

**Efeitos da Atividade Física na Redução dos Sintomas Depressivos.**

**Artigo Não Indexado**

Laís Albuquerque Borges1
laisalbuquerque\_12@hotmail.com
Gabriella de Brito Malcher Melo2
Laíza Fardin Zavarise3
Amanda da Silva Narciso4
Breno Sampaio Lima Rodrigues5
Michelle Rahbani Martins de Araújo6
Carolaine Pereira Borges7
Danyella Alves Pinto8
Gabriella Rodrigues Araujo9
Aléxia Mourão Alves Carvalhal10
Lair de Vasconcelos Nunes11
Kauanne Silva Nascimento12
Lucas de Almeida Alves Veloso13
Any Kelry Rodrigues Ferreira14
Rafael Provete de Andrade15

**RESUMO**

O sistema de defesa do organismo, conhecido como sistema imunológico, é fortemente influenciado pela prática regular de exercícios físicos. Além disso, a atividade física tem impacto positivo na saúde mental, especialmente no combate à depressão, promovendo um equilíbrio entre corpo e mente. Por isso, a relação entre atividade física, saúde mental e sistema imunológico tem sido objeto de estudo importante para compreender o bem-estar global das pessoas. Neste contexto, esta revisão da literatura teve como objetivo: 1) Investigar em diferentes fontes a relação entre inflamação e sintomas depressivos, visando identificar novos alvos terapêuticos para pacientes com depressão e altos níveis de marcadores inflamatórios. 2) Analisar como a atividade física pode agir como anti-inflamatório e possível tratamento para transtornos psiquiátricos influenciados pelo sistema imunológico. Para isso, foram consultados 624 artigos em bases de dados como PubMed, Scielo e Medline, sem repetições.

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

* **INTRODUÇÃO**

O sistema de defesa do corpo é uma rede complicada de substâncias e células que realizam diversas funções em várias partes do corpo, indo muito além de simplesmente proteger contra doenças. A inflamação é um processo que ocorre devido à ação de certas substâncias, chamadas de citocinas pró-inflamatórias, que desencadeiam sintomas inflamatórios, considerados como indicadores de doença, em diferentes partes do corpo, podendo também influenciar reações relacionadas ao Sistema Nervoso Central, incluindo aquelas ligadas aos aspectos emocionais e mentais 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).

* **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.

* **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-ÿ 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.

* **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.

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 Antonieta 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.

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-ÿ, 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).

* ATIVIDADE FÍSICA E BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO

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-y, 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-ɣ 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-ɣ estão ligados a IMC mais elevado, e diferentes intensidades de exercício resultam em aumentos significativos de IL-12 e TNF-ɣ.

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.

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.

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.

* **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**

* 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 HYPERLINK "https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-71229-7\_26".](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-71229-7_26%20HYPERLINK%20%22https%3A//link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-71229-7_26%22.) Acesso em: 15 jan. 2024.
* 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.

* 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.
* 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.
* 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.
* 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.
* 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.
* CARBONI, Lucia *et al*. Biomarcadores para resposta na depressão maior: comparando paroxetina e venlafaxina em dois estudos clínicos randomizados controlados por placebo. **Translational Phychiatry,** 2019. Disponível em: [https://www.nature.com/articles/s41398-](https://www.nature.com/articles/s41398-019-0521-7) [019-0521-7 HYPERLINK "https://www.nature.com/articles/s41398-019-0521-7".](https://www.nature.com/articles/s41398-019-0521-7) Acesso em: 30 jan. 2024.
* 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-](https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9)

[9](https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9). Acesso em: 05 jan. 2024.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6124647/pdf/S0007125018000661a.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2024.

* 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.
* COLASANTOA, 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.
* 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.
* 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-](https://www.mdpi.com/2076-3425/12/10/1403)

[3425/12/10/1403](https://www.mdpi.com/2076-3425/12/10/1403). Acesso em: 16 jan. 2024.

* 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.

* 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.