerentes com o papel do P2X7R como um novo alvo farmacológico na depressão, uma vez que o aumento da sinalização mediada pelo BDNF é um mecanismo essencial para o efeito antidepressivo de drogas não monoaminérgicas e monoaminérgicas.

Em outro experimento, Ribeiro et al. (2019b) buscaram analisar se os níveis reduzidos de receptores P2X estavam associados ao efeito antidepressivo no modelo de desamparo aprendido, por meio do tratamento agudo e crônico com antagonista do P2X7R, o BBG, e a comparação com imipramina, pertencente a classe dos antidepressivos tricíclicos. Os autores observaram que o efeito antidepressivo da imipramina, por meio da administração repetida, está associado à atenuação dos níveis de expressão dos receptores P2X7 e P2X4 no hipocampo ventral de camundongos expostos ao modelo desamparo aprendido, o que já havia sido observado de maneira semelhante dois anos antes por Stanquini et al. (2017). Para Ribeiro et al. (2019b) isso pode ser confirmado, do ponto de vista observacional, pela diminuição do número das falhas de fuga, assim como pela diminuição dos níveis dos receptores P2X7 e P2X4.

Ribeiro et al. (2019b) enfatizam ainda que o efeito antidepressivo do modelo desamparo aprendido é observado após o tratamento farmacológico repetido, com duração de 7 a 21 dias. Dessa forma, o tratamento repetido (7 dias), mas não agudo (1 dia) com BBG (50 mg) reduziu o número de falhas para escapar dos choques na sessão de teste, um parâmetro imitado pelo mesmo regime de tratamento com imipramina. Os autores argumentam que o bloqueio

farmacológico ou redução da expressão do P2X7R está associado ao comportamento antidepressivo observado no modelo de desamparo aprendido após administração repetida das drogas (RIBEIRO et al., 2019b).

Atualmente, na literatura, demais estudos indicam que o BBG apresenta efeito antidepressivo em animais submetidos ao FST e TST (CSÖLLE et al., 2013a). Além disso, tratamento crônico com A-804598, um antagonista seletivo de P2X7R, bloqueou os efeitos anedônicos do estresse imprevisível (IWATA et al., 2016). Esses resultados apresentados em outros estudos reforçam os achados de Ribeiro et al. (2019b), mas evidenciam que o tratamento agudo com BBG é incapaz de exercer tais efeitos. Esses resultados vão de encontro ao proposto anteriormente por Aricioglu et al. (2019) que afirmaram benefícios do antagonismo do P2X7R de forma aguda com BBG em camundongos submetidos ao FST e UCMS. Porém, tanto os resultados de Ribeiro et al. (2019b) quanto Aricioglu et al. (2019) concordaram que o tratamento repetido com BBG é fundamental para exercer efeitos antidepressivos, um raciocínio semelhante aos antidepressivos monoaminérgicos convencionais.

Por fim, o reconhecimento do papel das monoaminas na fisiopatologia da depressão permitiu avanços no tratamento da doença, o que deu origem aos ISRS, por exemplo. O receptor 5-HT2B está associado ao TDM, de forma que esses receptores são alvos de fármacos como a fluoxetina, que ativa o 5-HT2B, o que evidencia o papel antidepressivo deste receptor (LI et al., 2009; LI et al., 2018; PENG et al., 2018). Nesse sentido, Xia et al. (2020) buscaram verificar se a privação do sono regula seletivamente os receptores astrocíticos 5-HT2B de serotonina e desencadeia comportamentos do tipo depressivo em uma via dependente da estimulação dos P2X7R em camundongos.

No estudo, os resultados indicaram que a privação de sono criou um fenótipo depressivo e reduziu seletivamente a expressão de 5-HT2B por meio de uma cascata da qual participa o P2X7R nos astrócitos. A privação crônica de sono estimula os P2X7R por meio do aumento da liberação de ATP extracelular. Além disso, camundongos *knockout* para o P2X7R se mostraram resistentes ao desenvolvimento de quadro depressivo secundário à privação de sono, o que reforça a aplicabilidade desta via (XIA et al., 2020).

Os resultados dos trabalhos incluídos, portanto, são condizentes com o que traziam estudos anteriores, apontando para um papel importante da ativação do P2X7R na gênese e manutenção de quadros depressivos, sendo tal receptor, portanto, um promissor alvo terapêutico para a doença. Atualmente, diversos medicamentos baseados na modulação do receptor já estão

sendo testados em várias doenças (STOCK et al., 2012; THAWKAR; KAUR, 2019; DE LUNA MARTINS, 2020), dentre os quais se destaca o JNJ-54175446, que já vem tendo sua farmacocinética e farmacodinâmica estudada, inclusive pensando no tratamento de transtornos de humor (RECOURT et al., 2020; TIMMERS et al., 2018). Além disso, como descrito anteriormente, o antagonista de P2X7R, A-804598, também é bastante promissor e deve ser melhor estudado em breve (CATANZARO et al., 2014; FREIRE et al., 2019; VON MUECKE-HEIM et al., 2021). Assim, como perspectiva futura, podemos esperar por mais estudos, em seres humanos, que se direcionem para a formulação de um novo tratamento para a depressão baseado nesta via.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de todo o exposto, torna-se evidente que o estudo mais aprofundado acerca da ação dos receptores P2X7 e A2A nos transtornos de humor, particularmente nos transtornos depressivos, é de suma importância. O presente estudo mostrou o grande potencial que tais receptores têm para elaboração de propostas terapêuticas para a doença. Contudo, apontou também que existem ainda algumas fragilidades nos estudos, as quais se relacionam principalmente à heterogeneidade metodológica, que dificulta uma análise mais ampla do tema. Além disso, existem inconsistências em alguns resultados, principalmente aqueles que envolvem o A2AR, o que precisa ser melhor avaliado em estudos futuros. Já o P2X7R, por estar envolvido em um maior número de estudos, possui um papel mais claro na fisiopatologia da depressão, além de possuir evidências mais fortes acerca dos efeitos de seu bloqueio farmacológico e genético, sendo uma molécula interessante para futuros ensaios clínicos.

Sendo assim, concluímos que o P2X7R está fortemente envolvido no desenvolvimento e na evolução de transtornos depressivos, sendo seu bloqueio benéfico para o manejo dos sintomas da doença em modelos animais. Nesse sentido, os próximos passos para os estudos que avaliem este receptor nos quadros depressivos devem ser no sentido de testar antagonistas de P2X7R quanto à sua segurança, eficácia e farmacocinética para que, em um futuro próximo, possamos evoluir para a testagem em seres humanos e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de uma nova estratégia terapêutica para a depressão. O A2AR, por sua vez, apesar de aparentemente ter uma relação importante com a doença, precisa de estudos mais robustos e com metodologias mais uniformes que avaliem mais claramente seu papel na depressão, esclarecendo as lacunas observadas nos resultados dessa amostra, para que possamos entender melhor os efeitos da dosagem de cada molécula sobre sua eficácia na doença e avançar nos estudos sobre este tema.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts**. Disponível em <<https://www.apa.org/depression-guideline>>. Acesso em: 10 jun. 2022.

ANACKER, C. et al. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment?. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 3, p. 415-425, 2011.

ARICIOGLU, F. et al. Antidepressant-like effects induced by chronic blockade of the purinergic 2X7 receptor through inhibition of non-like receptor protein 1 inflammasome in chronic unpredictable mild stress model of depression in rats. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 261, 2019.

BARTOLI, F. et al. Purinergic signaling and related biomarkers in depression. **Brain Sciences**, v. 10, n. 3, p. 160, 2020.

BASSO, A. M. et al. Behavioral profile of P2X7 receptor knockout mice in animal models of depression and anxiety: relevance for neuropsychiatric disorders. **Behavioural Brain Research**, v. 198, n. 1, p. 83-90, 2009.

BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 55-68, 2008.

BERLIM M. T., TURECKI G. What is the meaning of treatment resistant / refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. 2007

BERWANGER, O. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with STEMI treated with fibrinolysis: TREAT trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 22, p. 2819-2828, 2019.

BOGDANOVA, O. V. et al. Factors influencing behavior in the forced swim test. **Physiology & Behavior**, v. 118, p. 227-239, 2013.

BORBÉLY, É. et al. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. **British Journal of Pharmacology**, v. 179, n. 6, p. 1146-1186, 2022.

BOUCHER, A. A. et al. Resilience and reduced c-Fos expression in P2X7 receptor knockout mice exposed to repeated forced swim test. **Neuroscience**, v. 189, p. 170-177, 2011.

BURNSTOCK, G. et al. Purinergic signalling: from normal behaviour to pathological brain function. **Progress in Neurobiology**, v. 95, n. 2, p. 229-274, 2011.

BURNSTOCK, G. Purine and pyrimidine receptors. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 64, n. 12, p. 1471-1483, 2007.

BURNSTOCK, G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. 7, p. 575-590, 2008.

BURNSTOCK, G. Purinergic signalling: pathophysiology and therapeutic potential. **The Keio Journal of Medicine**, v. 62, n. 3, p. 63-73, 2013.

BURSTEIN, O.; DORON, R. The unpredictable chronic mild stress protocol for inducing anhedonia in mice. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 140, p. e58184, 2018.

CAN, A. et al. The tail suspension test. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 59, p. e3769, 2012.

CAO, X. et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. **Nature Medicine**, v. 19, n. 6, p. 773-777, 2013.

CARDOSO, A. M. et al. Swimming training prevents alterations in ecto-NTPDase and adenosine deaminase activities in lymphocytes from N ω -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride induced hypertension rats. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 4, p. 763-772, 2015.

CARUS-CADAVIECO, M.; DE ANDRES, I. Adenosine and homeostatic control of sleep. Actions in target structures of the sleep-wake circuits. **Revista de Neurologia**, v. 55, n. 7, p. 413-420, 2012.

CATANZARO, J. M. et al. The impact of the P2X7 receptor antagonist A-804598 on neuroimmune and behavioral consequences of stress. **Behavioural Pharmacology**, v. 25, n. 5 and 6, p. 582-598, 2014.

CEKIC, C.; LINDEN, J. Purinergic regulation of the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 3, p. 177-192, 2016.

CHEFFER, A. et al. Purinergic system in psychiatric diseases. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 94-106, 2018.

CLARK, A. K. et al. P2X7-dependent release of interleukin-1 β and nociception in the spinal cord following lipopolysaccharide. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 2, p. 573-582, 2010.

COELHO, J. E. et al. Overexpression of adenosine A2A receptors in rats: effects on depression, locomotion, and anxiety. **Frontiers in Psychiatry**, v. 5, p. 67, 2014.

COMMONS, K. G. et al. The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior. **ACS Chemical Neuroscience** 8: 955-960, 2017.

CORREIA, S; SANTOS, M.; SOBRAL, D. Depressão: Um Problema por Resolver?. **Revista ADSO**, v. 6, n. 8, p. 46, 2018.

CREMA, L. M. et al. The effect of unpredictable chronic mild stress on depressive-like behavior and on hippocampal A1 and striatal A2A adenosine receptors. **Physiology & Behavior**, v. 109, p. 1-7, 2013.

CRYAN, J. F.; MOMBÉREAU, C.; VASSOUT, A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 571-625, 2005.

CSÖLLE, C. et al. The absence of P2X7 receptors (P2rx7) on non-haematopoietic cells leads to selective alteration in mood-related behaviour with dysregulated gene expression and stress reactivity in mice. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 1, p. 213-233, 2013a.

CSÖLLE, C. et al. Neurochemical changes in the mouse hippocampus underlying the antidepressant effect of genetic deletion of P2X7 receptors. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e66547, 2013b.

CUI, Q. et al. Hippocampal CD 39/ENTPD 1 promotes mouse depression-like behavior through hydrolyzing extracellular ATP. **EMBO reports**, v. 21, n. 4, p. e47857, 2020.

CUNHA, M. P. et al. Creatine, similarly to ketamine, affords antidepressant-like effects in the tail suspension test via adenosine A1 and A2A receptor activation. **Purinergic Signalling**, v. 11, n. 2, p. 215-227, 2015.

CUNHA, R. A. How does adenosine control neuronal dysfunction and neurodegeneration?. **Journal of Neurochemistry**, v. 139, n. 6, p. 1019-1055, 2016.

DE LUNA MARTINS, D. et al. P2X7 receptor inhibition by 2-amino-3-aryl-1, 4-naphthoquinones. **Bioorganic Chemistry**, v. 104, p. 104278, 2020.

DI VIRGILIO, F. . Purinergic mechanism in the immune system: a signal of danger for dendritic cells. **Purinergic Signalling**, v. 1, n. 3, p. 205-209, 2005.

DIAS, L. et al. Crosstalk Between ATP-P2X7 and Adenosine A2A Receptors Controlling Neuroinflammation in Rats Subject to Repeated Restraint Stress. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, p. 48, 2021.

DICHTER, G. S. et al. The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 9, p. 886-897, 2009.

DOMENICI, M. R. et al. Adenosine A2A receptor as potential therapeutic target in neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, v. 147, p. 104338, 2019.

DZIUBINA, A. et al. Evaluation of antidepressant-like and anxiolytic-like activity of purinedione-derivatives with affinity for adenosine A2A receptors in mice. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 6, p. 1285-1292, 2016.

EL YACOUBI, M. et al. Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice. **British Journal of Pharmacology**, v. 134, n. 1, p. 68-77, 2001.

EL YACOUBI, M. et al. The anxiogenic-like effect of caffeine in two experimental procedures measuring anxiety in the mouse is not shared by selective A 2A adenosine receptor antagonists. **Psychopharmacology**, v. 148, n. 2, p. 153-163, 2000.

EL YACOUBI, M.; COSTENTIN, Jean; VAUGEOIS, Jean-Marie. Adenosine A2A receptors and depression. **Neurology**, v. 61, n. 11 suppl 6, p. S82-S87, 2003.

ERHARDT, A. et al. Association of polymorphisms in P2RX7 and CaMKKb with anxiety disorders. **Journal of Affective Disorders**, v. 101, n. 1-3, p. 159-168, 2007.

EYRE, H.; BAUNE, Bernhard T. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 26, n. 2, p. 251-266, 2012.

FAROOQ, R. K. et al. A P2X7 receptor antagonist reverses behavioural alterations, microglial activation and neuroendocrine dysregulation in an unpredictable chronic mild stress (UCMS) model of depression in mice. **Psychoneuroendocrinology**, v. 97, p. 120-130, 2018.

FEDUCCIA, A. A. et al. Locomotor activation by theacrine, a purine alkaloid structurally similar to caffeine: involvement of adenosine and dopamine receptors. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 102, n. 2, p. 241-248, 2012.

FIKSDAL, A. et al. Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 102, p. 44-52, 2019.

FREIRE, D. et al. P2X7 receptor antagonist A804598 inhibits inflammation in brain and liver in C57BL/6J mice exposed to chronic ethanol and high fat diet. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 14, n. 2, p. 263-277, 2019.

GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS et al. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Psychiatry**, 2022.

GREENBERG, J.; TESFAZION, A. A.; ROBINSON, C. S. Screening, diagnosis, and treatment of depression. **Military Medicine**, v. 177, n. suppl_8, p. 60-66, 2012.

HAYLEY, S.; ANISMAN, H. Multiple mechanisms of cytokine action in neurodegenerative and psychiatric states: neurochemical and molecular substrates. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 8, p. 947-962, 2005.

HODGSON, R. A. et al. Characterization of the potent and highly selective A2A receptor antagonists preladenant and SCH 412348 [7-[2-[4-2, 4-difluorophenyl]-1-piperazinyl] ethyl]-2-(2-furanyl)-7H-pyrazolo [4, 3-e][1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidin-5-amine] in rodent models of movement disorders and depression. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 330, n. 1, p. 294-303, 2009.

HU, Wen et al. Chronic glucocorticoids exposure enhances neurodegeneration in the frontal cortex and hippocampus via NLRP-1 inflammasome activation in male mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 52, p. 58-70, 2016.

HUANG, Z.; TAN, S. P2X7 receptor as a potential target for major depressive disorder. **Current Drug Targets**, v. 22, n. 10, p. 1108-1120, 2021.

HUGHES, J. P.; HATCHER, J. P.; CHESSELL, Iain P. The role of P2X7 in pain and inflammation. **Purinergic Signalling**, v. 3, n. 1, p. 163-169, 2007.

ILLES, P. ; VERKHRATSKY, A. ; TANG, Y. Pathological ATPergic signaling in major depression and bipolar disorder. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 12, p. 331, 2020.

IWATA, M. et al. Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor. **Biological Psychiatry**, v. 80, n. 1, p. 12-22, 2016.

JONES, K. A.; THOMSEN, C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 53, p. 52-62, 2013.

JUNGER, W. G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 3, p. 201-212, 2011.

KASTER, M. P. et al. The antidepressant-like effect of inosine in the FST is associated with both adenosine A1 and A2A receptors. **Purinergic Signalling**, v. 9, n. 3, p. 481-486, 2013.

KASTER, M. P. et al. Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors. **Neuroscience Letters**, v. 355, n. 1-2, p. 21-24, 2004.

KASTER, M. P. et al. The antidepressant-like effect of inosine in the FST is associated with both adenosine A1 and A2A receptors. **Purinergic Signalling**, v. 9, n. 3, p. 481-486, 2013.

KHEMISSI, W. et al. Dysregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis predicts some aspects of the behavioral response to chronic fluoxetine: association with hippocampal cell proliferation. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 8, p. 340, 2014.

KULKARNI, S. K.; SINGH, K.; BISHNOI, M. Involvement of adenosinergic receptors in anxiety related behaviours. **Indian J Exp Biol**. 2007

LABASI, J. et al. Altered cytokine production in mice lacking P2X7 Receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 1, p. 125-132, 2001.

LI, B. et al. Chronic treatment of astrocytes with therapeutically relevant fluoxetine concentrations enhances cPLA2 expression secondary to 5-HT2B-induced, transactivation-mediated ERK1/2 phosphorylation. **Psychopharmacology**, v. 207, n. 1, p. 1-12, 2009.

LI, X. et al. Leptin increases expression of 5-HT2B receptors in astrocytes thus enhancing action of fluoxetine on the depressive behavior induced by sleep deprivation. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 734, 2018.

LIU, W. et al. Swimming exercise reverses CUMS-induced changes in depression-like behaviors and hippocampal plasticity-related proteins. **Journal of Affective Disorders**, v. 227, p. 126-135, 2018.

LIU, Y. et al. Research progress on adenosine in central nervous system diseases. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 25, n. 9, p. 899-910, 2019.

LOBATO, K. R. et al. Involvement of the adenosine A1 and A2A receptors in the antidepressant-like effect of zinc in the forced swimming test. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 32, n. 4, p. 994-999, 2008.

LÖFGREN, L. et al. Accurate measurement of endogenous adenosine in human blood. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0205707, 2018.

LÓPEZ-CRUZ, L.; SALAMONE, J. D.; CORREA, M. Caffeine and selective adenosine receptor antagonists as new therapeutic tools for the motivational symptoms of depression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 526, 2018.

LUCAE, S. et al. P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 16, p. 2438-2445, 2006.

MA, M. et al. Effects of brilliant blue G on serum tumor necrosis factor- α levels and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 12, n. 1, p. 31, 2014.

MAES, M. et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. **Metabolic Brain Disease**, v. 24, n. 1, p. 27-53, 2009.

MALHI GS, MANN JJ. Depression. **The Lancet**, 2018

MARAIS, L.; STEIN, D. J.; DANIELS, W. MU. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. **Metabolic Brain Disease**, v. 24, n. 4, p. 587-597, 2009.

MAXIMINO, C. et al. Adenosine A1, but not A2, receptor blockade increases anxiety and arousal in Zebrafish. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 109, n. 3, p. 203-207, 2011.

McCARRON RM, SHAPIRO B, RAWLES J, LUO J. Depression. **Ann Intern Med**, 2021.

MINGAM, R. et al. In vitro and in vivo evidence for a role of the P2X7 receptor in the release of IL-1 β in the murine brain. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, n. 2, p. 234-244, 2008.

MOLINA, M et al. Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 39, p. 194-197, 2012.

NOLLET, M.; GUISSQUET, A. Le; BELZUNG, C. Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. **Current Protocols in Pharmacology**, v. 61, n. 1, p. 5.65. 1-5.65. 17, 2013.

OHGI, Y. et al. Effects of antidepressants on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 103, n. 4, p. 853-859, 2013

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. **Geneva: OMS**, 2017.

ÖZ, P. et al. The sex-dependent anti-depressant-like effects of zeatin in rat behavioral despair model as a candidate A2A receptor ligand. **Neuroscience Letters**, v. 734, p. 135108, 2020.

PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, BOUTRON I, HOFFMANN TC, MULROW CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, 2021.

PARIANTE, C. M.; LIGHTMAN, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. **Trends in Neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 464-468, 2008.

PARK, C. et al. Stress, epigenetics and depression: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 102, p. 139-152, 2019.

PENG, L. et al. Astroglial 5-HT_{2B} receptor in mood disorders. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 18, n. 5, p. 435-442, 2018.

PENNER-GOEKE, S.; BINDER, E. B. Epigenetics and depression. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 2022.

PORKKA-HEISKANEN, T. Adenosine in sleep and wakefulness. **Annals of Medicine**, v. 31, n. 2, p. 125-129, 1999.

PORSOLT, R. D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. L. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, n. 5604, p. 730-732, 1977.

RECOURT, K. et al. Characterisation of the pharmacodynamic effects of the P2X₇ receptor antagonist JNJ-54175446 using an oral dexamphetamine challenge model in healthy males in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 9, p. 1030-1042, 2020.

RIBEIRO, D. E. et al. Antidepressant-like effect induced by P2X7 receptor blockade in FSL rats is associated with BDNF signalling activation. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 11, p. 1436-1446, 2019a.

RIBEIRO, D. E. et al. Reduced P2X receptor levels are associated with antidepressant effect in the learned helplessness model. **PeerJ**, v. 7, p. e7834, 2019b.

RODRIGUES, R. J.; TOMÉ, A. R.; CUNHA, R. A. ATP as a multi-target danger signal in the brain. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, p. 148, 2015.

ROMAGNANI, A. et al. P2X7 receptor activity limits accumulation of T cells within tumors. **Cancer Research**, v. 80, n. 18, p. 3906-3919, 2020.

SANACORA, G. et al. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. 5, p. 426-437, 2008

SANTOMAURO, Damian F. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 398, n. 10312, p. 1700-1712, 2021.

SANTOS, C. M. C; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007.

SKAPER, S. D.; DEBETTO, P. ; GIUSTI, P. The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders. **The FASEB Journal**, v. 24, n. 2, p. 337-345, 2010.

SMITH, A. P. Caffeine, cognitive failures and health in a non-working community sample. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 24, n. 1, p. 29-34, 2009.

SORONEN, P. et al. P2RX7 gene is associated consistently with mood disorders and predicts clinical outcome in three clinical cohorts. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 156, n. 4, p. 435-447, 2011.

SPERLÁGH, B. et al. P2X7 receptors in the nervous system. **Progress in Neurobiology**, v. 78, n. 6, p. 327-346, 2006.

SPERLAGH, B. et al. The role of purinergic signaling in depressive disorders. **Neuropsychopharmacol Hung**, v. 14, n. 4, p. 231-238, 2012.

STANQUINI, L. A. et al. Repeated treatment with nitric oxide synthase inhibitor attenuates learned helplessness development in rats and increases hippocampal BDNF expression. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 30, n. 3, p. 127-136, 2018.

STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367-370, 1985.

STOCK, T. C. et al. Efficacy and safety of CE-224,535, an antagonist of P2X7 receptor, in treatment of patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 4, p. 720-727, 2012.

STUKALIN, Y.; LAN, A.; EINAT, H. Revisiting the validity of the mouse tail suspension test: systematic review and meta-analysis of the effects of prototypic antidepressants. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 112, p. 39-47, 2020.

SZOPA, A. et al. Agomelatine and tianeptine antidepressant activity in mice behavioral despair tests is enhanced by DMPX, a selective adenosine A2A receptor antagonist, but not DPCPX, a selective adenosine A1 receptor antagonist. **Pharmacological Reports**, v. 71, n. 4, p. 676-681, 2019.

TAN, S. et al. Ketamine alleviates depressive-like behaviors via down-regulating inflammatory cytokines induced by chronic restraint stress in mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, n. 8, p. 1260-1267, 2017.

THAWKAR, B. S.; KAUR, G. Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: Novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease. **Journal of Neuroimmunology**, v. 326, p. 62-74, 2019.

UHER, R. et al. Major depressive disorder in DSM-5: Implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. **Depression and Anxiety**, v. 31, n. 6, p. 459-471, 2014.

VAN CALKER, D. et al. The role of adenosine receptors in mood and anxiety disorders. **Journal of Neurochemistry**, v. 151, n. 1, p. 11-27, 2019.

VARANO, F. et al. Design and Synthesis of Novel Thiazolo [5, 4-d] pyrimidine Derivatives with High Affinity for Both the Adenosine A1 and A2A Receptors, and Efficacy in Animal Models of Depression. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 7, p. 657, 2021.

VON MUECKE-HEIM, I. et al. P2X7R antagonists in chronic stress-based depression models: a review. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 271, n. 7, p. 1343-1358, 2021.

VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 386, n. 9995, p. 743-800, 2015.

WEISMAN, G. A. et al. P2 receptors for extracellular nucleotides in the central nervous system: role of P2X7 and P2Y2 receptor interactions in neuroinflammation. **Molecular Neurobiology**, v. 46, n. 1, p. 96-113, 2012.

WIBORG, O. Chronic mild stress for modeling anhedonia. **Cell and Tissue Research**, v. 354, n. 1, p. 155-169, 2013.

XIA, M. et al. Sleep deprivation selectively down-regulates astrocytic 5-HT_{2B} receptors and triggers depressive-like behaviors via stimulating P2X7 receptors in mice. **Neuroscience Bulletin**, v. 36, n. 11, p. 1259-1270, 2020.

XU, P. et al. Extracellular ATP enhances radiation-induced brain injury through microglial activation and paracrine signaling via P2X7 receptor. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 50, p. 87-100, 2015.

YAHAV, R. et al. The forced-swim test as a model of depression-like behaviour. **Journal of Visualized Experiments**, v. 97, 2015.

YAMADA, K.; KOBAYASHI, M; KANDA, T. Involvement of adenosine A_{2A} receptors in depression and anxiety. **International Review of Neurobiology**, v. 119, p. 373-393, 2014.

YAN, H. et al. Behavioral animal models of depression. **Neuroscience Bulletin**, v. 26, n. 4, p. 327-337, 2010.

YEGUTKIN, G. G. Nucleotide-and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1783, n. 5, p. 673-694, 2008.

YUE, N. et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. **Journal of Neuroinflammation**, v. 14, n. 1, p. 1-15, 2017.