

Atividade física provoca impacto no sistema imune e melhora o prognóstico da depressão

Physical activity impacts the immune system and improves the prognosis of depression

La actividad física afecta al sistema inmunitario y mejora el pronóstico de la depresión

DOI:10.34119/bjhrv7n2-295

Originals received: 03/08/2024

Acceptance for publication: 03/29/2024

Ana Sofhia do Prado Vilela

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG) - Unidade Passos

Endereço: Passos, Minas Gerais, Brasil

E-mail: sofhiadopradovilela@gmail.com

Luiz Rayan de Oliveira Fiuza

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG) - Unidade Passos

Endereço: Passos, Minas Gerais, Brasil

E-mail: luizrayan_fiuza@hotmail.com

Renata Dellalibera-Joviliano

PhD em Ciências, Imunologia Básica e Aplicada

Instituição: Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

Instituição: Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG) - Unidade Passos

Endereço: Passos, Minas Gerais, Brasil

E-mail: redellajov@gmail.com

RESUMO

Introdução: O sistema imunológico, responsável por defender o organismo contra invasores patogênicos, é influenciado de maneira significativa pela prática regular de atividades físicas. Paralelamente, o impacto positivo da atividade física na saúde mental, especialmente no combate à depressão, torna-se cada vez mais evidente, promovendo um equilíbrio integral entre corpo e mente. Assim, a relação intrínseca entre a atividade física, saúde mental e o sistema imunológico tem se destacado como um campo de pesquisa crucial para compreender o bem-estar holístico do ser humano. Com isso em vista, a presente revisão integrativa da literatura objetivou em: 1) Investigar através de diferentes fontes a associação entre o estado inflamatório e a indução de sintomas depressivos, a fim que de novos alvos terapêuticos sejam traçados em pacientes depressivos com altos níveis de biomarcadores inflamatórios. 2) Analisar o impacto da atividade física como agente anti-inflamatório e como possível tratamento para os transtornos psiquiátricos afetados pelo sistema imunológico. **Métodos:** Para este estudo em bases catalogadas no PubMed, Scielo e Medline foram gerados 624 registros não duplicados.

Estabeleceu-se critérios de inclusão onde registros que apresentassem as palavras-chave definidas (citocinas, inflamação, sistema imunológico, saúde mental, depressão, atividade física, exercício); publicados no período entre 2023-2019; redigidos nos três idiomas seguintes (Inglês, Português e Espanhol); textos completos gratuitos. Na abordagem da exclusão, removeu todas as formas de revisões; artigos que abordassem a inflamação sem tratar de seu efeito na saúde mental; artigos que abordassem a atividade física sem relacioná-la com o sistema imunológico; artigos que não quantificaram os biomarcadores inflamatórios procurados; relacionaram a inflamação e o exercício físico a outras patologias. Foram incluídos 16 estudos que examinaram a associação entre inflamação e saúde mental e 25 estudos que investigaram a ação da atividade física como possível tratamento para os sintomas inflamatórios e seu impacto no organismo. A investigação da associação entre inflamação e indução de sintomas depressivos foi feita pela análise das taxas dos principais biomarcadores inflamatórios em pacientes depressivos, PCR (Proteína C Reativa), IL-6 (Interleucina-6), todas apresentadas em meta-análises utilizadas na revisão. Resultados: Altas taxas de biomarcadores inflamatórios (IL-6, PCR, IL-9, leucócitos) foram encontradas em pacientes com quadros depressivos, revelando a notável associação entre a inflamação e a depressão em indivíduos. Conclusões: Os resultados encontrados evidenciaram a relevante implicação que o processo inflamatório tem sobre os diversos sintomas depressivos, além de apresentar a atividade física como uma via alternativa para a melhora do prognóstico da depressão e da inflamação.

Palavras-chave: citocinas, inflamação, sistema imunológico, depressão, exercício, sintomas depressivos, Interleucina-6.

ABSTRACT

Introduction: The immune system, responsible for defending the body against pathogenic invaders, is significantly influenced by regular physical activity. At the same time, the positive impact of physical activity on mental health, especially in combating depression, is becoming increasingly evident, promoting a comprehensive balance between body and mind. Thus, the intrinsic relationship between physical activity, mental health and the immune system has emerged as a crucial field of research to understand the holistic well-being of human beings. With this in mind, the present integrative review of the literature aims to: 1) Investigate, through different sources, the association between the inflammatory state and the induction of depressive symptoms, so that new therapeutic targets can be traced in depressive patients with high levels of inflammatory biomarkers. 2) Analyze the impact of physical activity as an anti-inflammatory agent and as a possible treatment for psychiatric disorders affected by the immune system. **Methods:** For this study, 624 non-duplicate records were generated in databases cataloged in PubMed, Scielo and Medline. Inclusion criteria were established where records that presented the defined keywords (cytokines, inflammation, immune system, mental health, depression, physical activity, exercise); published in the period between 2023-2019; written in the following three languages (English, Portuguese and Spanish); free full texts. In the deletion approach, it removed all forms of reviews; articles that addressed inflammation without addressing its effect on mental health; articles that addressed physical activity without relating it to the immune system; articles that did not quantify the inflammatory biomarkers sought; linked inflammation and physical exercise to other pathologies. We included 16 studies that examined the association between inflammation and mental health and 25 studies that investigated the action of physical activity as a possible treatment for inflammatory symptoms and its impact on the body. The investigation of the association between inflammation and induction of depressive symptoms was carried out by analyzing the rates of the main inflammatory biomarkers in depressive patients, CRP (C-Reactive Protein), IL-6 (Interleukin-6), all presented in meta-analyses used in the review. **Results:** High rates of inflammatory

biomarkers (IL-6, CRP, IL-9, leukocytes) were found in patients with depressive conditions, revealing the notable association between inflammation and depression in individuals. Conclusions: The results found highlighted the relevant implication that the inflammatory process has on the various depressive symptoms, in addition to presenting physical activity as an alternative way to improve the prognosis of depression and inflammation.

Keywords: cytokines, inflammation mediators, immune system, depression, exercise, depressive symptoms, Interleukin-6.

RESUMEN

Introducción: El sistema inmunológico, responsable de defender el cuerpo contra los invasores patógenos, está significativamente influenciado por la actividad física regular. Al mismo tiempo, el impacto positivo de la actividad física en la salud mental, especialmente en la lucha contra la depresión, se está haciendo cada vez más evidente, promoviendo un equilibrio integral entre cuerpo y mente. Así, la relación intrínseca entre la actividad física, la salud mental y el sistema inmunológico ha surgido como un campo crucial de investigación para comprender el bienestar holístico de los seres humanos. Con esto en mente, la presente revisión integradora de la literatura tiene como objetivo: 1) Investigar, a través de diferentes fuentes, la asociación entre el estado inflamatorio y la inducción de síntomas depresivos. 2) Analizar el impacto de la actividad física como agente antiinflamatorio y como posible tratamiento de trastornos psiquiátricos afectados por el sistema inmune. **Métodos:** Para este estudio se generaron 624 registros no duplicados en bases de datos catalogadas en PubMed, Scielo y Medline. Se establecieron criterios de inclusión en los registros que presentaban las palabras clave definidas (citocinas, inflamación, sistema inmunológico, salud mental, depresión, actividad física, ejercicio); publicadas en el periodo comprendido entre 2023-2019; escritas en los tres idiomas siguientes (inglés, portugués y español); textos completos gratuitos. En el enfoque de selección, eliminó todas las formas de revisión; artículos que abordaban la inflamación sin abordar su efecto en la salud mental; artículos que abordaban la actividad física sin relacionarla con el sistema inmunológico; artículos que no cuantificaban los biomarcadores inflamatorios buscados; vinculaban la inflamación y el ejercicio físico con otras patologías. Se incluyeron 16 estudios que examinaron la asociación entre la inflamación y la salud mental y 25 estudios que investigaron la acción de la actividad física como posible tratamiento de los síntomas inflamatorios y su impacto en el cuerpo. La investigación de la asociación entre inflamación e inducción de síntomas depresivos se realizó analizando las tasas de los principales biomarcadores inflamatorios en pacientes depresivos, PCR (Proteína C Reactiva), IL-6 (Interleucina-6), todos presentados en los metaanálisis utilizados en la revisión. **Resultados:** Se encontraron altas tasas de biomarcadores inflamatorios (IL-6, CRP, IL-9, leucocitos) en pacientes con condiciones depresivas, lo que revela la notable asociación entre la inflamación y la depresión en los individuos. **Conclusiones:** Los resultados encontrados resaltaron la relevante implicación que tiene el proceso inflamatorio sobre los diversos síntomas depresivos, además de presentar la actividad física como una alternativa para mejorar el pronóstico de la depresión y la inflamación.

Palabras clave: citocinas, mediadores de inflamación, sistema inmunológico, depresión, ejercicio, síntomas depresivos, Interleucina-6.

1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é uma complexa rede de células e substâncias que atuam em diversas ações do organismo, sendo muito mais abrangente que apenas um sistema de defesa. O processo inflamatório é um conjunto de reações causadas por parte dessas substâncias, as citocinas pró-inflamatórias, as quais estimulam sintomas inflamatórios, vistos como “comportamentos doentios”, em diferentes sistemas do organismo, podendo afetar outras reações dependentes do Sistema Nervoso Central, como aquelas responsáveis pela parte psíquica do indivíduo. Exemplo disso se apresenta pela ação das citocinas em afetar o metabolismo dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico. Assim, a IL-1 pode induzir a síntese de serotonina, norepinefrina e dopamina; enquanto a IL-2 pode diminuir a transmissão de norepinefrina e a transmissão dopaminérgica na área nigroestriatal (Colasantoa et al., 2020). Dessa forma, indivíduos com elevados níveis de IL-2, citocina ligada à inflamação, podem desenvolver quadros psíquicos relacionados à falta de dopamina, como anedonia, muito comum em quadros depressivos.

Já é conhecida a relação existente entre a inflamação e os transtornos psiquiátricos, em especial a depressão (Goldsmith et al., 2016). Estudos associaram o estado inflamatório à indução de sintomas depressivos ao analisarem as taxas de PCR, IL-6 e outras substâncias inflamatórias em alta proporção em indivíduos diagnosticados com depressão (Köhler et al., 2017; Osimo et al., 2020). Assim como notaram o aparecimento de traços depressivos em pacientes clinicamente doentes após receberem citocinas pró-inflamatórias como forma de tratamento para sua condição (Andersen et al., 2023).

Dentre os estudos acerca da relação entre a imunidade e os transtornos psiquiátricos, a atividade física (AF) tem se destacado como uma intervenção promissora para pacientes com depressão, especialmente aqueles apresentando elevados níveis de biomarcadores inflamatórios. Nossa avaliação concentra-se no impacto da atividade física na saúde mental, especialmente na depressão, e em suas implicações no sistema imunológico. Estudos indicam que a prática regular de exercícios pode reduzir em até 17% a probabilidade de desenvolvimento da depressão, sendo percebida como uma alternativa menos estigmatizada em comparação com a psicoterapia, tornando-a mais amplamente aceita (Grunberg et al., 2021).

A análise da relação entre atividade física e a redução dos sintomas depressivos no estudo de Park (2022) sugere que o exercício físico tem o potencial de diminuir os hormônios do estresse. Isso se deve ao fato de que, em resposta aos hormônios do estresse, ocorre uma liberação desequilibrada de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, desencadeando uma via inflamatória. A conclusão do estudo indica que atividades físicas, tais como corrida,

caminhada, natação e dança, ou seja, exercícios aeróbicos, demonstraram eficácia na redução do estresse, da ansiedade e da depressão. Apesar dos relatos existentes, há uma necessidade contínua de realizar estudos mais abrangentes para uma compreensão mais aprofundada sobre os diferentes tipos de atividade física e seu impacto nos biomarcadores inflamatórios em indivíduos com depressão, visto que a atividade física tem sido vinculada à redução do risco de desenvolvimento da depressão e é considerada um tratamento potencial devido aos seus efeitos anti-inflamatórios. Dessa forma, os objetivos deste trabalho se baseiam em analisar o impacto do estado inflamatório na apresentação e na gravidade dos sintomas depressivos, além de investigar essa relação diante da prática de exercícios físicos, com o intuito de corroborar para novos direcionamentos terapêuticos diante de transtornos mentais e de incentivar a realização de novos estudos acerca de questões ainda questionáveis sobre esse tema.

2 METODOLOGIA

O seguinte trabalho trata-se de um estudo bibliográfico do tipo revisão integrativa da literatura, com o objetivo de avaliar a associação entre o estado inflamatório e a depressão e o impacto de ambos com a prática de exercícios físicos.

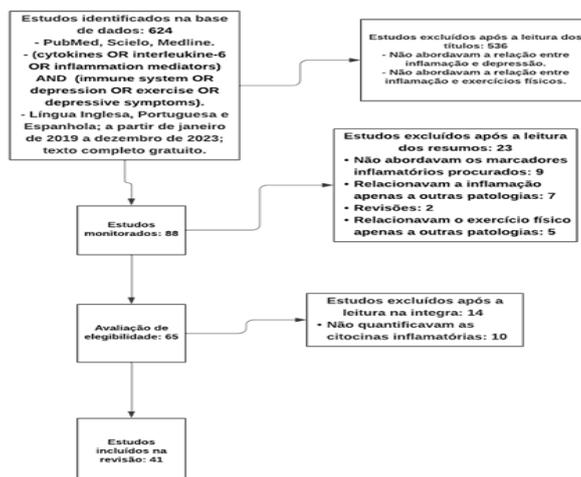
Em primeiro lugar, os descritores escolhidos para a seguinte revisão foram: cytokines, inflammation mediators, immune system, depression, exercise, depressive symptoms, interleukin-6, selecionados por meio da lista controlada de vocabulários *Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)*. Desse modo, realizou-se a busca na base de dados Scielo, PubMed e MedLine, utilizando os operadores booleanos da seguinte forma: (cytokines OR interleukine-6 OR inflammation mediators) AND (immune system OR depression OR exercise OR depressive symptoms). Os filtros foram adicionados para trabalhos na Língua Inglesa, Portuguesa e Espanhola, com texto completo disponível e publicados de janeiro de 2019 a dezembro de 2023, sendo encontrados 624 artigos.

Em segundo lugar, fez-se uma pré-seleção a partir da leitura dos títulos, sendo excluídos 536 trabalhos, dentre os quais não abordavam a relação entre o processo inflamatório e a depressão; e não apresentavam a associação entre exercícios físicos e a inflamação. Leu-se os resumos dos 88 artigos restantes, excluindo um total de 23 textos ao utilizar-se os critérios já supracitados e os seguintes: trabalhos que não abordavam sobre os biomarcadores procurados; revisões; e aqueles que associavam o exercício físico e a inflamação com outras patologias. Foram selecionados um total de 41 trabalhos para a avaliação de elegibilidade, sendo realizada a leitura na íntegra, e posterior retirada de textos que, além dos critérios já previamente citados,

não apresentavam quantificação dos biomarcadores inflamatórios, sendo excluídos 10 textos. Portanto, 41 artigos foram aprovados na revisão.

A Figura 1 identifica o fluxograma de seleção e exclusão dos estudos analisados, representando os critérios descritos na metodologia.

Figura 1 - Fluxograma mostrando o processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Criação dos próprios autores.

3 RESULTADOS

Dos 42 trabalhos incluídos na revisão, 16 investigaram a relação entre o estado inflamatório e os sintomas depressivos. Dessas pesquisas, 7 exploraram as taxas de PCR (Proteína C Reativa), 6 analisaram as taxas de IL-6 (Interleucina-6) e outras 6 estudaram diferentes biomarcadores inflamatórios relevantes para os sintomas depressivos (IL-9, Quinurenina, TNF- γ e leucócitos). A apresentação detalhada das características e resultados desses estudos está disposta nas tabelas abaixo.

Além disso, dos 25 estudos restantes, focalizaram-se no impacto da prática de exercício físico na inflamação. Os resultados específicos desses estudos também estão apresentados nas tabelas subsequentes.

Tabela 1 - Estudos que analisaram a Proteína C Reativa (PCR)

Artigo	Método	Resultado
Chamberlain et al., 2019	102 pacientes com TDM resistentes ao tratamento, 48 pacientes com TDM que respondem ao tratamento e que não sofrem de depressão no momento, 48 pacientes com depressão que não estavam recebendo medicação e 54 voluntários saudáveis. Foram medidos PCR de alta sensibilidade no sangue venoso periférico.	A PCR estava elevada em pacientes com TDM e mais ainda em pacientes resistentes ao tratamento. Outros fenótipos associados à PCR elevada incluíram adversidades na infância e sintomas depressivos e ansiosos específicos.
Zheng Yea et al., 2021	Testou-se concentrações de PCR com escores de sintomas de depressão e ansiedade e diagnóstico provável.	A concentração de PCR foi associada a escores de sintomas depressivos e de ansiedade e a prováveis diagnósticos de depressão e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) de forma dose-resposta.
Mandakh Bekhbat et al., 2022	Pacientes ambulatoriais adultos não medicados e clinicamente estáveis foram estudados em duas visitas envolvendo desafio agudo com o precursor da dopamina levodopa (L-DOPA; 250 mg) e placebo.	Maior FC pós-L-DOPA em pacientes com PCR > 2 mg/L foi confirmada em todos os pacientes. Foi observada uma redução da anedonia em resposta à L-DOPA apenas em pacientes com PCR > 2 mg/L.
Nils Kappelmann et al., 2021.	A RM de duas amostras testou potenciais associações causais de variantes genéticas associadas aos níveis de PCR, sinalização de IL-6 e IMC com sintomas depressivos.	Encontrou-se sobreposição genética entre um nível mais alto de proteína C-reativa (PCR), e 9 sintomas depressivos; a sinalização suprarregulada da interleucina-6, um importante estimulador da PCR, emergiu como um potencial fator de risco causal para o suicídio.
Emanuele F. Osimo et al., 2019	Avaliou-se se padrões longitudinais de inflamação, com base em três medidas de PCR da infância ao início da idade adulta, estão associados ao risco de depressão no início da vida adulta.	O grupo crescente apresentou um aumento acentuado nos níveis de PCR entre a adolescência e o início da idade adulta. Os participantes desse grupo apresentaram maior risco de depressão moderada/grave aos 18 anos, em comparação com aqueles com PCR persistentemente baixa.
Manish K. Jha et al., 2019	A gravidade da depressão (HAMD-17) foi medida no início do estudo e nas semanas 1, 2, 3, 4, 6 e 8. A proteína C reativa plasmática (PCR) foi medida durante a semana 1 e a semana 8. A diferença entre os sexos na previsão da alteração do HAMD-17 entre o início e a semana 8 pela PCR basal foi testada. (n=220; homens n=75, mulheres n=145)	Uma PCR basal mais elevada foi associada a uma redução inferior de HAMD-17 desde o início até à semana 8 nas mulheres, mas não nos homens. Níveis basais elevados de PCR foram associados a piores resultados do tratamento com antidepressivos.
Maria Antonieta Nettis et al., 2021.	Conduziu-se um ensaio clínico randomizado controlado por placebo de 4 semanas de minociclina (200 mg/dia) adicionada ao tratamento antidepressivo em 39 pacientes selecionados para níveis elevados de proteína C reativa sérica (PCR \geq 1 mg/L), n = 18 randomizados para minociclina (M) e n = 21 para placebo (P)	Mudança no HAM-D-17 do início para a semana 4, expresso tanto como média quanto como resposta total ou parcial, na amostra geral e após estratificação adicional para PCR \geq 3 mg/L. Evidências de eficácia do tratamento adjuvante com minociclina em pacientes com TDM, mas apenas naqueles com inflamação de baixo grau definida como PCR \geq 3 mg/L.

Fonte: Criação dos próprios autores.

Tabela 2 - Estudos que analisaram a citocina IL-6

Artigo	Método	Resultados
Zheng Yea et al., 2021	Testou-se associações de concentrações circulantes de PCR com escores de sintomas de depressão e ansiedade e diagnóstico provável.	Evidenciou-se que a maior atividade de IL-6 geneticamente prevista estava associada ao aumento do risco de sintomas depressivos. A atividade alterada da via IL-6/IL-6R pode ser um fator de risco para depressão.
Lamers et al., 2019	Pacientes Clinicamente Saudáveis e Deprimidos e Pacientes Clinicamente Saudáveis e Não-Deprimidos (tiveram suas taxas de PCR e IL-6 testados no início e após 2 e 6 anos)	Encontrou-se uma relação bidirecional entre níveis elevados de IL-6 com alta gravidade dos sintomas de depressão e um curso crônico subsequente de depressão em mulheres; a proteína C-reativa não foi associada à depressão atual.
Lucia Carboni et al., 2019	Avaliou-se um painel de biomarcadores periféricos (incluindo IL-6, IL-10, TNF- γ , TNFR11, BDNF, CRP, MMP9 e PAI1) em pacientes deprimidos recebendo paroxetina (n=106), venlafaxina (108) ou placebo. Os candidatos a biomarcadores foram analisados no plasma recolhido aleatoriamente e após 10 semanas de tratamento com placebo ou comparador ativo.	Aumentos nos níveis de biomarcadores foram correlacionados com a redução na gravidade da depressão para TNF- γ , IL-6, IL-10 e PCR. A resposta ao tratamento com paroxetina correlacionou-se com os níveis basais de IL-10, IL-6 e TNF- γ .
Chamberlain SR et al., 2019	Pacientes deprimidos e Pacientes saudáveis controle tiveram seus biomarcadores inflamatórios medidos.	Foram identificados níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), e proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos com depressão em comparação com controles.
Nils Kappelmann et al., 2021.	A RM de duas amostras testou potenciais associações causais de variantes genéticas associadas aos níveis de PCR, sinalização de IL-6 e IMC com sintomas depressivos.	Análises de RM de duas amostras sugeriram que a supra regulação genética da sinalização de IL-6 estava associada à suicidalidade.
Kristen M. Kelly et al., 2021.	A análise primária concentra-se no receptor solúvel de interleucina-6 (sIL-6R), que está envolvido em múltiplas vias de sinalização. As análises exploratórias usam proteína C reativa (PCR) e glicoproteína solúvel 130 (sgp 130) para examinar melhor os potenciais mecanismos subjacentes.	Os resultados são consistentes com um efeito causal da sIL-6R na depressão, fortalecendo as evidências que implicam a sinalização de IL-6 na depressão.

Fonte: Criação dos próprios autores

Tabela 3 - Estudos que analisaram outros biomarcadores inflamatórios

Artigo	Método	Resultado
Joakim Kofoda et al., 2021	90 pacientes ambulatoriais com depressão moderada a grave, tratados por 26 semanas com escitalopram ou nortriptilina. Medimos 27 marcadores pró e antiinflamatórios nas semanas 0, 8, 12 e 26 e calculamos os escores compostos de inflamação.	Um total de 17 dos 27 marcadores inflamatórios diminuíram significativamente durante o tratamento. Os níveis de IL-9 diminuíram notavelmente entre a semana 0 (445,8 pg/ml) e a semana 26 (65,77 pg/ml).
Jennifer L. Kruse et al., 2019	Adultos (n=115) foram randomizados para receber endotoxina ou placebo. As concentrações de humor, citocinas plasmáticas (interleucina-6, fator de necrose tumoral- γ) e metabólitos (quinurenina, triptofano, ácido quinurênico, ácido quinolínico) foram medidos repetidamente antes da intervenção e 2 e 6 horas após a intervenção.	As concentrações de quinurenina, ácido quinurênico e triptofano (mas não ácido quinolínico) mudaram agudamente em resposta à endotoxina em comparação ao placebo. Naqueles que receberam endotoxina, a quinurenina e o ácido quinolínico correlacionaram-se positivamente com o humor deprimido.

Charlotte Hunt et al., 2020	315 pacientes clinicamente enfermos tratados com Interferon-alfa (IFN- γ) relataram proporções plasmáticas basais e pós-intervenção de KYN, TRP e KYN/TRP que foram incluídas em dados quantitativos.	Descobrimos que o tratamento com IFN- γ em pacientes com doenças crônicas foi associada à diminuição do triptofano (TRP) aumento dos níveis de quinurenina (KYN) e Razão KYN/TRP e pontuações de depressão desde o início até o acompanhamento em 4 e 24 semanas.
Joshua Hyong-Jin Cho et al., 2019	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (n = 115), examinamos se os perfis do transcriptoma leucocitário predizem o humor deprimido induzido por inflamação em voluntários que receberam endotoxina intravenosa em baixas doses.	Dentre os 58 participantes que receberam endotoxina, 21 participantes (36%) experimentaram um aumento no humor deprimido desde o início até 2 horas após a endotoxina, quando a resposta depressiva atinge o pico.
Raghumoy Ghosha et al., 2020	53 pacientes do primeiro episódio, pacientes com TDM virgens de tratamento e 53 voluntários saudáveis não psiquiátricos como controles saudáveis. As porcentagens de células Th17, Th1, IFN γ + Th17 e Treg foram avaliadas por citometria de fluxo.	A porcentagem média de células Th17 nos casos foi significativamente maior que a média nos controles. Não houve diferença significativa nas porcentagens de Treg entre os casos e controles. A relação Th17:Treg foi significativamente maior nos casos em comparação aos controles.
Carmen Schiweck et al., 2020	Avaliou-se porcentagens de células mononucleares circulantes do sangue periférico com foco em subgrupos de células T auxiliares em uma coorte grande e bem pareada de 153 pacientes diagnosticados com TDM e 153 controles pareados por idade e sexo.	Pacientes com TDM: número reduzido de NK e alto de células T e B; elevado número de células T auxiliares de memória. Pacientes com alto risco de suicídio: células T auxiliares de memória mais altas; aumento robusto de <u>células Th17</u> em comparação com outros grupos de risco de suicídio.

Fonte: Criação dos próprios autores.

Tabela 4 - Estudos que analisaram a prática de exercício com a Interleucina 6 e/ou 10 (IL-6 e/ou IL-10) e *natural killer* (NK)

Artigo	Método	Resultados
Beatriz Augusta Pozzolo et al., 2020	18 indivíduos foram submetidos a duas sessões de exercício físico aeróbico, a primeira de 65% a 70% da frequência cardíaca (FC) estimada e sete dias depois, a uma segunda sessão de 80% a 85% da FC. Antes e depois de cada sessão, foi feita análise das interleucinas (IL) 6 e 10.	Evidenciou-se que duas faixas diferentes de exercício intenso podem induzir respostas inflamatórias diferentes, conforme evidenciado pela redução significativa da IL-10 na faixa de 65%-70% FC.
Eugenio Merellano-Navarro et al., 2021	30 voluntários idosos e 7 controles jovens foram recrutados. Um questionário foi utilizado para avaliar parâmetros, como atividade física, e células T CD4+ e CD8+ virgens periféricas e IL-6 sérica foram medidas por FACS e ELISA, respectivamente.	Redução do número de células T virgens e aumento dos níveis de IL-6 à medida que os idosos envelhecem. Sugere-se que as células T virgens podem ter uma atividade supressora direta sobre os componentes imunes inatos.
Oluwole Adeyemi Babatunde et al., 2020	337 mulheres obesas afro-americanas (AA) recrutadas. Modelos lineares de efeito misto foram utilizados para análise de PCR e IL-6.	Não houve diferença entre os grupos para PCR ou IL-6 aos 3 ou 12 meses; melhorias na dieta no grupo intervenção em comparação com o grupo controle aos 3 meses, mas não foram sustentadas aos 12 meses.
Elisa C. Toffoli et al., 2021	Analisou-se amostras de sangue de pacientes com câncer de mama ou de cólon ressecável que foram randomizados em uma intervenção de exercícios aeróbicos e de resistência de intensidade moderada-alta baseada em evidências (n = 8) ou um grupo de controle (n = 6) durante as primeiras 9-12 semanas de quimioterapia (neo) adjuvante.	A degranulação de células NK foi preservada no grupo de exercício, enquanto diminuiu no grupo de controle, resultando em uma diferença entre os grupos de 11,4% de células NK degranuladas; a diferença entre os grupos de lise de células tumorais foi de 7,4% a favor do grupo de exercício na presença ou ausência de mAb EGFR, respectivamente.

Niklas Joisten et al., 2020	24 adultos saudáveis do sexo masculino realizaram uma sessão de exercício de resistência aguda (EE) e exercício resistido (RE). Amostras de sangue foram coletadas antes, imediatamente após e uma hora após a cessação de cada sessão de exercício.	A relação KYN/TRP correlacionou-se positivamente com células NK IL-6 e CD56bright, e negativamente com células NK CD56dim. Um efeito significativo no tempo na relação KYN/TRP foi detectado para o exercício resistido (ER).
Marie Lund Bay et al., 2020	Em um estudo clínico randomizado, placebo-controlado, humanos obesos abdominais que receberam infusões de placebo ou infusões de tocilizumabe realizaram um período agudo de exercício antes e após a intervenção	O bloqueio do receptor IL-6 atenuou o aumento das células NK em 53% e de células dendríticas em 66% induzido por exercícios agudos. Não houve alterações para as células T, monócitos e neutrófilos.
Niklas Joisten et al., 2019	Após 300 contrações máximas, 20 estudantes masculinos de esporte (idade média: 24,4 ± 2,2 anos) foram divididos aleatoriamente em grupo de ciclo aquático (AC) ou recuperação passiva (P). AC envolveu pedaladas em água profunda sem resistência, enquanto P permaneceu em posição supina.	Em ambos os grupos, WBC, NLR e SII foram significativamente aumentados em comparação com Baseline até e incluindo 4 h após a recuperação. Efeitos de interação significativos foram encontrados para WBC (pós-recuperação, 2 h e 4 h), NLR (pós-recuperação), SII (pós-recuperação) e CD4/CD8 razão (2 h) com valores de CA sendo maiores que de P.
Gilson P. Dorneles et al., 2020	Amostras de soro e PBMCs foram obtidos de oito homens obesos que realizaram duas sessões de exercício-alto período de exercício (HIIE) e sessão de exercício exaustivo para fadiga voluntária - em um estudo randomizado cross-over.	O exercício pós-exaustivo induziu hiperacetilação da histona H4 e despolarização mitocondrial em linfócitos, aumentando a produção de TNF- α . Também alterou a frequência de células T, com redução em CD4+ CD25+ CD73+ e aumento em CD4+ CD25- CD39+ T.
Zhe Wang et al., 2023	Um modelo animal foi utilizado para estudar o nível de expressão de IL-15, volume tumoral, apoptose de células cancerígenas e infiltração de células NK após exercício em esteira.	O estudo indicou que o treinamento de resistência reduz o risco de câncer, aumentando a expressão de IL-15, ativando células NK e promovendo apoptose das células tumorais, controlando assim o crescimento do tumor.
Paulo Roberto Santos-Silva, 2020	Nível de evidência V; Opinião do especialista.	A preferência deve ser pelos exercícios leves a moderados, realizados cerca de três vezes por semana. Usar a máscara e treinar a respiração nasal são os modos melhores e mais seguros de reduzir a entrada de partículas e precisam ser incentivados durante a pandemia de COVID-19.
Christian M. Werner et al., 2019	Cento e vinte e quatro indivíduos saudáveis completaram um estudo de 6 meses. Foram randomizados para três intervenções diferentes ou condição de controle (sem mudança no estilo de vida): treinamento de resistência aeróbica, treinamento intervalado de alta intensidade.	O treinamento de resistência, os protocolos de TI e RT induzem vias celulares específicas em leucócitos circulantes. O treinamento de resistência e a TI, mas não o RT, aumentaram a atividade da telomerase e TL.
Supa Pudkam et al., 2020	64 mulheres sobreviventes de câncer de mama até 3 anos após o diagnóstico; grupo de intervenção imediata (IIG) ou grupo de intervenção atrasada (DIG). A contagem diária de passos e mudanças na funcionalidade das células imunes foram avaliadas nas semanas 1 (T1), 12 (T2) e 24 (T3).	A adesão bem-sucedida ao programa está associada a uma maior autoeficácia e a uma redução de barreiras para a prática física.
William V. Trim et al., 2022	Recolheu-se tecido adiposo subcutâneo de 20 homens saudáveis e jovens antes e após 60 dias de repouso completo com consumo de energia reduzido para manter o equilíbrio energético e a massa gorda.	Aumento na concentração circulante de várias adipocinas, incluindo leptina plasmática, que foi associada a aumentos induzidos por inatividade na insulina plasmática e ausentes do tecido adiposo cultivado ex vivo em condições de cultura padronizadas.
Terezie ČÍŽKOVÁ et al., 2020	Mulheres idosas ativas fisicamente e sedentárias em intervenção randomizada em dupla ocultação por 4 meses. Amostras de AT subcutânea foram usadas para analisar a expressão do gene mRNA, secreção de citocinas e populações de células imunes	As mulheres treinadas apresentaram níveis mais baixos de RNAm de inflamação e marcadores de estresse oxidativo, menor conteúdo relativo de macrófagos CD36+ e maior conteúdo relativo de células T no TA quando comparadas com mulheres não treinadas.

Johanna Prosegger et al., 2019	O grupo de exercícios participou de um programa de esportes de inverno de dez dias. O grupo controle não recebeu nenhuma intervenção.	Uma melhora significativa do óxido nítrico exalado oral fracionário e uma diminuição significativa no FeNO após um único passeio de caminhada de 4 h para o grupo de exercícios.
Camilla Steen Jensen et al., 2019	Líquido plasmático e cefalorraquidiano de 198 pacientes com doença de Alzheimer foi analisado. Foram medidos IL13, IL1, IL2, IL4, IL6, IL8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF), antes e após uma intervenção de 16 semanas com exercício físico,	A IL6 no plasma aumentou no grupo exercício após o exercício físico em comparação com os controles; em portadores de oito, o exercício teve efeito estabilizador na concentração de IFN com uma alteração relativa média, em comparação com os controles.
Jeremy S. Haley et al., 2020	Os participantes foram randomizados para controlar (75 minutos por semana; 41 pacientes), exercícios com baixa dose (150 minutos por semana; 38 pacientes) ou exercícios com altas doses (300 minutos por semana; 37 pacientes) grupos.	Para IL-12 e TNF-, a variação percentual foi significativamente maior nos grupos de exercício de baixa dose em comparação com o grupo controle.
Eric Rivas et al., 2019	Treze participantes sedentários saudáveis completaram uma luta de exercício de 10 dias, apresentaram hipertermia HAM e controle em um projeto contrapescado com um <i>washout</i> de 2 meses.	O exercício sob estresse térmico resultou em maior hipotensão pós-exercício nos dias 1 e 10 em comparação com o exercício em condições neutras.
Roy Spikerman et al., 2021	Foram recrutados 45 participantes, dos quais 39 participantes foram incluídos para análise dos dados. Os participantes do estudo tiveram uma idade média de 64 (58-70) anos.	Os participantes com neutrófilos ativados tiveram uma sensação física prejudicada indicada pelo participante em uma escala visual analógica mais baixa em comparação com os participantes que não tinham neutrófilos ativados.
Alexandre Abilio de Souza Teixeira et al., 2021	Grupo estudo: atletas master (n = 18) envolvidos em atletismo, natação e judô. Grupo controle: (n = 8) voluntários saudáveis, não treinados e que não haviam praticado nenhum exercício físico regular e competitivo nos últimos 20 anos.	Os atletas master apresentaram melhores parâmetros fisiológicos que os controles saudáveis não treinados. O nível de IL-8 foi maior 1 hora após, enquanto os níveis de IL-10 e IL-12p70 retornaram aos valores basais.
Shehab M. Abd El-Kader, 2020	80 indivíduos anteriormente sedentários com insônia primária crônica incluídos neste estudo. Grupo de intervenção com exercício aeróbico supervisionado ou grupo controle.	Os valores médios de BDI, POMS, contagem de CD3, contagem de CD4 e contagem de CD8 diminuíram significativamente e o valor médio de RSES aumentou significativamente no grupo (A) após o treinamento físico aeróbico.
Jianxiu Liu et al., 2022	Noventa e três participantes que preencheram os critérios de inclusão foram randomizados nos grupos de Treinamento Intervalado de Alta Intensidade, Treinamento Controlado por Volume, e grupos de controle (N = 28).	Os fatores de inflamação do sangue aumentaram significativamente no grupo controle durante 12 semanas. Tanto a intervenção inflamatória do grupo de M apresentou diminuição; a modalidade de intervenção do TVM foi mais propícia para aumentar o afeto positivo e o bem-estar do que o HIIT.
Ayman A. Mohamed; Alawna Motaz. 2021	30 pacientes com COVID-19. A idade dos participantes variou de 24 a 45 anos. Participantes distribuídos em dois grupos: exercício e controle. Havia duas principais variáveis dependentes, incluindo marcadores imunológicos de sangue e gravidade dos sintomas respiratórios.	Após a intervenção, o escore total da Escala de Wisconsin (qualidade de vida específica para o paciente) diminuiu significativamente no grupo de intervenção, enquanto Leucócitos, Linfócitos e IgA aumentaram significativamente no mesmo grupo.
Peng Li, 2022	Este artigo adota o método de pesquisa online, distribuindo questionários relevantes para residentes urbanos, analisando a frequência atual de atividades esportivas.	Os residentes do sexo masculino têm preferência por jogos de bola, enquanto os residentes do sexo feminino preferem atividades que explorem o relaxamento e a comunicação.

Hannah A. Zabriskie et al., 2020	Um grupo recebeu um suplemento enquanto o outro recebeu um placebo. Os participantes realizaram exercícios em esteira a 55% da capacidade aeróbica máxima em um ambiente quente e úmido.	Em resposta ao exercício em calor, ambos os grupos mostraram aumentos significativos em marcadores inflamatórios e de dano muscular, sem diferenças entre eles;
----------------------------------	--	---

Fonte: Criação dos próprios autores

4 DISCUSSÃO

O estudo examinou a relação entre depressão e inflamação, analisando biomarcadores em pacientes deprimidos, e investigou o efeito do exercício físico na imunidade e na depressão. Os resultados destacam a associação entre inflamação e depressão, sugerindo novos alvos terapêuticos. Além disso, evidenciam o impacto positivo do exercício na imunidade e na depressão, sugerindo seu potencial como tratamento para distúrbios psiquiátricos e imunológicos. Esses achados incentivam pesquisas adicionais sobre saúde mental e sistema imunológico.

4.1 DEPRESSÃO E OS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

Dentre os 16 trabalhos que analisaram os biomarcadores da inflamação e sua implicação na depressão, 7 estudos (Chamberlain et al., 2019; Zheng Yea et al., 2021; Mandakh Bekhbat et al., 2022; Emanuele F. Osimo et al., 2019; Manish K. Jha et al., 2019; Maria Antonietta Nettis et al., 2021) deram enfoque na testagem dos níveis de PCR em pacientes com sintomas depressivos e, todos os setes, relataram altas taxas da proteína no organismo desses indivíduos, confirmando uma inflamação nesses casos. Ainda mais, relatou-se que pacientes com TDM (Transtorno Depressivo Maior) com altos níveis de PCR (PCR > 2 mg/L) reagiram melhor ao recebimento de L-DOPA em comparação àqueles com baixos níveis do biomarcador, com uma redução da anedonia (sintoma encontrado na depressão que é definido pela perda de interesse em experiências normalmente agradáveis) (Mandakh Bekhbat et al., 2022). Esses resultados também sugerem que os pacientes com TDM com PCR mais elevada podem ter baixa disponibilidade de dopamina e, potencialmente, podem ser beneficiados com terapias com atividade dopaminérgica.

Houve 6 estudos que trabalharam acerca da citocina IL-6 (Zheng Yea et al., 2021; Lamers et al., 2019; Lucia Carboni et al., 2019; Chamberlain SR et al., 2019; Nils Kappelmann et al., 2021; Kristen M. Kelly et al., 2021;) e, assim como para a PCR, todos evidenciaram altos níveis de IL-6 em pessoas com sintomas depressivos, confirmando a associação do processo

inflamatório em casos de depressão. Além disso, descobriu-se que altos índices de IL-6 expressos no organismo podem levar a futuros sintomas depressivos (Lamers et al., 2019; Zheng Yea et al., 2021). Em relação a tais pesquisas, houve apenas uma contradição entre dois estudos que afirmaram descobertas opostas acerca do nível de IL-6 e da gravidade do quadro depressivo. Foi encontrado que o alto número de IL-6 no corpo, assim como de TNF- γ , IL-10 e PCR, atua como um fator de redução da gravidade dos sintomas da depressão (Lucia Carboni et al., 2019), enquanto outro estudo encontrou uma relação bidirecional entre níveis elevados de IL-6 com a alta gravidade dos sintomas de depressão (Lamers et al., 2019).

Além disso, foi encontrada uma relação entre a supra regulação genética da sinalização da IL-6 e a suicidalidade, podendo essa associação ser utilizada como base para a formulação de novas estratégias anti-inflamatórias para a prevenção do suicídio, assim como para a terapia do transtorno depressivo.

Outros 6 estudos analisaram outros biomarcadores da inflamação e, segundo os seus desfechos, pessoas com sintomas depressivos possuem altas taxas de citocinas IL-9 (Joakim Kofoda et al., 2021), e de células imunológicas específicas (Raghumoy Ghosha et al., 202; Carmen Schiweck et al., 2020), comparando-as a outros indivíduos saudáveis. Ainda mais, expôs-se que os antidepressivos escitalopram e nortriptilina reduziram 17 dos 27 biomarcadores inflamatórios testados durante o seu uso, sendo a IL-9 reduzida mais notavelmente (Joakim Kofoda et al., 2021). Outrossim, dentre esses trabalhos, 2 estudos demonstraram o alto índice de células Th17 e B em pacientes deprimidos comparados aos controles, assim como evidenciaram a associação de grandes quantidades de Th17 em pacientes suicidas, enquanto as células NK (natural killer) se mostraram em número reduzido (Carmen Schiweck et al., 2020; Raghumoy Ghosha et al., 2020). Outra importante informação para ser usada como embasamento nas ações de prevenção do comportamento suicida. Outros textos avaliaram as implicações do ciclo da quinurenina na depressão, sendo ela um relevante fator na indução do humor deprimido, segundo eles, mas que ainda necessita de mais pesquisas em relação ao tema. (Jennifer L. Kruse et al., 2019; Charlotte Hunt, et al., 2020).

4.2 ATIVIDADE FÍSICA E BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO

O estudo conduzido por Jensen et al. (2019) ao longo de 16 semanas destaca os benefícios da atividade física na redução de citocinas pró-inflamatórias, evidenciando um aumento significativo da IL-6 no grupo de exercício, indicando uma resposta de fase aguda comparável a situações de sepse e trauma. Joisten et al. (2020) enfatizam a ativação da via

quinurenina (KYN) pela IL-6, mediada por enzimas como isoenzimas indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO) e triptofano 2,3 dioxigenase (TDO), sendo crucial para a homeostase imunológica. Estímulos inflamatórios induzem um aumento na conversão mediada por IDO, especialmente em níveis de IFN- γ , IL-6 e TNF- γ . A prática de atividade física influencia tanto IDO quanto TDO, proporcionando uma visão abrangente dos mecanismos de resposta.

Pedra, Pereira e Dellalibera-Jovilino (2023) observaram que exercícios aeróbicos podem aumentar a expressão de proteína supressora de tumor que se liga especificamente às quinases dependentes de ciclina CDK4 de células progenitoras endoteliais do sistema musculoesquelético, assim como as proporções de linfócitos, neutrófilos e de proteínas PD-1. Estudos associam os exercícios de força e de resistência de longo prazo à indução de alterações na expressão gênica relacionada ao perfil inflamatório crônico de baixo grau em células mononucleares. Alterações nos perfis de citocinas e linfócitos T (CD4+/CD8+) e B (CD19+) foram observados em estudos envolvendo a prática esportiva.

Em contrapartida, atividades intensas podem intensificar a resposta inflamatória (Santos-Silva et al., 2020), levando à diminuição da Imunoglobulina A (IgA) - responsável pela neutralização de patógenos, especialmente quando a respiração oral é necessária para maior eliminação de CO₂. Adicionalmente, Zabriskie et al. (2020) observam que o exercício intenso pode causar dano muscular induzido pelo exercício, caracterizado por inflamação intramuscular e redução das células *Natural Killer* (NK). O processo adaptativo da atividade intensa compreende uma fase aguda com aumento de neutrófilos e macrófagos pró-inflamatórios, seguida por uma fase com macrófagos regulares e linfócitos, contribuindo para o reparo tecidual. Os níveis de TNF- γ , IL-6 e IL-8 aumentam pós-exercício, atingindo o pico imediatamente e retornando aos níveis basais após 72 horas. Um estudo sobre a suplementação de beta-glucanos de leveduras revelou uma diminuição significativa da IL-8 após exercício em esteira aquecida.

A inatividade física, como indicado por Trim et al. (2022), leva a aumentos em IL-6 e TNF- γ pelos adipócitos, enquanto IL-10 diminui, destacando a importância do movimento na regulação dessas citocinas. Estudos exploram a associação entre aptidão física e biomarcadores inflamatórios. Bay et al. (2020) destacam a contração muscular esquelética em resposta ao exercício, relacionada ao aumento de IL-6 e recrutamento de NK. Čizková et al. (2020) mostram que mulheres fisicamente ativas têm níveis mais baixos de marcadores inflamatórios, sugerindo uma relação positiva com a prática regular de atividade física. Haley et al. (2020) observam que níveis mais altos de TNF- γ estão ligados a IMC mais elevado, e diferentes intensidades de exercício resultam em aumentos significativos de IL-12 e TNF- γ . Apesar dos

benefícios relatados na redução de citocinas pró-inflamatórias, alguns estudos observam aumentos em mulheres na pré-menopausa, com TNF- γ correlacionado à diminuição do tecido adiposo visceral. Uma limitação importante é a falta de análise de IL-6 e NK.

A interleucina 15 (IL-15), expressa no músculo esquelético, aumenta com o exercício na esteira, como revelado por Wang (2023), sendo crucial para ativar células NK. No entanto, são necessários mais estudos para entender completamente esse achado. Em um estudo comparativo de exercícios aeróbicos, Pozzolo et al. (2020) mostraram que o exercício de baixa intensidade reduziu IL-10, destacando a importância da IL-6, frequentemente ligada a inflamações crônicas e influenciada pela prática de atividade física (AF). Babatunde et al. (2020) observaram que a AF moderada contribui para níveis mais baixos de inflamação sistêmica em pessoas obesas, que geralmente apresentam elevação de biomarcadores inflamatórios. No entanto, uma lacuna nos achados é a falta de consideração da influência ambiental nas práticas de exercício.

Merellano-Navarro et al. (2021) oferecem *insights* valiosos sobre a imunossenescência, evidenciando que a atividade física em idosos impacta positivamente nas células T virgens e na redução da IL-6, contrapondo a associação do envelhecimento com aumento dessa citocina. Abordagens moleculares e celulares do exercício são exploradas por Werner et al. (2019), onde a relação entre envelhecimento celular, telômeros e atividade física é examinada. A resistência aeróbica emerge como uma prática associada a menor desgaste da telomerase, conferindo fatores anti-envelhecimento. Ainda há lacunas sobre os diferentes tipos de exercícios sobre o telômero, que são proteínas que envolvem o DNA. Observou aumento da atividade da telomerase em CD34+ e CD14+ após um exercício de resistência e persistiu após 24 horas.

Prosegger et al. (2019) analisaram os efeitos dos exercícios físicos ao ar livre no inverno, evidenciando redução a curto prazo nas células eosinófilas, maior contagem de leucócitos no grupo de exercício em comparação ao controle, e menor inflamação. Em contrapartida, Rivas et al. (2019) observaram, em temperaturas mais altas, menores concentrações de linfócitos, monócitos e basófilos. O estresse térmico durante o exercício, tanto no frio quanto no calor, atenuou a liberação de hormônios, citocinas e proteínas inflamatórias. Exercícios de baixa intensidade no calor reduziram a ativação das células imunológicas e a inflamação. Joisten et al. (2019) investigaram a atividade física na água, observando que a hidroginástica e o ciclismo aquático causaram um distúrbio imunológico mais forte, porém não prolongado, em comparação ao grupo passivo. Exercícios excêntricos de resistência aumentaram a contagem total de leucócitos e citocinas anti-inflamatórias, mantendo-se por até

4 horas após a recuperação, embora ainda não haja estudos que relacionem essa resposta imune forte, mas não prolongada, a benefícios específicos para o sistema imunológico.

Finalmente, abordando a resposta ao exercício exaustivo, Dorneles et al. (2020) e Teixeira et al. (2021) ressaltam as respostas pró-inflamatórias e a desregulação dos leucócitos, destacando que a intensidade e duração do exercício influenciam a linfocitose. Spijkerman et al. (2021) complementam, destacando a importância de um equilíbrio adequado entre intensidade e tempo de exercício para evitar disfunções no sistema imunológico, observando, em particular, a ativação de precursores de células Natural Killer após exercícios de caminhada.

4.3 ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE MENTAL

A influência positiva da prática de atividade física na saúde mental é evidenciada no estudo de Joisten et al. (2020), que destaca a relação entre o exercício físico e a via quinurenina (KYN). Esta via desempenha um papel crucial na redução do estresse inflamatório e dos sintomas associados à ansiedade e depressão. A ativação crônica da via KYN devido à inflamação tem sido descrita como um mecanismo patológico relacionado à depressão, além de ser relevante para distúrbios de humor em geral. A diminuição do triptofano (TRP), essencial para a síntese do neurotransmissor serotonina, é apontada como um fator causal. Em condições de inflamação crônica, a degradação aumentada do TRP pela via KYN prejudica a síntese da serotonina, impactando negativamente na saúde mental.

Os estudos de Pudkasam et al. (2020) destacam a relevância da atividade física no bem-estar psicológico de pacientes pós-tratamento de câncer de mama. Após a intervenção, as participantes foram submetidas a atividades físicas, principalmente aeróbicas de intensidade moderada, resultando na redução de doenças inflamatórias e imunológicas. A prática combinada de treinamento aeróbico e resistido, realizada ao longo de 15 a 24 semanas, mostrou-se eficaz na ativação do sistema imunológico, incluindo células NK, atividade citotóxica celular e linfócitos. Já em apenas 12 semanas, observou-se uma redução nos níveis de proteína ativadora de neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias, indicando impactos positivos na resposta imunológica e inflamatória de mulheres com câncer de mama.

Mohamed et al. (2021) reportam um aumento significativo na IgA após duas semanas de exercícios aeróbicos de intensidade moderada, com sessões de 40 minutos, três vezes por semana, resultando também em um aumento no IL-10. Os exercícios aeróbicos foram associados ao aumento da atividade das células Natural Killer (NK) e de macrófagos. Toffoli et al. (2021) ressaltam o potencial do exercício físico em intensificar a atividade antitumoral

das células NK, dependendo da mobilização tecidual e redistribuição, influenciadas pela IL-6 e epinefrina. A prática de atividade física aeróbica de intensidade moderada-alta por 60 minutos aumentou ligeiramente os níveis de IL-6 no grupo ativo, sugerindo uma possível relação com a redistribuição das células NK no ambiente tumoral.

5 CONCLUSÃO

Por fim, esta pesquisa analisou a complexa conexão entre o estado depressivo e o processo inflamatório, revelando uma notável conexão entre inflamação e depressão. Ademais, a prática regular de atividades físicas se apresenta como uma estratégia multifacetada, tendo um impacto positivo tanto no sistema imunológico quanto na saúde mental. Esses resultados estimulam novas pesquisas na interação entre o sistema imunológico e a saúde mental, consolidando o papel benéfico da atividade física como um elemento importante na promoção do bem-estar psicológico e na modulação da resposta inflamatória.

REFERÊNCIAS

- 1- AARON, Kandola; BRENDON, Stubbs. Exercise and Inflammation. **Immuno-Psychiatry: Facts and Prospects**, p. 431-444, 2021. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-71229-7_26. Acesso em: 15 jan. 2024.
- 2- ABD EL-KADER, Shehab M.; AL-JIFFRI, Osama H. Aerobic exercise affects sleep, psychological wellbeing and immune system parameters among subjects with chronic primary insomnia. **African health sciences**, v. 20, n. 4, p. 1761-9, 2020. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/202337>. Acesso em: 15 jan. 2024.
- 3- ANDERSEN, Barbara L. *et al.* Depression in association with neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to- lymphocyte, and advanced lung cancer inflammation index biomarkers predicting lung cancer survival. **Plos ONE**, 2023. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0282206. Acesso em: 15 jan. 2024.
- 4- BABATUNDE, Oluwole Adeyemi *et al.* The impact of a randomized dietary and physical activity intervention on chronic inflammation among obese African-American women. **Women & health**, v. 60, n. 7, p. 792-805, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03630242.2020.1746950>. Acesso em: 15 jan. 2024.
- 5- BAY, Marie Lund *et al.* Human immune cell mobilization during exercise: effect of IL-6 receptor blockade. **Experimental physiology**, v. 105, n. 12, p. 2086-2098, 2020. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/EP088864>. Acesso em: 15 jan. 2024.
- 6- BENSON, Sven . Amplified gut feelings under inflammation and depressed mood: A randomized fMRI trial on interoceptive pain in healthy volunteers. **Elsevier**, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159123001472?via%3Dihub>. Acesso em: 28 jan. 2024.
- 7- BEKHBAT, Mandakh *et al.* Functional connectivity in reward circuitry and symptoms of anhedonia as therapeutic targets in depression with high inflammation: evidence from a dopamine challenge study. **Mol Psiquiatria**, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159119311912?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2024.
- 8- CARBONI, Lucia *et al.* Biomarcadores para resposta na depressão maior: comparando paroxetina e venlafaxina em dois estudos clínicos randomizados controlados por placebo. **Translational Psychiatry**, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0521-7>. Acesso em: 30 jan. 2024.
- 9- CHO, Joshua Hyong-jin *et al.* Preditores transcriptômicos de humor deprimido induzido por inflamação. **Spring Nature**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9>. Acesso em: 05 jan. 2024.
- 10- CHAMBERLAIN, Samuel R. *et al.* Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. **The British Journal of Psychiatry**, 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6124647/pdf/S0007125018000661a.pdf>.

Acesso em: 02 fev. 2024.

11- ČÍŽKOVÁ, Terezie et al. Exercise training reduces inflammation of adipose tissue in the elderly: cross-sectional and randomized interventional trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 12, p. e4510-e4526, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/12/e4510/5903324?login=false>. Acesso em: 08 jan. 2024.

12- COLASANTOIA, Marlena *et al.* Depression and Inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. **Elsevier**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.025>. Acesso em: 08 jan. 2024.

13- DE SOUZA TEIXEIRA, Alexandre Abilio et al. Improvement in the anti-inflammatory profile with lifelong physical exercise is related to clock genes expression in effector-memory CD4+ T cells in master athletes. **Exerc Immunol Rev**, v. 27, p. 67-83, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965902/>. Acesso em: 15 jan. 2024.

14- DOGARU, Ioana-Alexandra et al. Current Perspectives on Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions for the Inflammatory Mechanism of Unipolar Depression. **Brain Sciences**, v. 12, n. 10, p. 1403, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/12/10/1403>. Acesso em: 16 jan. 2024.

15- DORNELES, Gilson P. et al. Immunoregulation induced by autologous serum collected after acute exercise in obese men: A randomized cross-over trial. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 21735, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78750-z>. Acesso em: 16 jan. 2024.

16- FOLEY, Éimear M. *et al.* Peripheral blood cellular immunophenotype in depression: a systematic review and meta-analysis. **Mol Psiquiatria**, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01919-7>. Acesso em: 19 jan. 2024.

17- GHOSHA, Raghumoy *et al.* Circulating T helper 17 and IFN- γ positive Th17 cells in Major Depressive Disorder. **Elsevier**, 2020. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1016/j.bbr.2020.112811>. Acesso em: 03 fev. 2024.

18- GREGG, L. Parker *et al.* Depression and the Effect of Sertraline on Inflammatory Biomarkers in Patients with Nondialysis CKD. **Kidney** 360, 2020. Disponível em: 10.34067/KID.0000062020. Acesso em: 23 jan. 2024.

19- GRUNBERG, Diana et al. The effect of exercise interventions on inflammatory markers in major depressive disorder: protocol for a systematic review and meta-analysis. **HRB Open Research**, v. 4, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9549376/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

20- HALEY, Jeremy S. et al. Dose-dependent effect of aerobic exercise on inflammatory biomarkers in a randomized controlled trial of women at high risk of breast cancer. **Cancer**, v. 126, n. 2, p. 329-336, 2020. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32530>. Acesso em: 20 jan. 2024.

- 21- HUANG, Jui-Hua; LI, Ren-Hau; TSAI, Leih-Ching. Relationship between Depression with Physical Activity and Obesity in Older Diabetes Patients: Inflammation as a Mediator. **Nutrients**, v. 14, n. 19, p. 4200, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/19/4200>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- 22- HUNT, Charlotte et al. Effect of Immune Activation on the Kynurenine Path. **Elsevier**, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763420305480?via%3Dihub>. Acesso em: 31 jan. 2024.
- 23- JENSEN, Camilla Steen et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. **Experimental gerontology**, v. 121, p. 91-98, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556518307149>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- 24- JHA, Manish K. *et al.* Diferenças sexuais na associação da proteína C reativa basal (PCR) e resultados do tratamento de fase aguda no transtorno depressivo maior: resultados do estudo EMBARC. **Elsevier**, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395619300226>. Acesso em: 30 jan. 2024.
- 25- JOISTEN, Niklas et al. Aqua cycling for immunological recovery after intensive, eccentric exercise. **European journal of applied physiology**, v. 119, p. 1369-1375, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-019-04127-4>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- 26- JOISTEN, Niklas et al. Exercise and the Kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. **Exercise immunology review**, v. 26, 2020. Disponível em: <http://eir-isei.de/2020/eir-2020-024-article.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- 27- KAPPELMANN, Nils *et al.* Dissecting the Association Between Inflammation, Metabolic Dysregulation, and Specific Depressive Symptoms: A Genetic Correlation and 2-Sample Mendelian Randomization Study. **JAMA Psychiatry**, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577200/>. Acesso em: 29 jan. 2024.
- 28- KELLY, Kristen M. *et al.* Depression and interleukin-6 signaling: A Mendelian Randomization study. **Elsevier**, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159121000842?via%3Dihub>. Acesso em: 04 fev. 2024.
- 29- KOFODA, Joakim *et al.* Depression and inflammation: Correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis. **Elsevier**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.09.006>. Acesso em: 08 jan. 2024.
- 30- KRUSE, Jennifer L. *et al.* Kynurenine Metabolism and Inflammation-Induced Depressed Mood: A Human Experimental Study. **HHS Public Access**, 2019. Disponível em: [10.1016/j.psyneuen.2019.104371](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104371). Acesso em: 26 jan. 2024.

- 31- LAMERS, Femke et al. Longitudinal Association Between Depression and Inflammatory Markers: Results From the Netherlands Study of Depression and Anxiety. **Elsevier**, 2019. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(19\)30004-6/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(19)30004-6/abstract). Acesso em: 04 fev. 2024.
- 32- LI, Peng. IMPACTOS DA COVID-19 NAS ATIVIDADES ESPORTIVAS DE GRUPO E NA PSICOLOGIA SOCIAL. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 29, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/GL3PFBvk6td9fhW8bDGhKFv/>. Acesso em: 02 fev. 2024.
- 33- LIU, Jianxiu et al. Exercise improves mental health status of young adults via attenuating inflammation factors but modalities matter. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 1067890, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2022.1067890/full>. Acesso em: 05 fev. 2024.
- 34- LYNALL, Mary-ellen et al. Peripheral Blood Cell–Stratified Subgroups of Inflamed Depression. **Elsevier**, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322319318864>. Acesso em: 03 fev. 2024.
- 35- LUO, Jiao *et al.* Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-sample Mendelian Randomization Study. **Oxford University Press**, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/16/4/633/6421452?login=false>. Acesso em: 10 jan. 2024.
- 36- MARQUES, Andrea H *et al.* Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/wBFPVGrwmDHVF4yGC8Dbf9M/?lang=pt>. Acesso em: 05 jan. 2024.
- 37- MERELLANO-NAVARRO, Eugenio et al. Reduced Naïve T Cell Numbers Correlate with Increased Low-Grade Systemic Inflammation During Ageing and Can be Modulated by Physical Activity. **International Journal of Morphology**, v. 39, n. 3, 2021. Disponível em: http://www.intjmorphol.com/wp-content/uploads/2021/06/art_21_393.pdf. Acesso em: 18 jan. 2024.
- 38- MOHAMED, Ayman A.; ALAWNA, Motaz. The effect of aerobic exercise on immune biomarkers and symptoms severity and progression in patients with COVID-19: A randomized control trial. **Journal of bodywork and movement therapies**, v. 28, p. 425-432, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1360859221001674>. Acesso em: 18 jan. 2024.
- 39- NETTIS, Maria Antonietta *et al.* Terapia de aumento com minociclina em pacientes com depressão resistente ao tratamento com inflamação periférica de baixo grau: resultados de um ensaio clínico randomizado duplo-cego. **Neuropharmacology**, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-020-00948-6>. Acesso em: 05 fev. 2024.
- 40- OSIMO, Emanuele F. *et al.* Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. **Elsevier**, 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159119311912?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2024.

41- OSIMO, Emanuele Felice *et al.* Prevalence of low-grade inflammation in depression. **Cambridge University Press**, 2019. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/prevalence-of-lowgrade-inflammation-in-depression-a-systematic-review-and-metaanalysis-of-crp-levels/5B86EE7BC5BB46A1722788C108F58246>. Acesso em: 17 jan. 2024.

42- OSIMO, Emanuele F. *et al.* Subgrupos populacionais longitudinais de PCR e risco de depressão na coorte de nascimentos ALSPAC. **Elsevier**, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X19300665?via%3Dihub>. Acesso em: 27 jan. 2024.

43- PARK, Hyun Jung; RHIE, Sung Ja; SHIM, Insop. Regulatory role of cytokines on etiology of depression in animal models: their biological mechanisms and clinical implication with physical exercise. **Journal of exercise rehabilitation**, v. 18, n. 6, p. 344, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9816612/>. Acesso em: 27 jan. 2024.

44- PEDRA, Yuri F; PEREIRA, Clayrton B; DELLALIBERA-JOVILIANO, Renata. A influência do exercício físico no sistema imunológico: revisão integrativa. *Revista Saúde, Corpo e Movimento*, ano 2, v. 2, n. 2, 2023. ISSN 2965-4017. Acesso em 26 mar.2024

44- POZZOLO, Beatriz Augusta *et al.* Acute effect of aerobic exercise of different intensities in cytokines of university students. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, p. 493-497, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/sds7fyXM9Y78dj7k9SPb3Vh/?lang=en>. Acesso em: 27 jan. 2024.

45- PROSSEGGER, Johanna *et al.* Winter exercise reduces allergic airway inflammation: a randomized controlled study. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 11, p. 2040, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/11/2040>. Acesso em: 27 jan. 2024.

46- PUDKASAM, Supa *et al.* The PAPHIO study protocol: a randomised controlled trial with a 2 x 2 crossover design of physical activity adherence, psychological health and immunological outcomes in breast cancer survivors. **BMC public health**, v. 20, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12889-020-08827-x>. Acesso em: 27 jan. 2024.

47- REITER, Alexandra *et al.* Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. **Nutrients**, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551871/pdf/nutrients-12-02575.pdf>. Acesso em: 27 jan. 2024.

48- RIVAS, Eric *et al.* Exercise heat acclimation causes post-exercise hypotension and favorable improvements in lipid and immune profiles: A crossover randomized controlled trial. **Journal of thermal biology**, v. 84, p. 266-273, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306456519302888>. Acesso em: 27 jan. 2024.

- 49- SANTOS-SILVA, Paulo Roberto; GREVE, Júlia Maria D.'Andrea; PEDRINELLI, André. During the coronavirus (covid-19) pandemic, does wearing a mask improve or worsen physical performance?. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, p. 281-284, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/dNhXwrc9NCVfQjhk44KJ89H/?format=html&lang=en>. Acesso em: 27 jan. 2024.
- 50- SCHIWECK, Carmen *et al.* Depression and suicidality: A link to premature T helper cell aging and increased Th17 cells. **Elsevier**, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088915911931267X?via%3Dihub>. Acesso em: 04 fev. 2024.
- 51- SPIJKERMAN, Roy *et al.* Analysis of human neutrophil phenotypes as biomarker to monitor exercise-induced immune changes. **Journal of Leucocyte Biology**, v. 109, n. 4, p. 833-842, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/jleukbio/article/109/4/833/7032799?login=false>. Acesso em: 27 jan. 2024.
- 52- TOFFOLI, Elisa C. *et al.* Effects of physical exercise on natural killer cell activity during (neo) adjuvant chemotherapy: a randomized pilot study. **Physiological Reports**, v. 9, n. 11, p. e14919, 2021. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.14814/phy2.14919>. Acesso em: 27 jan. 2024.
- 53- TRIM, William V. *et al.* The impact of long-term physical inactivity on adipose tissue immunometabolism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 1, p. 177-191, 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/107/1/177/6364151?login=false>. Acesso em: 27 jan. 2024.
- 54- YEA, Zheng *et al.* Role of inflammation in depression and anxiety: Tests for disorder specificity, linearity and potential causality of association in the UK Biobank. **Elsevier**, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00272-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00272-8/fulltext). Acesso em: 01 fev. 2024.
- 55- WANG, Zhe *et al.* Twelve-week treadmill endurance training in mice is associated with upregulation of interleukin-15 and natural killer cell activation and increases apoptosis rate in Hepa1-6 cell-derived mouse hepatomas. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 56, p. e12296, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/tjS8sB9QqrWbqOnvCKYBPGB/>. Acesso em: 02 fev. 2024.
- 56- WERNER, Christian M. *et al.* Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. **European heart journal**, v. 40, n. 1, p. 34-46, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/40/1/34/5193508>. Acesso em: 07 fev. 2024.
- 57- ZABRISKIE, Hannah A. *et al.* Yeast beta-glucan supplementation downregulates markers of systemic inflammation after heated treadmill exercise. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1144, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1144>. Acesso em: 01 fev. 2024.