



Quinurenina: Um link entre a Depressão e o Exercício Físico

Isabela dos Santos Queimadela

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata
Coorientadora: Mestre Vânia Maria Martins Gaspar Gonçalves

abril de 2022

Resumo

Introdução: A depressão é altamente prevalente a nível mundial, sendo 30% dos doentes farmacorresistentes. O exercício físico tem emergido como alternativa terapêutica em doentes com depressão, embora os mecanismos subjacentes ao seu efeito benéfico permaneçam desconhecidos. A via da quinurenina tem-se destacado não só pela relevância na fisiopatologia da depressão, como também no papel no alívio sintomático quando influenciada pelo exercício físico. *Objetivo:* Esta dissertação pretende explorar a via da quinurenina como mediadora de parte dos efeitos antidepressivos do exercício físico. *Metodologia:* Revisão sistemática da literatura baseada na metodologia PRISMA¹, utilizando as bases de dados eletrónicas: *PubMed*, *Cochrane*, *Web of Science* e *Science Direct*. *Resultados:* Os estudos mostram que a atividade física leva a uma diminuição dos comportamentos tipo depressivos em roedores, e dos sintomas depressivos em humanos. Demonstrada uma relação causal entre estimulação muscular pelo exercício do PGC-1 α e das enzimas KAT, e a diminuição dos níveis plasmáticos de 3-HK e QUIN, e aumento dos níveis de KYNA. Os níveis de KYNA têm um aumento agudo transitório após um surto de exercício, e indivíduos treinados têm adaptações musculares que proporcionam melhor metabolização destes metabolitos. Tanto o exercício aeróbio como o de força se mostraram eficazes, no entanto, enquanto nos roedores níveis de atividade ligeira a moderada são suficientes, nos humanos parece ser necessária uma intensidade maior para obter os mesmos efeitos. Estes resultados não são consistentes em todos os estudos. *Conclusão:* O exercício físico tem benefício no tratamento da depressão como estratégia complementar ao tratamento convencional. Os parâmetros de atividade física precisos, suficientes para mitigar sintomas depressivos e inflamação concomitante, precisam de ser determinados. Potencial uso dos níveis plasmáticos das quinureninas e moléculas associadas para: quantificar a componente inflamatória dos sintomas depressivos; como biomarcadores de prognóstico, resposta e monitorização terapêutica; para monitorizar a quantidade, intensidade e modo de exercício requerido.

Palavras-chave

Atividade Física; Exercício Físico; Depressão; Perturbação Depressiva; Quinurenina

¹ PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*).

Abstract

Background: Depression is a globally highly prevalent disease and 30% of patients are pharmacoresistant. Physical exercise has emerged as an alternative treatment for patients with depression, despite the underlying mechanisms of its beneficial effects remaining unknown. The kynurenine pathway has been standing out, not only for its relevance on the pathophysiology of depression, but also by its role on the symptomatic relief when influenced by physical exercise. *Objective:* This dissertation intends to explore the kynurenine pathway as a mediator of part of the antidepressant effects of physical exercise. *Methodology:* Systematic review of literature based on the PRISMA methodology², using the following electronic data bases: *PubMed, Cochrane, Web of Science and Science Direct.* *Results:* The analysed studies showed that physical activity caused the reduction of depressive-like behaviours in rodents and of depressive symptoms in humans. A causal relation was demonstrated between the muscle stimulation of PGC-1 α and KAT enzymes by physical exercise, and the decrease of plasmatic levels of 3-HK and QUIN, along with the increase of KYNA levels. KYNA levels rise in a transient acute fashion after a bout of exercise, and trained individuals have better muscle adaptations that allow a better metabolization of such metabolites. Both aerobic and resistance exercise showed to be effective, however, while light to moderate intense activity was enough for rodents, in humans it seems that a higher level of intensity of exercise is needed to obtain similar effects. These results were not consistent in every study. *Conclusion:* Physical exercise is beneficial for treatment of depression, as a complementary strategy to conventional treatment. The precise physical activity parameters, sufficient to mitigate depressive symptoms and comorbid inflammation, need to be determined. Potential use of the plasmatic levels of kynurenines and its related molecules to quantify the inflammatory component of depressive symptoms; as biomarkers of prognosis, therapeutic response, and monitoring; to monitor the quantity, intensity and mode of exercise required.

Keywords

Physical Activity;Physical Exercise;Depression;Depressive Disorder;Kynurenine

² PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses).

Índice:

Resumo	iii
Palavras-chave.....	iii
<i>Abstract</i>	v
<i>Keywords</i>	v
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xiii
1. Introdução.....	1
2. Metodologia	3
3. Perturbação depressiva	5
3.1 Definição	5
3.2 Epidemiologia – Pertinência do tema	6
3.3 Os custos da depressão	7
3.4 Tratamento atual das perturbações depressivas	8
3.5 Fisiopatologia – as principais teorias etiológicas	8
4. Atividade Física	15
4.1 Definição	15
4.2 Benefícios da Atividade Física	15
4.3 Potenciais mecanismos na relação AF-depressão	16
4.4 O músculo esquelético como órgão endócrino	20
4.5 <i>Crosstalk</i> músculo esquelético-cérebro.....	21
4.6 O PGC-1 α	22
5. Via da Quinurenina.....	23
5.1 Metabolismo:	23
5.2 Metabolitos da VQ e Mecanismos Moleculares.....	26
6. Resultados	31
6.1 Estudos em ratos.....	31
6.2 Estudos em humanos	32
6.3 Estudos em humanos com depressão secundária	34
7. Discussão	39
7.1 O papel da VQ no desenvolvimento de depressão	39
7.2 Mecanismos antidepressivos do EF em geral.....	42
7.3 O papel do EF na depressão, mediante a mediação da VQ	43
8. Conclusões e considerações futuras	47
9. Bibliografia	49
10. Apêndice	57

Lista de Figuras

Figura 1 - Disposição do triptofano entre o fígado e o cérebro; CAA aminoácidos em competição; IPA ácido indolepirúvico; TPH triptofano hidroxilase.(59)	57
Figura 2 - Esquema de Via da Quinurenina.	57

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico de perturbação/episódio depressivo major, de acordo com o CID-10 e o DSM-V.....	6
Tabela 2 - Resumo das principais teorias fisiopatológicas subjacentes à depressão.	9
Tabela 3 - Benefícios cerebrais específicos da AF, categorizados por faixa etária. (31).....	16
Tabela 4 - Exemplos de mioquinas e funções biológicas em que estão envolvidas.(47).....	20
Tabela 5 - Exemplos de mioquinas que concretizam a comunicação músculo esquelético-cérebro, mediando efeitos do exercício sobre a função cerebral.(50).....	21
Tabela 6 - Vias metabólicas do triptofano e principais produtos resultantes.(59).....	23
Tabela 7 - Expressão de enzimas da VQ por mediadores inflamatórios.(60).....	25
Tabela 8 - Síntese dos metabolitos individuais da VQ, influência nos sistemas neurotransmissores e outras funções biológicas chave no contexto da saúde e doença do SNC.(62).....	30
Tabela 9 - Resumo dos artigos selecionados na revisão narrativa elaborada no contexto desta dissertação.	36

Lista de Acrónimos

AA	Ácido Antranílico
ACMS	2-Amino 3-Carboximuconato 6-Semialdeído
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic Hormone</i> ; Corticotrofina
AF	Atividade Física
AP	Ácido Picolínico
AVD	Atividades de Vida Diária
AX	Ácido Xanturénico
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i> ; Escala de Depressão de Beck
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i> ; Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
CID	Classificação Internacional de Doenças
CRF	<i>Corticotropin Releasing Factor</i> ; Fator Libertador de Corticotrofina
CRH	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i> ; Hormona Libertadora de Corticotrofina
CSP	Cuidados de Saúde Primários
CMS	<i>Chronic Mild Stress</i> ; Stress Crónico Ligeiro
CUMS	<i>Chronic Unpredictable Mild Stress</i> ; Stress Crónico Ligeiro Imprevisível
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Years</i> ; Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
DGS	Direção-Geral da Saúde
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
EF	Exercício Físico
FFKA	<i>Freiburger Fragebogen zur Koerperlichen Aktivitaet</i> ; Questionário de Atividade Física de Freiburg
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GH	<i>Growth Hormone</i> ; Hormona de Crescimento
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ; Escala de Ansiedade e Depressão
3-HAO	3-Hidroxi-antranilato 2,4-Dioxigenase
5-HIAA	Ácido 5-Hidroxi-Indolacético
3-HK	3-Hidroxiquinurenina
HPA	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i> ; Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenais
5-HT	5-Hidroxitriptamina

IDO	Indolamina-2,3-Dioxigenase
IGF-1	<i>Insuline-Like Growth Factor 1</i> ; Fator de Crescimento Tipo Insulina-1
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
KAT	Aminotransferases de Quinurenina
KMO	Quinurenina 3-Monoxigenase
KYN	Quinurenina
KYNA	Ácido Quinurénico
KYNU	Quinureninase
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LPS	Lipopolissacarídeo
MADRS	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i> ; Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg
MSH- α	<i>Melanocyte Stimulating Hormone Alfa</i> ; Hormona Estimulante dos Melanócitos Alfa
NAD	Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NTs	Neurotransmissores
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGC-1 α	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivator 1 Alfa</i> ; Coativador 1-alfa do Recetor Gama Ativado por Proliferadores de Peroxissoma
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire</i> ; Questionário sobre a Saúde do Paciente-9
PPAR- α/δ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alfa/Delta</i> ; Recetores Alfa/Delta Ativados por Proliferadores de Peroxissoma
PDM	Perturbação Depressiva Major
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
POMC	Pró-Opiomelanocortina
QUIN	Ácido Quinolínico
RE	Retículo Endoplasmático
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i> ; Espécies Reativas de Nitrogénio
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> ; Espécies Reativas de Oxigénio
SOMS7	<i>Screening for Somatoform Symptoms</i> ; Rastreo de Sintomas Somatoformes
SN	Stress Nitrosativo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde

SO	Stress Oxidativo
T4	Tiroxina
TICS-K	<i>Trierer Inventar zu chronischem Stress</i> ; Escala de Stress Crónico de Trier
TRH	<i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i> ; Hormona Libertadora de Tireotrofina
Trp	Triptofano
TSH	<i>Thyrotropin-Stimulating Hormone</i> ; Tireotrofina
VQ	Via da Quinurenina

1. Introdução:

Esta dissertação propõe-se a explorar a via da quinurenina como mediadora de parte dos efeitos antidepressivos do exercício físico.

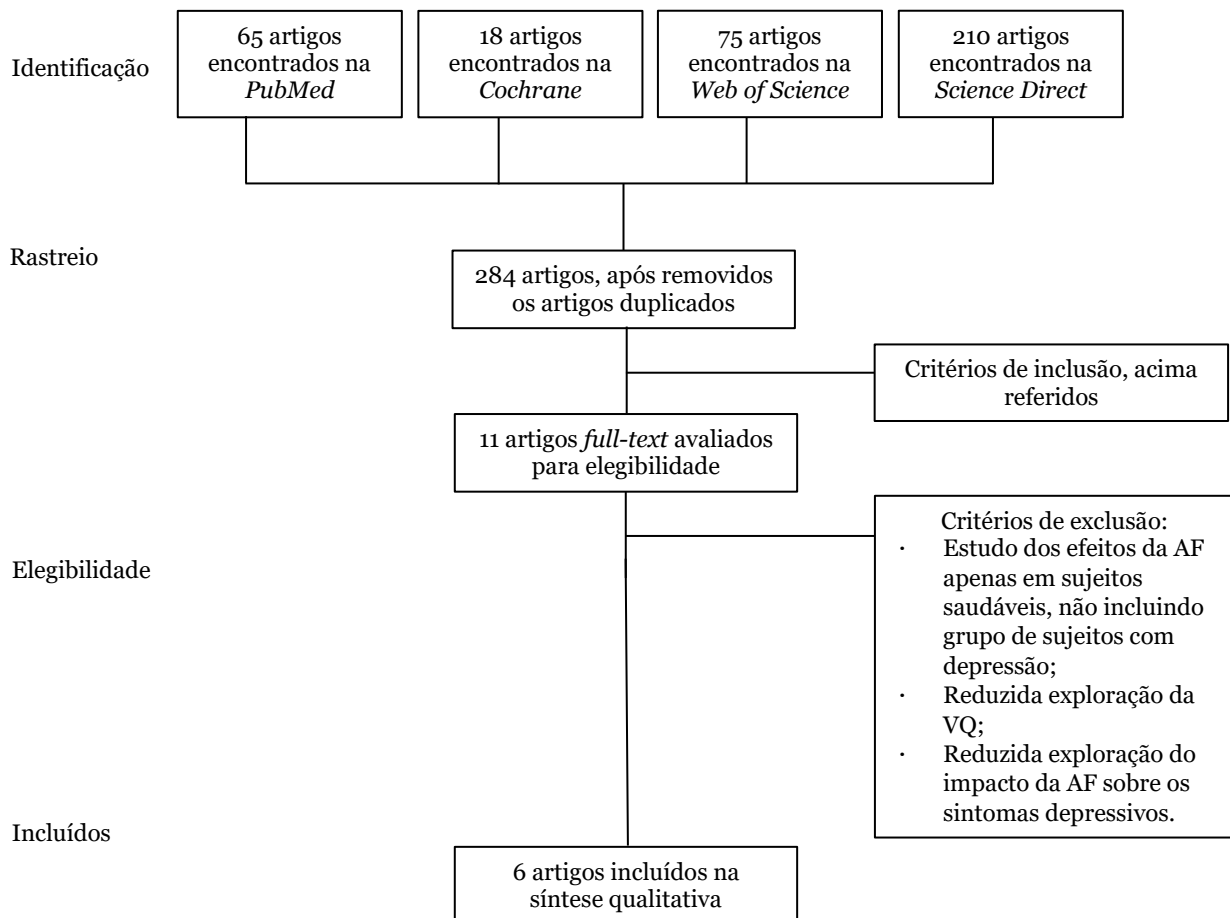
O tratamento *goldstandard* atual da depressão, à base de farmacoterapia e psicoterapia, apresenta uma elevada taxa de resistência (1), em parte pela escassez de abordagens terapêuticas que cubram os mecanismos fisiopatológicos conhecidos. As quinureninas estão a começar a receber atenção considerável pela possibilidade do seu envolvimento na fisiopatologia das perturbações depressivas e, por implicação, como novas intervenções farmacológicas alvo.(2) É notório o potencial benéfico do exercício físico em indivíduos com depressão, em parte também por mediação da via da quinurenina. A atividade física apresenta-se como estratégia terapêutica aliciante, não estigmatizante, com baixo custo, baixo risco e fácil implementação, podendo reduzir a gravidade dos sintomas depressivos em todos os grupos etários.(3)

De forma a atingir o objetivo a que se propõe esta dissertação, a mesma foi subdividida por temas, iniciando pela abordagem geral da depressão, passando a uma breve explanação sobre a atividade física, culminando no cerne da via da quinurenina. Por último, são então apresentados os resultados da investigação narrativa realizada, a par da sua discussão e sumarização nos principais pontos a retirar.

2. Metodologia:

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, respeitando a metodologia PRISMA³, a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Cochrane*, *Web of Science* e *Science Direct*, utilizando como SET: “kynurenine” AND (“depression” OR “depressive disorder”) AND (“physical activity” OR “exercise”), limitada aos artigos originais (observacionais e experimentais) em inglês e português até à atualidade, de onde foram selecionados os artigos apresentados nos resultados, de acordo com os critérios e inclusão e de exclusão adiante referidos. Para a elaboração do restante corpo da tese, foram analisados artigos dos temas chave desta dissertação, obtidos a partir das bases de dados referidas, assim como livros e estudos publicados em revistas científicas com relevância para o tema.

Na seleção, pela leitura dos *abstracts*, foram incluídos artigos cujos critérios de inclusão foram definidos adaptando os critérios PEO⁴: estudos de investigação original em humanos ou ratos (P), sobre os quais era avaliado o efeito da atividade física (E) sobre sintomas depressivos e sobre os níveis dos metabolitos da VQ (O).



³ PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*).

⁴ PEO de *population* ou população, *exposure* ou exposição e *outcomes* ou resultados.

3. Perturbação depressiva

3.1 Definição:

O termo “depressão” pode ser aplicado de forma prosaica para traduzir um estado emocional transitório – a vulgar tristeza, ou o sintoma psicopatológico “humor depressivo”, que não perfazem um problema de saúde nem uma condição médica em si. Cientificamente, o termo “depressão” utiliza-se para representar uma doença psiquiátrica, que cumpre critérios de diagnóstico específicos, como iremos abordar seguidamente.(4)

A perturbação depressiva é uma doença mental frequente, pertencente ao grupo das perturbações de humor. O humor é um sentimento generalizado e sustentado, vivenciado internamente e que influencia o comportamento e percepção de uma pessoa; o humor pode ser normal, elevado ou deprimido. Doentes que padecem de uma perturbação de humor têm de forma persistente o seu humor elevado ou deprimido, com grande interferência na sua vida pessoal, social ou ocupacional.(5)

Atualmente, existem dois grandes sistemas de classificação internacional utilizados nas doenças mentais: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM), elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria, e a Classificação Internacional de Doenças (CID), elaborado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo de acordo com as suas versões atualizadas DSM-5 e CID-10, respetivamente.

Segundo o DSM-5, as perturbações depressivas incluem: perturbação disruptiva da desregulação do humor, perturbação depressiva major (PDM) (incluindo episódio depressivo major, que pode ser único ou recorrente), perturbação depressiva persistente (distímia), perturbação disfórica pré-menstrual, perturbação depressiva induzido por substância/medicamento, perturbação depressiva devida a outra condição médica, outra perturbação depressiva especificada e perturbação depressiva não especificada.(6)

A CID-10 classifica os episódios depressivos de acordo com a gravidade (em leves, moderados ou graves) e de acordo com a presença ou ausência de sintomas psicóticos, assim como outros episódios depressivos ou episódios depressivos não especificados. Apresenta ainda numa classificação separada a “Perturbação Depressiva Recorrente”, que se caracteriza pela ocorrência repetida de episódios depressivos, correspondentes à descrição de um episódio depressivo.(7)

A entrevista psiquiátrica é a melhor ferramenta para o diagnóstico destas perturbações, não existindo ainda exames laboratoriais disponíveis para avaliação destes pacientes. Questionários e entrevistas semiestruturados podem ajudar a identificar e acompanhar estes doentes.(8)

A PDM representa a condição clássica deste grupo de perturbações.(6) De seguida apresenta-se uma tabela com os critérios de diagnóstico sindromático pelo CID-10 e DSM-

V. Denotar que os sintomas referidos em ambos os manuais de diagnóstico causam sofrimento clinicamente significativo ou incapacidades sociais, ocupacionais ou em outras áreas importantes do funcionamento. Os sintomas não deverão ser causados por efeitos de substâncias, e no DSM-V também não devem ser secundários a doença médica somática.(6,7)

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de perturbação/episódio depressivo major, de acordo com o CID-10 e o DSM-V.

CID-10	DSM-V
Duração mínima de duas semanas.	Duração mínima de duas semanas consecutivas, com pelo menos <u>cinco</u> sintomas de uma lista de nove, presentes quase todos os dias.
Sintomas nucleares: pelo menos <u>dois</u> sintomas	Pelo menos <u>um</u> sintoma:
Humor depressivo; Anedonia; Fadiga ou diminuição da vitalidade.	Humor depressivo; Anedonia total/parcial
Sintomas acessórios: mais <u>dois</u> sintomas	Os restantes sintomas:
Perda de confiança ou de autoestima; Sentimentos não razoáveis de autocensura e/ou culpa excessiva ou inapropriada; Pensamentos e/ou comportamentos recorrentes de morte ou suicídio; Queixas ou sinais de diminuição da capacidade de concentração ou de pensamento, como indecisão, hesitação, ou perdas de memória; Alteração na atividade psicomotora: lentificação ou agitação, referidas ou observáveis; Insónia ou hipersónia; Variação significativa com ganho ou perda de apetite e peso [>5% peso corporal] num mês.	Ganho ou a perda de peso; Insónia ou hipersónia; Agitação ou lentificação psicomotora; Fadiga ou perda de energia; Sentimentos de desvalor ou de culpa excessiva ou inapropriada; Capacidade diminuída para pensar, concentrar-se ou indecisão; Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio.

3.2 Epidemiologia – Pertinência do tema:

De acordo com a OMS em 2017, a nível global, 300 milhões de pessoas de todas as idades viviam com depressão, correspondendo a 4,4% da população mundial, afetando 5,1% das mulheres e 3,6% dos homens. As perturbações depressivas são consideradas o maior contribuinte da incapacidade para a atividade produtiva (7,5% dos DALY's em 2015) e são a 3ª causa de carga global de doença (a 1ª nos países desenvolvidos), prevendo-se que sejam a 1ª causa a nível mundial em 2030. Atinge o pico na idade adulta mais avançada (55-74 anos) e há uma tendência para uma menor prevalência entre pessoas mais idosas. Com uma população mundial crescente a par de uma longevidade crescente, a prevalência das perturbações mentais a nível mundial tem vindo a aumentar, particularmente em países de baixo rendimento.(9)

Indivíduos diagnosticados com perturbação depressiva major vivem, em média, menos 10 anos do que indivíduos não deprimidos. A depressão é um contribuinte principal no suicídio(10), no entanto, esta elevada mortalidade deve-se na maioria ao impacto de doenças físicas, com menor contribuição de suicídios e mortes acidentais. Existe uma ligação particular entre depressão e doenças cardiovasculares, sendo estas a principal causa de mortalidade prematura em indivíduos deprimidos. A depressão em si é considerada um fator de risco para enfarte agudo do miocárdio e morte coronária.(11)

Em Portugal, de acordo com o Inquérito Nacional de Saúde em relação a 2014, a depressão afetava cerca de 10% da população.(12) Já em 2016, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental, a depressão afetava cerca de 20% da população portuguesa ao longo da vida, correspondendo à principal causa de incapacidade e à 2ª causa de perda de anos de vida saudáveis.(13) O 1º Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, em 2013, demonstrou que Portugal tem uma das taxas mais altas da Europa em todos os grupos de perturbações mentais, sendo que mais de um quinto dos portugueses sofre de uma perturbação mental. As perturbações do humor perfazem o segundo grupo de perturbações mentais com a prevalência mais elevada, de 7.9% (as perturbações de ansiedade são as mais prevalentes [16,5%]); destas, a larga maioria corresponde a perturbação depressiva (11.7% gravidade ligeira, 59% moderada e 29.3% grave).(14) Portugal é um dos países da Europa com as taxas mais baixas de suicídio; no entanto, considerando a faixa etária dos 65 ou mais anos, a taxa de suicídio é muito superior à média europeia, principalmente à custa da taxa de suicídio nos homens.(10)

Em Portugal, surgem ainda dois problemas importantes relacionados com as perturbações depressivas: maior recurso a tranquilizantes, como as benzodiazepinas, do que a antidepressivos, e um intervalo entre início de sintomas e o tratamento médico (*treatment gap*) elevado, particularmente nas perturbações mais graves.(9)

3.3 Os custos da depressão:

A nível individual, de acordo com a gravidade, a depressão pode afetar significativamente a saúde e qualidade de vida do indivíduo, assim como prejudicar a funcionalidade nas esferas social, familiar e ocupacional.(15,16)

A nível global, a depressão tem: efeitos diretos que correspondem aos custos associados à prevenção, deteção, tratamento e reabilitação, incluindo medicamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica, hospitalizações, consultas, etc.; efeitos indiretos que correspondem às perdas de produtividade ou absentismo laboral por doença, desemprego ou perda de produtividade dos cuidadores informais.(17) A produtividade laboral é significativamente reduzida entre indivíduos com depressão, o que aumenta em sete vezes a probabilidade de desemprego nesta população.(18)

3.4 Tratamento atual das perturbações depressivas:

Todos os antidepressivos de segunda geração, nomeadamente os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), são considerados o tratamento de primeira linha, por serem mais seguros (menos interações medicamentosas) e mais bem tolerados (menos efeitos secundários).(5) No entanto, o uso destes associa-se a demora no início do efeito terapêutico e a múltiplos efeitos adversos (sintomas gastrointestinais, agitação, alterações do peso e do sono, disfunção sexual, etc.).(19)

Mesmo com a eficácia destes antidepressivos, estes continuam limitados a uma baixa taxa de sucesso, com 30% dos doentes farmacorresistentes.(20,21) A “depressão resistente ao tratamento” é uma subcategoria da PDM, que não responde às opções terapêuticas tradicionais e de primeira linha. Num estudo, a taxa de remissão sintomatológica cumulativa após 4 ensaios de tratamento antidepressivo (cerca de 14 meses) foi de 67%, sendo que mesmo após tratamentos sequenciais, 10-20% dos pacientes com PDM permaneceram significativamente sintomáticos por 2 anos ou mais. Assim, embora se aceite que os antidepressivos são efetivos para o tratamento da PDM, falham em alcançar a remissão total em cerca de 1 em cada 3 doentes.(22)

Dentro das intervenções não farmacológicas destaca-se a psicoterapia, incluindo a de resolução de problemas, cognitivo-comportamental, interpessoal e psicanálise.(5)

Nas depressões ligeiras a moderadas, os estudos demonstram que a psicoterapia é tão efetiva quanto o tratamento farmacológico, sendo a primeira associada a um menor número de recaídas e/ou recidivas. Nas depressões graves, está indicado o tratamento combinado com psicoterapia e tratamento farmacológico.(5)

Parte da ineficácia do tratamento *goldstandard* das perturbações depressivas, pode ser explicada pela escassez de estratégias terapêuticas que cubram os vários mecanismos que se sabem, até à atualidade, estarem envolvidos na fisiopatologia da doença. Essa ineficácia subjaz a enorme carga de doença e impacto negativo que a depressão acarreta nas vidas dos doentes, na comunidade e na economia globalmente.(23)

3.5 Fisiopatologia – as principais teorias etiológicas:

Compreender a fisiopatologia da depressão é um desafio, envolve múltiplos mecanismos de doença interconectados, não existindo uma hipótese única que explique todos os seus sinais e sintomas.(23) Os esquemas diagnósticos contemporâneos (CID-10 e o DSM-5) são baseados em *clusters* de sintomas e características do curso clínico, que não descrevem necessariamente perturbações homogêneas, mas antes refletem uma via final comum de diferentes processos fisiopatológicos.(24,25)

De seguida serão descritas sucintamente as principais teorias fisiopatológicas.

Tabela 2 - Resumo das principais teorias fisiopatológicas subjacentes à depressão.

Fatores Genéticos	Contribuição de cerca de 30-40% na fisiopatologia da depressão. (19,26) Aumento do risco relativo de 2-3 vezes (15-25%) se familiares em 1º grau com PDM.(5)		
Acontecimentos de vida/experiências de vida precoces traumáticas	Acontecimentos de vida negativos (morte, perda de um ente querido etc.) podem preceder o início de depressão, embora ocorra num pequeno número de casos. (5,23) Por outro lado, eventos de vida positivos podem melhorar os <i>outcomes</i> clínicos da depressão e conferir proteção contra o seu desenvolvimento (casamento, relações de suporte, sucesso académico e laboral, independência financeira etc.).(23) Esta perfaz também uma hipótese biológica, uma vez que ocorrem alterações a longo prazo nos sistemas neuroquímicos e neuroendócrinos dos vários circuitos cerebrais. (5,19)		
Teorias Biológicas – bioquímicas e fisiológicas	Neurotransmissores monoaminados	Monoaminas	Esta teoria clássica dos anos 50 é a mais aceite (23), propondo que a depressão se deve a um défice dos neurotransmissores de monoaminas na fenda sináptica, principalmente de noradrenalina e serotonina e, em menor grau, de dopamina. (5) No entanto, a administração de agonistas de 5-HT não funciona em todos os pacientes com PDM. Também não justifica o tempo de latência no aparecimento dos efeitos terapêuticos com o uso de antidepressivos, apesar de haver um aumento imediato dos níveis de 5-HT. É, ainda, necessário um tratamento crónico. (5,23) Não pode ser considerado como fisiopatologia única da PDM, uma vez que sozinha também não desencadeia o fenótipo completo da patologia, que também consegue ser desencadeada após redução da produção de noradrenalina, dopamina e acetilcolina. (19,23,26)
		Recetor de monoaminas	Com o défice de monoaminas, ocorre uma supra-regulação compensatória dos recetores pós-sinápticos, pelo que anomalias nestes recetores poderiam estar na origem da depressão. No entanto, estudos nesta área mostram limitações.(5)
		Dopamina	Relaciona a perturbação depressiva com um défice dos níveis extracelulares de dopamina, especialmente como disfunção a nível do sistema mesolímbico, que regula a motivação e comportamentos de recompensa, contribuindo para sintomas como anedonia, retardamento psicomotor e perda de motivação.(19,23)
		Molecular	Enfoque na deficiência da transdução de sinal a jusante do neurotransmissor, no seu neurónio pós-sináptico, na presença de quantidades normais de neurotransmissores e recetores, sugerindo-se que este problema molecular, que pode localizar-se a diferentes níveis do percurso, esteja subjacente à fisiopatologia da depressão.(5)
	Neurotransmissores não monoaminados	Glutamato	Atua via recetores NMDA e outros, ajudando a regular fatores neurotróficos e a neuroplasticidade.(5)
		Melatonina, acetilcolina, GABA	Importantes na modulação do humor.(5)

Quinurenina: Um *link* entre a Depressão e o Exercício Físico

	Endocanabinóides	Sistema que medeia plasticidade sináptica a longo e curto termo, e está envolvido na recompensa, medo, extinção de memória e stress, processos que estão perturbados em pacientes com PDM. Estes dados sugerem que os níveis circulantes de endocanabinóides, ao permitirem categorizar a depressão num subtipo “baixo em endocanabinóides”, poderão ser usados para realizar uma medicina personalizada, através da manipulação desta via.(19,23)
Fatores neuroendócrinos	Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal	Alterações neste eixo são reconhecidas como estando associadas à depressão major. O stress crónico e a depressão major estão associados à secreção elevada de CRF e cortisol, ACTH, alterações no ritmo normal circadiano de secreção de cortisol, resistência relativa do <i>feedback</i> inibitório negativo dos glucocorticoides na secreção de ACTH. No entanto, nem todos os doentes deprimidos apresentam aumento significativo da cortisolémia. A secreção prolongada de glucocorticoides tem efeitos neurotóxicos que podem estar na base dos sintomas depressivos.(5,19,23)
	Eixo hipotálamo-tiroideu	Sintomas depressivos e alterações cognitivas são os principais sintomas psiquiátricos em doentes com hipotiroidismo; uma pequena dose de hormonas tiroideias acelera o efeito terapêutico dos antidepressivos, especialmente em mulheres, podendo tornar indivíduos sem resposta ao tratamento com antidepressivos, em indivíduos com resposta à terapêutica; a maioria dos estudos longitudinais revelou níveis plasmáticos reduzidos de T4 nos doentes deprimidos; a administração de TRH em doentes deprimidos induz sensação de bem-estar.(5,23)
	Hormona do Crescimento (GH, <i>growth hormone</i>)	A libertação de GH (estimulada por mecanismos catecolaminérgicos) está alterada na depressão, sendo que pacientes deprimidos têm respostas pobres ao estímulo da secreção de GH com apomorfina ou clonidina. Esse défice de resposta é revertido com a administração de agentes seletivos dos adrenoreceptores α_2 , aumentando a secreção de GH. Este defeito mostrou ser uma característica principal da depressão, mesmo após tratada. Demonstrou-se que a inibição do gene da GH produz comportamentos tipo depressivos em modelos animais, embora o mecanismo seja desconhecido. (23)
Sono e ritmos circadianos	Alterações do sono e fadiga diurna são critérios de diagnóstico das perturbações depressivas, não se sabendo se serão causa ou consequência das mesmas. (5,26) Muitos ritmos circadianos estão anormais na depressão: melatonina, cortisol, TSH. Indivíduos saudáveis com alterações do ciclo de sono desenvolveram alterações do humor; pacientes deprimidos que manipulam o seu ritmo circadiano (terapia com luz, privação de sono, tratamento de avanço de fase) podem obter eficácia antidepressiva. No entanto, desconhece-se a base molecular e genética desta hipótese. (26)	
Neurotrófica	A análise de cérebros <i>post-mortem</i> de pacientes deprimidos revelou diminuição volumétrica (por diminuição da ramificação dendrítica e da	BDNF (<i>brain-derived neurotrophic factor</i>): este fator neurotrófico tem um papel significativo na neuroplasticidade, na

		<p>densidade espinal) no hipocampo, assim como no córtex pré-frontal dorsolateral e subgenual.(19)</p> <p>Há evidência que relaciona a perda de volume do hipocampo e de outras zonas cerebrais com a duração da depressão, sugerindo que a depressão não tratada leva a perda de volume no hipocampo, o que pode resultar numa maior sensibilidade ao stress e a um maior risco de recorrência da doença. (26) Estudos interligaram estas alterações ao decréscimo de fatores neurotróficos, que regulam a neuroplasticidade cerebral⁵.(19)</p>	<p>defesa contra a indução de morte celular e na manutenção dos circuitos neuronais, promovendo a sobrevivência dos neurónios no SNC. Enquanto níveis de stress agudos, ligeiros e controláveis induzem neurogénese, níveis prolongados de stress incontrolado causam depleção de BDNF, diminuição do padrão de reconhecimento, comprometendo a capacidade de gerir os agentes stressores e a função cognitiva. O tratamento farmacológico com antidepressivos, assim como intervenções não farmacológicas (incluindo exercício), mostraram aumentar a neurogénese.(19)</p>
	Neuroimagem	<p>Há evidência de atividade cerebral anormal em pacientes com PDM nos córtices <u>frontal lateral e temporal, insula e cerebelo</u>. Nestas regiões, a atividade estava diminuída em repouso, mostrando pouca ativação na indução de emoções negativas e aumentando a sua atividade após o tratamento com antidepressivos. Alterações opostas parecem ocorrer nas áreas frontais ventromediais, estriado e possivelmente noutras regiões subcorticais. Demonstrou-se também uma diminuição relativamente ampla no volume do córtex pré-frontal ventromedial, particularmente no cíngulo anterior esquerdo e no <u>córtex orbitofrontal</u>. Encontraram-se reduções moderadas do volume no <u>córtex pré-frontal lateral, hipocampo e estriado</u>. Estudos <i>post-mortem</i> mostraram consistentemente redução na densidade das células gliais nos <u>córtices dorsal, orbital e pré-frontal subgenual e na amígdala</u>. Estes achados sugerem que anormalidades estruturais e funcionais no córtex cíngulo subgenual são o achado neuroanatômico mais sólido na PDM. Volume reduzido desta região é encontrada desde fases precoces da doença e em jovens adultos com risco familiar, sugerindo uma anormalidade primária neurobiológica associada à etiologia da doença. Indivíduos com lesões nesta região cerebral mostram respostas autonómicas anormais aos estímulos sociais.(27)</p>	
	Stress celular	Stress oxidativo e stress nitrosativo (SO e SN)	<p>O SO e SN resultam do desequilíbrio entre os níveis de espécies reativas de oxigénio (ROS)/espécies reativas de nitrogénio (RNS) e antioxidantes, o que leva a dano dos constituintes celulares; pensa-se que este stress, juntamente com o stress metabólico, confere grande risco de morbimortalidade em pacientes com PDM. Pacientes com PDM têm níveis de antioxidantes endógenos diminuídos no plasma e cérebro. O aumento do stress oxidativo pode levar a disfunção mitocondrial, encontrada em doentes com PDM. Este SO e SN levam à perda do potencial adaptativo das</p>

⁵ mecanismo dinâmico que permite adaptar o cérebro a desafios do ambiente através de *remodelling* neuronal, especialmente das sinapses.

			células às alterações na homeostasia redox (de oxidação-redução), levando a morte celular; o dano inflamatório mostrou causar efeitos aditivos na neuroprogressão da PDM.(19)
		Stress do Retículo Endoplasmático (RE)	Uma situação stressante altamente intensa pode levar a hiperexcitabilidade neuronal, exigindo síntese proteica extra, que se exceder o potencial do RE, propicia stress do mesmo, situação crítica com acumulação de proteínas <i>misfolded</i> . Um elevado stress do RE sistémico e cerebral ocorre em humanos e outros animais deprimidos. Doenças associadas a stress do RE, como doenças cardiovasculares, demonstraram maior incidência de depressão, relacionada com desregulação da resposta ao stress.(19)
		Modelo psiquiátrico mitocondrial	Sintomas psiquiátricos ocorrem em doenças mitocondriais e alterações mitocondriais em patologia psiquiátrica. Assim, a suscetibilidade para desenvolver PDM pode ser herdado da mãe, através do DNA mitocondrial. A função mitocondrial pode ser farmacologicamente modificada.(19)
	Fator imunológico: o papel das citocinas	Várias citocinas pró-inflamatórias têm vindo a ser implicadas na patogénese da depressão, como as interleucinas IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ , PCR, TNF- α , MCP1. Esta proposta advém de estudos que interligam o stress crónico (um fator primordial na fisiopatologia da depressão) com uma função imunitária alterada.(23) Há um aumento das citocinas pró-inflamatórias em pacientes com PDM e que se correlaciona com a gravidade da doença e com as medições de hiperatividade do eixo HPA. Estes dados compõem a <u>hipótese macrofágica ou das citocinas</u> .(19) Em casos severos, este <i>sickness behaviour</i> ⁶ pode mimetizar a sintomatologia depressiva, podendo a depressão ser um subgrupo mais amplo do <i>sickness behaviour</i> que ocorre em resposta às citocinas inflamatórias. Um desequilíbrio entre as atividades pró e anti-inflamatórias das citocinas podem contribuir para a fisiopatologia da depressão.(23) As moléculas inflamatórias, como as citocinas, têm o potencial de serem usadas como biomarcadores na PDM. A associação entre inflamação e depressão é provavelmente bidirecional.(19)	Neuroinflamação: há uma relação entre neuroinflamação e PDM, uma vez que doenças associadas a significativa neuroinflamação (lúpus eritematoso sistémico ou esclerose múltipla), se associam a elevada prevalência de PDM concomitante. Sugere-se que citocinas inflamatórias periféricas possam atravessar a BHE e induzir neuroinflamação. Aqui também pode haver alguma sobreposição entre as respostas comportamentais desencadeadas pela neuroinflamação e os sintomas de PDM. (23)
	Hipótese do “intestino secretor” (“leaky gut”)	Esta preconiza que stressores internos e externos podem comprometer a barreira intestinal, aumentando a sua permeabilidade e, consequentemente, da translocação de bactérias. Isto poderá resultar em ativação do sistema imunitário, potencialmente causando	

⁶ expressão usada para definir o conjunto das alterações comportamentais que são desencadeadas durante um processo infeccioso (hipertermia, náuseas, perda de apetite, alterações no sono, anedonia, isolamento social etc.).

Quinurenina: Um *link* entre a Depressão e o Exercício Físico

		sintomas psiquiátricos. A translocação de lipopolissacarídeos (LPS), encontrados nas membranas de bactérias gram-negativas, do intestino para a circulação, promove a secreção de citocinas pró-inflamatórias, provocando inflamação sistêmica de baixo grau, resultando em <i>sickness behaviour</i> . Assim, esta hipótese pode ajudar a explicar a associação entre a inflamação e o comportamento suicidário.(19,27)
Teorias psicossociais	Modelo psicanalítico	Karl Abraham (1911) defendia a depressão como resultado inconsciente de impulsos sexuais e agressivos reprimidos; mas foi Freud que mais contribuiu para a interpretação das perturbações de humor através da psicanálise, no âmbito do luto; defendeu que a depressão resulta da tensão entre sintomas ambivalentes e que estes sentimentos hostis inaceitavelmente virados para si, e não para o exterior, levavam à depressão.(5)
	Modelo cognitivo-comportamental	O modelo de Beck (1967), um dos mais usados atualmente, fundamenta-se na tríade cognitiva de Beck – perspectivas negativas de si, do mundo e do futuro. Assim, doentes deprimidos interpretam o mundo com base em esquemas cognitivos disfuncionais, resultantes de experiências de vida precoces traumáticas, que distorcem negativamente as experiências. Posteriormente estes são reativados na sequência de fatores de stress, o que gera pensamentos negativos automáticos e distorções cognitivas sobre o próprio, o mundo e o futuro, levando à depressão.(5)

4. Atividade Física

4.1 Definição:

Considera-se como atividade física qualquer forma de movimento realizado pelos músculos esqueléticos, que resulta num aumento do gasto energético, incluindo o contexto de AF de lazer, ocupacional, ligada ao transporte, entre outros.(28,29) O exercício é considerado uma subcategoria da atividade física, sendo planeado, estruturado, repetitivo e com um propósito, na medida em que a melhoria e manutenção de um ou mais componentes da condição física é o objetivo.(30) O conceito de *fitness*, ou condição física, consiste numa medida da capacidade de o corpo funcionar com eficiência e efetividade no trabalho, atividades de lazer e emergências. Inclui vários componentes de *endurance* cardiorrespiratório (poder aeróbio), *endurance* músculo-esquelético, força e poder músculo-esqueléticos, flexibilidade, equilíbrio, velocidade de movimento, tempo de reação e composição corporal.(28,30)

A atividade física divide-se fundamentalmente em quatro tipos: atividade física **aeróbia geral**, de **força** (fortalecimento músculo-esquelético), de **flexibilidade** e **neuro-motor** (de equilíbrio e coordenação).(31)

De acordo com o Programa Nacional para a Promoção de Atividade Física de 2020 elaborado pela DGS, é recomendado que um adulto realize pelo menos 150 a 300 minutos por semana de AF aeróbia de intensidade moderada ou, pelo menos, 75 a 150 minutos por semana de intensidade vigorosa, ou combinação equivalente de ambas as intensidades ao longo da semana. Para benefícios de saúde adicionais, deve-se aumentar o volume semanal. Deve ainda incorporar, pelo menos 2 vezes por semana, atividades de fortalecimento muscular de intensidade moderada ou superior, que envolvam os principais grupos musculares. Salienta ainda a necessidade de limitar o tempo despendido em comportamento sedentário, substituindo estes períodos com atividades físicas de qualquer intensidade (incluindo atividades de intensidade leve).(32)

4.2 Benefícios da Atividade Física:

A AF, a saúde e a qualidade de vida estão intimamente relacionadas entre si. Está comprovado que um estilo de vida sedentário constitui um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crónicas não-transmissíveis, incluindo psiquiátricas, nas quais a AF tem papel comprovado na prevenção e tratamento.(29,32)

São vários os benefícios da AF para a saúde, como por exemplo a nível cardiovascular, metabólico, oncológico, musculoesquelético, gastrointestinal, etc. A nível neurológico, contribui para a manutenção das funções cognitivas, diminuindo o risco de

depressão e demência; diminui os níveis de stress; melhora a qualidade do sono, a autoimagem, autoestima e o entusiasmo e otimismo.(29,33)

Dentro da panóplia de benefícios nos diversos órgãos e sistemas, salientam-se os benefícios cerebrais específicos com repercussão nas funções neurológica e psicológica, detalhados na tabela seguinte.

Tabela 3 - Benefícios cerebrais específicos da AF, categorizados por faixa etária. (31)

<i>Outcome</i>	População	Benefício	Agudo	Habitual
Cognição	Crianças entre os 6-13 anos	Melhoria da cognição (<i>performance</i> em avaliações académicas, função executiva, velocidade de processamento, memória)	X	X
	Adultos	Reduzido risco de demência (incluindo Doença de Alzheimer)		X
	Adultos > 50 anos	Melhoria da cognição (função executiva, atenção, memória, inteligência cristalizada, velocidade de processamento)		X
Qualidade de vida	Adultos	Melhoria da qualidade de vida		X
Humor deprimido e Depressão	Crianças entre 6-17 anos e adultos	Redução do risco de depressão Redução do humor deprimido		X
Ansiedade	Adultos	Redução a curto prazo de sentimentos de ansiedade (estado de ansiedade)	X	
		Redução a longo prazo de sentimentos e sinais de ansiedade (traço de ansiedade) em pessoas com e sem perturbações de ansiedade		X
Sono	Adultos	Melhoria dos <i>outcomes</i> relacionados com o sono (aumento da eficiência do sono, qualidade e profundidade do sono, redução da sonolência diurna, frequência da utilização de medicação como auxílio para dormir)		X
		Melhoria dos <i>outcomes</i> relacionados com o sono que aumentam com a duração de um episódio agudo	X	

4.3 Potenciais mecanismos na relação AF-depressão:

Embora ainda permaneçam desconhecidos e não consensuais (34,35), os mecanismos subjacentes aos efeitos positivos do exercício físico sobre a regulação do humor e melhoria dos sintomas depressivos, subdividem-se em 3 áreas principais, de acordo com a literatura: bioquímicos, fisiológicos e psicológicos.(35,36)

Por coerência científica, englobados numa mesma “gaveta” de mecanismos biológicos, apresentam-se em conjunto os **mecanismos bioquímicos e fisiológicos** propostos:

- Hipótese das endorfinas: preconiza que o exercício tem um efeito positivo na depressão devido ao aumento da libertação de β -endorfinas durante e após o exercício. As β -endorfinas são opióides endógenos altamente potentes, produzidos a partir da proteólise da pró-opiomelanocortina (POMC), cuja síntese é ativada pela CRH em resposta a um stress agudo; em simultâneo, é também sintetizada a ACTH; as células que expressam POMC encontram-se a nível da hipófise, no núcleo arqueado do hipotálamo e no núcleo do trato solitário no bulbo raquidiano. As β -endorfinas têm um papel periférico de analgesia, perpetuando a resposta de “*fight-or-flight*” perante uma situação potencialmente danosa.(37) Estas relacionam-se com um humor positivo e, no geral, com uma sensação aumentada de bem-estar. Foi demonstrado um aumento das endorfinas plasmáticas e no LCR após exercício agudo e crónico, assim como após administração de naloxona. (34,35,38) Estudos por PET demonstraram aumento da atividade opióide em várias regiões cerebrais frontolímbicas implicadas na regulação do humor, após 2 horas de corrida, cuja magnitude se correlacionava com a sensação de euforia reportada.(36) Continua a dúvida se as endorfinas plasmáticas refletem a atividade cerebral e se esta elevação plasmática está diretamente ligada à redução dos sintomas depressivos.(34) Esta hipótese surgiu da experiência dos maratonistas e da sensação de euforia que ocorre após percorrerem longas distâncias, também conhecido como “*runner’s high*”, que postula que a produção endógena de peptídeos opióides (endorfinas) no cérebro, produz um efeito tipo morfina, que reduz a sensação de dor e providencia um estado de euforia; no entanto, são precisos níveis de exercício de alta intensidade para ocorrer libertação de endorfinas, embora a sensação de euforia associada ao exercício já tenha sido documentada com níveis menos intensos de atividade.(36) São, assim, colocadas muitas dúvidas relativamente a esta hipótese, uma vez que seriam esperados outros efeitos dos opióides endógenos, como a depressão respiratória, a constrição pupilar, a diminuição da motilidade gastrointestinal etc., que não são reportados por maratonistas. Este fenómeno não ocorre em todos os maratonistas e não ocorre em todas as corridas.(35)

Também é proposta uma hipótese alternativa dos endocanabinóides, aumentados após o exercício físico, cujas propriedades ansiolíticas e analgésicas também podem contribuir para o “*runner’s high*”.(35) O sistema endocanabinóide é uma rede complexa onde sinais lipídicos bioativos endógenos são produzidos pelas células e libertados de acordo com a necessidade. Os dois endocanabinóides mais estudados são o anandamida (AEA) e o 2-araquidonoglicerol (2-AG); estes ligam-se aos recetores endocanabinóides (CB); o CB1 é específico para o apetite, nociceção, adipogénese e pró-inflamação, e o CB2 é anti-inflamatório e reduz a libertação de citocinas. Este sistema tem papel major na modulação do eixo HPA, que sob condições de stress medeia a regulação das suas consequências psicológicas e emocionais, influenciando a motivação e o humor.(39)

- Hipótese das monoaminas: esta é considerada a hipótese mais promissora, que propõe que o exercício promova um aumento da disponibilidade dos neurotransmissores cerebrais monoaminados (serotonina, norepinefrina e dopamina), que estão diminuídos na depressão.(34,38) Algumas evidências que sustentam esta hipótese:

- Estudos em animais evidenciam que o exercício estimula a libertação de serotonina, com aumento dos níveis de triptofano no plasma e LCR, aumentando no todo a sua produção e metabolismo; estudos em humanos apoiam a mesma hipótese; o exercício diminui ainda os níveis plasmáticos de outros aminoácidos que competem com o triptofano para atravessarem a BHE, aumentando a disponibilidade de triptofano e, conseqüentemente, de serotonina;
- Exercício agudo e crónico aumenta a produção cerebral de norepinefrina, assim como de uma enzima envolvida na produção deste NT (tirosina hidroxilase), corroborando os efeitos positivos da norepinefrina no humor;
- As evidências do exercício aumentar os níveis de dopamina não menos consistentes, mas ainda assim apoiado pelo facto de algumas pessoas ficarem viciadas em exercício e poderem ter sintomas de abstinência, assim como o efeito do exercício na melhoria dos sintomas da Doença de Parkinson e como fonte de benefícios protetores da mesma.

Tem sido reconhecida a inadequação desta hipótese, fundamentado na elevada taxa de ineficácia dos antidepressivos, cujos mecanismos de ação assentam nesta teoria.(35)

- Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenais (HPA): este eixo, responsável por coordenar respostas ao stress, está anormal na depressão, e o exercício físico parece reverter ou reduzir esta disfunção. Como referido acima, em resposta ao stress o hipotálamo produz CRH que ativa a síntese de POMC, responsável pela produção de ACTH; esta, por sua vez, estimula a libertação de glicocorticóides pelas suprarrenais, principalmente cortisol. Embora, de forma aguda, o exercício possa aumentar os níveis das hormonas do stress (corticotrofina e cortisol), a longo prazo, parece atenuar a resposta corporal ao stress.(35,38)

- Neurotrofinas: o stress parece alterar a capacidade de gerar novas células e suportar as pré-existentes, cujo tratamento antidepressivo eficaz potencia. Tem sido sugerido que fatores neurotróficos, que regulam a homeostasia e produção de neurónios (como o BDNF, IGF-1 e VEGF), envolvidos na fisiopatologia da depressão, são aumentados pelo exercício físico, em animais e humanos.(35,38)

- Neurocircuitos: indivíduos deprimidos têm uma atividade funcional cerebral anormal em várias regiões, em particular no córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e nas regiões ventrais do córtex cingulado anterior. Tal como os antidepressivos, também o exercício altera terapêuticamente essa disfunção nessas regiões.(35,38)

- Exposição solar: esta associa-se a menores níveis de ansiedade e humor depressivo(40), efeito este mais notório quando comparando atividades em ambientes fechados, em relação a ambientes naturais, nomeadamente o designado “exercício verde”, termo usado para descrever o potencial benefício sinérgico que ocorre quando se realiza exercício enquanto exposto à natureza.(41) O motivo para as pessoas se sentirem mais energéticas com o exercício no meio ambiente pode advir do impacto direto da luz solar, pela relação com o seu papel no aumento da produção de vitamina D.(42)

- Link entre o funcionamento fisiológico e melhoria da saúde psicológica: mecanismo fisiológico sustentado pela evidência de melhoria no funcionamento fisiológico e psicológico dos indivíduos com o exercício – ao melhorar a condição cardiovascular, melhora a depressão.(38)

- Hipótese termogénica: esta hipótese fisiológica propõe que o aumento da temperatura corporal central após o exercício físico é responsável pela redução dos sintomas depressivos. O aumento da temperatura em regiões cerebrais específicas, como o tronco cerebral, podem levar a uma sensação geral de relaxamento e redução da tensão muscular.(34) Esta hipótese surgiu a partir dos efeitos benéficos percebidos das saunas e banhos quentes, mas há pouca evidência que a suporte.(36)

Dentro dos **mecanismos psicológicos** propostos:

- Teoria da distração: sugere que a AF ao promover uma fuga da rotina e servir como distração de preocupações e pensamentos depressivos, é responsável pelos seus benefícios antidepressivos. Em comparação a outras atividades de distração (relaxamento, educação para a saúde, contacto social, yoga, psicoterapia) (34,36), parece ser mais efetivo, embora os resultados sejam inconclusivos.(34) Isto pode explicar parte dos efeitos benéficos agudos do exercício, mas não os crónicos.(36)

- Teoria da autoeficácia e da mestria/controlo: defende que a perceção de um indivíduo possuir a capacidade e confiança para concretizar uma rotina de exercício desafiante, aumenta o humor, autoconfiança e autoeficácia para concretizar tarefas rotineiras e gerir os sintomas depressivos, normalmente em falta nos doentes deprimidos, levando a autoavaliação negativa e ruminação; assim, modula a autonomia individual, eleva a perceção de sucesso, de controlo e a capacidade de *coping* com a vida.(34,36)

- Teoria da interação social: é globalmente aceite a capacidade de o exercício construir redes de apoio social, com efeitos positivos no humor e depressão, ao permitir uma sensação de conexão social com partilha de experiências; apoiado por estudos que demonstram alterações mais significativas no humor no treino em grupo *versus* individual.(43)

Os mecanismos fisiológicos e psicológicos apoiam-se num reduzido número de estudos e inconclusivos.(34)

Para além dos mecanismos apresentados, os estudos têm salientado um mecanismo bioquímico adicional relevante, apoiado na modulação da VQ pelo exercício, cujos metabolitos neuroativos mostraram ter um papel importante na fisiopatologia da depressão em contexto inflamatório e de stress, como será seguidamente abordado.

4.4 O músculo esquelético como órgão endócrino:

O músculo esquelético, um dos três tipos de tecido muscular, corresponde a 30% a 40% do peso corporal na maioria dos indivíduos saudáveis (44). Nas suas funções, para além das mecânicas e energéticas bem conhecidas, produz múltiplas substâncias que, por ação autócrina, parácrina ou endócrina, regulam a função de outros órgãos e dos próprios músculos.(56,57). Coletivamente, estas substâncias designam-se **mioquinas**. A grande parte destas é secretada pelos miócitos apenas quando em contração, aumentando os seus níveis circulantes.(46) Por esta razão, a atividade física regular aumenta o papel do músculo esquelético como órgão endócrino, que regula o funcionamento de outros órgãos.(44)

As mioquinas produzidas em repouso tendem para um perfil pró-inflamatório, contrariamente às mioquinas produzidas durante a atividade muscular. Assim, a AF desempenha papel favorável na regulação deste equilíbrio. Desta forma, o efeito protetor do exercício nas doenças cardiovasculares e outras degenerativas crónicas pode, em parte, atribuir-se ao efeito anti-inflamatório do exercício regular.(46)

A IL-6 foi a primeira citocina proposta como mioquina, uma vez que os seus níveis aumentavam após o exercício; atualmente são conhecidas uma miríade de mioquinas com múltiplas funções por todo o organismo, como a superfamília do TGF- β , da qual fazem parte a miostatina, as activinas e inibinas, a follistatina e a irisina; também as interleucinas, a mionectina, o BDNF, ente outros.(45,46)

Tabela 4 - Exemplos de mioquinas e funções biológicas em que estão envolvidas.(47)

Mioquinas	Funções biológicas em que estão envolvidas
IL-6, miostatina, IL-15, apelina, NAMPT, irisina etc.	Regulação de vias metabólicas.
CCL2 (MCP-1), CX3CL-1, IL-10, IL-1, IL-6, IL-7, CHI3L1 etc.	Efeito anti-inflamatório do exercício.
IGF-1, decorina, LIF, IL-6, IL-7, CHI3L1 etc.	Regulação da miogénese e da hipertrofia muscular.
VEGF, CYR61 ou CCN1, CTGF ou CCN2, IL-8, ANGPTL4 etc.	Adaptação do sistema vascular.
IGF-1, SPARC, IL-15 etc.	Interações músculo-osso.
BDNF, FNDC5, CTSB etc.	Melhoria da função cognitiva.
IL-6, IL-15, SPARC etc.	Proteção cancerígena.

4.5 Crosstalk músculo esquelético-cérebro:

O cérebro pode modificar a sua estrutura e função de acordo com alterações no ambiente, nomeadamente com a experiência do exercício físico, que traduz o papel da estimulação do músculo esquelético.(44)

O exercício físico mostrou ter efeitos positivos na plasticidade sináptica e neurogênese, com melhoria cognitiva e redução das taxas de depressão em pacientes com PDM. A melhoria da condição física reduz, no geral, a reatividade psicofisiológica a stressores psicossociais, culminando num benefício físico e mental.(48)

O exercício interfere com circuitos neurais no sistema límbico, invocando alterações nos sistemas neurotransmissores relacionados com perturbações depressivas; as vias através das quais o exercício físico (EF) pode interagir com os circuitos neuronais límbicos ainda são pouco compreendidas; no entanto, estudos salientam que uma rede de interação envolvendo o eixo HPA, o equilíbrio oxidativo, o sistema imunitário e a inflamação, parece ser o ator principal na comunicação do EF com o SNC e pelos consequentes benéficos do EF como tratamento antidepressivo.(48)

Uma ampla rede de áreas cerebrais, equivalente a 82% do volume de substância cinzenta total, é modificável pela atividade física; o hipocampo (envolvido na memória e aprendizagem) é a região cerebral mais afetada pelo exercício.(49)

Nos ratos, está documentado que o EF aumenta o volume do hipocampo, assim como o fluxo sanguíneo nesta região cerebral. Em particular, influencia a neurogênese no giro dentado do hipocampo. Em vários modelos com ratos, o exercício mostrou aumentar a plasticidade sináptica e induzir alterações morfológicas nas dendrites.(49)

Na tabela seguinte é feita uma breve exposição de alguns fatores que medeiam esta comunicação do músculo-esquelético com o cérebro.

Tabela 5 - Exemplos de mioquinas que concretizam a comunicação músculo esquelético-cérebro, mediando efeitos do exercício sobre a função cerebral.(50)

Mioquina	Funções biológicas
Irisina	É a forma secretada do FNDC5, uma mioquina dependente de PGC-1 α induzido pelo exercício; o FNDC5 foi detetado em diferentes áreas cerebrais, tendo sido associado à diferenciação neural; o FNDC5/irisina também fazem parte de uma resposta transcricional ao exercício no hipocampo do rato, juntamente com o PGC-1 α e o BDNF; estes dados revelam um mecanismo celular através do qual o exercício promove a expressão génica no hipocampo, como o BDNF e PGC-1 α , relacionada com neuroprotecção e memória.
Catepsina B	Expressa ubiquamente em todo o organismo, incluindo no músculo esquelético; o exercício no rato relacionou-se com aumento do RNA desta protéase no hipocampo e gastrocnémio, assim como aumento significativo da catepsina B no plasma de macacos e humanos; esta tem a capacidade de atravessar a BHE; uma vez que a AF em ratos sem catepsina B não

	promoveu a neurogênese no hipocampo, sugere-se que esta, a nível central e/ou muscular, possa mediar os efeitos benéficos da AF sobre a memória dos roedores.
L-lactato	Os níveis de lactato aumentados no sangue, resultantes da contração muscular (AF e exercício), podem sinalizar o cérebro e promover a angiogênese em áreas específicas do cérebro, vascularização central esta mediada pelo HCAR1 (receptor 1 do ácido hidroxicarboxílico).
β -hidroxibutirato	O exercício induz a acumulação de β -hidroxibutirato no hipocampo, sendo que este atua como molécula de sinalização epigenética ao inibir as HDAC de classe I, uma família de proteínas que suprime a expressão gênica; o HDAC 2 e 3 ligam-se aos promotores I e II do BDNF, aumentando a sua expressão.
Bmal1 muscular	Este é um gene responsável pelo relógio circadiano, que parece ser importante para regular a fisiologia do sono; o resgate do Bmal1 no músculo esquelético foi suficiente para repor a quantidade de sono não-REM assim como de recuperação do sono após perda do mesmo; sugere que pela primeira vez um único gene no tecido periférico possa modular os processos do sono gerados essencialmente a nível central.
KYN e KYNA	Descrito adiante, como parte central deste tema de dissertação.

4.6 O PGC-1 α :

A expressão do PGC-1 α é aumentada pelo exercício aeróbio, e regula os genes envolvidos na biogênese mitocondrial, termogênese adaptativa, homeostase lipídica e da glucose, regula a resistência à atrofia muscular, assim como modula a inflamação local e sistêmica.(2,51) Assim, controla muitas das adaptações ao exercício físico, bem como regula várias moléculas afetadas pela atividade muscular.(1,51) Aumenta rapidamente após o exercício, mas retorna aos níveis basais dentro de 6 a 24 horas.(52)

A capacidade do PGC-1 α responder a necessidades metabólicas em mudança durante a inflamação, origina-se na sua capacidade de se ligar seletivamente a fatores de transcrição, particularmente o PPAR- α/δ . Através de várias vias complexas, o PGC-1 α medeia efeitos benéficos da AF na fisiologia do músculo esquelético e função imunitária.(3) Outra função importante do PGC-1 α é a promoção da conversão periférica da KYN em KYNA, ao promover a expressão de KAT muscular em resposta ao EF aeróbio. O KYNA é um composto da VQ que, opostamente à KYN, não atravessa a BHE, prevenindo os efeitos da neuroinflamação resultantes do metabolismo da KYN no cérebro. Assim, o PGC-1 α previne o comportamento tipo depressivo induzido pelo stress crónico em ratos, ao prevenir a ação da KYN em regiões cerebrais como o hipocampo.(1) Demonstrou-se que o aumento da expressão das KAT 1 e 3 mediadas pelo ligando PPAR, é estritamente dependente do PGC-1 α , enquanto a KAT4 ainda foi responsiva à ativação pelo PPAR- α , mesmo nos miotubos mutados para défice de PGC-1 α . Assim, conclui-se que a combinação da expressão de PGC-1 α com PPAR- α/δ resulta num maior aumento da expressão gênica de KAT.(51)

5. Via da Quinurenina

Os metabolitos da VQ, adiante descrita, são estudados em detalhe há mais de um século, ganhando um novo interesse em 1970-1980 com estudos que revelaram um potencial neuromodulador desta via.(53) Alterações dos níveis destes metabolitos parecem contribuir para a fisiopatologia de várias doenças neurológicas, neurodegenerativas e neuropsiquiátricas, desde a doença de Alzheimer, de Huntington, Esclerose Múltipla, Perturbação Depressiva, Perturbação Bipolar, e outras patologias como diabetes, doenças cardiovasculares e cancro.(53–55)

O interesse recente nesta via metabólica renasceu na descoberta de conexões entre esta e a inflamação, o sistema imunitário e condições neurológicas.(54) A desregulação desta via pode levar à ativação do sistema imunitário e à acumulação de metabolitos neuroativos com diferentes propriedades biológicas, alguns destes potencialmente neurotóxicos.(54,56)

5.1 Metabolismo:

A VQ, descoberta em 1947, é a principal via catabólica do triptofano (Trp) nos mamíferos.(56) O Trp é um dos 9 aminoácidos essenciais, isto é, que o corpo humano não é capaz de sintetizar, tendo de o obter através de fontes externas (57), estando presente em maior concentração no chocolate, ovos, peixe, laticínios, legumes e carne (58). Uma vez absorvido pelo organismo, este percorre a circulação periférica sob uma de duas formas, os dois estados existindo em equilíbrio: ou ligado à albumina (que corresponde a 90% do triptofano do nosso corpo) ou na forma livre (a única forma capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e alcançar o SNC). Uma vez no SNC, o Trp serve de precursor a várias vias metabólicas, o que subjaz a variabilidade de produtos finais que este pode originar, desde proteínas, serotonina, melatonina e as quinureninas. (figura 1).(57) Menos de 1% do Trp ingerido é usado para a síntese proteica, pois sob condições de balanço azotado inalterado, a necessidade de síntese proteica é alcançada através da degradação de proteínas.(58) Assim, a maioria do Trp é metabolizado pela via de oxidação (VQ), dentro das quatro vias possíveis (Tabela 3).(59)

Tabela 6 - Vias metabólicas do triptofano e principais produtos resultantes.(59)

Vias metabólicas	Principais produtos
1. Hidroxilação	Serotonina e melatonina
2. Descarboxilação	Triptamina
3. Transaminação	Ácido Indolepirúvico
4. Oxidação	Quinurenina e seus metabolitos

A via de oxidação do Trp (VQ) é a via quantitativamente mais importante, responsável por cerca de 95% do metabolismo de todo o Trp obtido a partir da dieta.(59) Inicialmente, pensava-se que o papel fisiológico da VQ se limitava à formação da coenzima dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD⁺), envolvida em vários processos biológicos como reações redox essenciais para a função mitocondrial e metabolismo energético. Em estudos seguintes, estabeleceu-se que os metabolitos desta via, designados “quinureninas”, têm vários papéis no sistema imunitário periférico e no SNC. As quinureninas estão envolvidas na imunomodulação periférica (inibem o crescimento de patógenos intracelulares, mantêm a tolerância imunológica materna que impede a rejeição do embrião e a vigilância imunológica) e modulam as células T (suprimem a sua proliferação e induzem a apoptose), mediando a tolerância imunológica.(53)

A via da quinurenina existe sobretudo no fígado, onde é responsável por 90% da oxidação do Trp, sob condições fisiológicas. Mas esta também existe extrahepaticamente, onde a sua contribuição fisiológica é muito menor (5-10%), podendo, no entanto, ganhar significado sob condições de ativação imunitária, com importantes consequências biológicas.(59)

Como ilustrado na figura 2, a etapa inicial da VQ é a clivagem oxidativa do anel indólico do L-Trp, dando origem à N-formilquinurenina(53), sendo esta a etapa *rate-limiting* da VQ (58); esta no cérebro pode ser metabolizada por 3 enzimas diferentes: a indolamina-2,3-dioxigenase-1 ou 2 (IDO-1 ou IDO-2) ou pela triptofano 2,3-dioxigenase (TDO), ambas sendo hemoproteínas, seguido da síntese do primeiro intermediário estável, a L-quinurenina (L-KYN).(53)

- No fígado, esta primeira etapa é mediada pela enzima **TDO** (enzima que existe principalmente no fígado), que em condições fisiológicas é responsável pela maioria desta conversão; assim, a TDO é a principal determinante da disponibilidade de Trp para os tecidos extrahepáticos, e é induzida pelo próprio Trp, por indução hormonal, glucocorticóides e estrogénios, e ativada pelo heme; (58)
- O ramo extrahepático da VQ é controlado pelas duas enzimas **IDO** (tendo a IDO2 sido descoberta mais recentemente), cuja atividade é negligenciável em condições basais, mas marcadamente induzida por vários estímulos inflamatórios (como por exemplo, pelo interferão- γ , IFN- γ) e inibida pelo óxido nítrico (NO); as enzimas IDO estão mais ativas no sistema imunitário e nos tecidos das mucosas, como no tubo gastrointestinal (58), assim como no cérebro, podendo ser encontrada em várias células – desde macrófagos, microglia, neurónios e astrócitos (57,58); as enzimas IDO podem ser inibidas por níveis elevados de Trp, canalizando o fluxo da degradação deste aminoácido para o ramo da TDO.(58)

Tabela 7 - Expressão de enzimas da VQ por mediadores inflamatórios.(60)

Enzima	Mediadores Inflamatórios	
	Supra-regulação	Infra-regulação
IDO	LPS, BCG, IFNs, TNF- α , IL- β , IL-6	
KMO	LPS, IFN- γ , IL-1 β	
KYNU	LPS, IL-1 β , IFN- γ	
KAT		IL-1 β , IFN- γ (KAT-I)
3-HAO	LPS	
ACMSD		IFN- γ

A TDO tem alta capacidade e baixa afinidade pelo Trp, enquanto que o oposto acontece para com a IDO, cuja atividade é inibida por altas concentrações de Trp.(59)

De seguida, a quinurenina é metabolizada por 3 vias diferentes:

- 1) Num dos ramos forma-se o **ácido quinurénico (KYNA)**, um metabolito neuroativo, por ação da família de enzimas KAT (aminotransferases de quinurenina), 4 das quais podem catalisar esta reação irreversível no cérebro dos mamíferos (KAT I a IV) (53);
- 2) Noutro ramo da VQ, a L-KYN é degradada em **ácido antranílico** pela quinureninase (KYNU) (53); este ácido também pode originar 3-HANA, através de uma hidroxilação não específica (61);
- 3) Noutro ramo da VQ, a L-KYN é hidroxilada pela enzima KMO (quinurenina 3-monoxigenase) em **3-hidroxiquinurenina (3-HK)**, um gerador de radicais livres.(53)

Neste último ramo da VQ, a 3-HK é depois metabolizada num segundo gerador de radicais livres, o **3-hidroxi-antranilato (3-HANA)**, pela quinureninase (KYNU) (53); as enzimas KAT também transformam o 3-HK em ácido xanturénico (XA) (61); o 3-HANA é depois oxidado pela 3-hidroxi-antranilato 2,4-dioxigenase (3-HAO), num metabolito intermediário designado 2-amino-3-carboximucónico 6-semialdeído, que por sua vez é metabolizado no **ácido quinolónico (QUIN)** excitotóxico (53); o metabolito intermediário também pode gerar **ácido picolínico (AP)**, pela enzima ACMS descarboxilase (ACMSD) em vez de seguir a conversão não-enzimática de 3-HANA em QUIN (61); formando-se QUIN, este é posteriormente transaminado para originar **ácido nicotínico** e, em último, o produto final da VQ – o **NAD+**.(53)

Portanto, a VQ tem um papel preponderante no controlo da disponibilidade plasmática de Trp para a síntese cerebral de 5-HT e para outros processos.(59)

Apesar do *uptake* cerebral de Trp ser primariamente determinado pela atividade hepática da TDO, a um nível secundário e intermediário, este também é determinado pela ligação do triptofano à albumina no sangue (porque, como vimos, apenas a forma livre atravessa a BHE), que depende da competição com outros aminoácidos competitivos (CAA) que

partilham o mecanismo de transporte, principalmente os 3 aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) – leucina, isoleucina e valina, e os 2 aminoácidos aromáticos – fenilalanina e tirosina.

Em estudos em humanos, alterações na concentração cerebral de Trp podem ser deduzidas a partir de alterações no rácio plasmático entre a concentração de Trp e a concentração destes CAA.(59)

Para além disto, os níveis de Trp e dos outros metabolitos e enzimas envolvidos na VQ, também vão depender dos níveis de determinadas vitaminas e minerais (58), que funcionam como coenzimas e cofatores essenciais a muitos dos intervenientes nesta via. Dentro destes destacam-se a vitamina B6 e B12, os minerais Mn²⁺, Zn²⁺, Co²⁺, Cu²⁺ e Fe²⁺, assim como macroelementos, como o Mg²⁺.(60)

5.2 Metabolitos da VQ e Mecanismos Moleculares:

Vários dos metabolitos da VQ possuem propriedades neuroativas, o que é particularmente relevante uma vez que a maioria do Trp é metabolizado por esta via.(56) De seguida é feita uma síntese das propriedades dos principais metabolitos da via:

- **Quinurenina (KYN):** Pensava-se que seria fisiologicamente inerte, influenciando o SNC apenas na medida em que a sua disponibilidade influencia a formação ou não dos metabolitos seguintes; no entanto, descobriu-se que esta é um ligando endógeno dos recetores aril hidrocarboneto (AhR), um recetor xenobiótico e fator de transcrição de vários genes e que pode atuar como vasodilatador nas células endoteliais; assim, o eixo KYN-AhR tem um papel imunomodulador, dado que a sinalização destes recetores é fundamental na tolerância imunológica, escape tumoral, adesão celular e migração; estudos com ratos mostraram que a administração de AhR contraria o efeito da KYN e desvia a VQ para o ramo neuroprotetor de produção de KYNA, mediado pelas KAT; no que respeita ao SO e formação de ROS, a função da KYN não é clara, tendo ora ação pró-oxidante, ora ação antioxidante, dependendo dos estudos.(62)

- **3-Hidroxiquinurenina (3-HK):** É descrita como metabolito tóxico capaz de induzir danos oxidativos e morte celular, pela alteração do metabolismo energético celular (e não pela produção de ROS)(63); consegue atravessar a BHE; tem propriedades pró e antioxidantes, dependentes da concentração relativa na célula, assim como do estado redox da mesma – em baixas concentrações é pró-oxidante e em altas concentrações é antioxidante; o efeito neurotóxico deste metabolito parece ser independente da toxicidade dependente da interação QUIN-recetor NMDA; a administração direta de 3-HK em ratos precipita comportamentos depressivos e alterações cognitivas; provavelmente, um aumento de 3-HK na microglia, juntamente com alterações na sensibilidade das células ao

redox durante estados patológicos e inflamatórios, e ação deletéria concomitante de outros metabolitos da VQ, contribuem para a indução sinérgica de citotoxicidade; é capaz de gerar superóxido e peróxido de hidrogénio (H_2O_2), de forma dependente de cobre; assim é capaz de provocar a apoptose de monócitos estimulados pelo $INF-\gamma$, ao formar H_2O_2 quando oxidado.(62)

- **3-hidroxiantranilato (3-HANA):** Tem propriedades pró e antioxidantes e anti-inflamatórias; indivíduos deprimidos têm níveis elevados de 3-HANA no sangue; gera radicais livres, superóxido e peróxido de hidrogénio, de forma dependente de cobre; também parece ter propriedades de *scavenging* do ON; capaz de perturbar o metabolismo energético mediado por mitocôndrias, de forma independente da formação de ROS; parece também estar envolvida na função cardiovascular e na proliferação de células T.(62)

- **Ácido Quinolínico (QUIN):** Há forte evidência que implica a QUIN na patologia neurodegenerativa, neurológica e neuropsiquiátrica; é um agonista endógeno dos recetores de glutamato, que atua nos recetores NMDA. (62)

Em relação aos efeitos diretos sobre os neurónios, ao atuar como agonista NMDAR: é excitotóxico, sendo que injeções intracerebroventriculares induzem convulsões epiléticas e lesões neuronais poupadoras dos axónios; no cérebro, a microglia é a maior fonte de produção deste ácido (os astrócitos e neurónios não são capazes de o sintetizar, apesar de conseguirem usá-lo para produzir NAD); em perturbações psiquiátricas, como indivíduos severamente deprimidos com ideação suicida, os níveis de QUIN correlacionam-se positivamente com a gravidade dos sintomas; injeções não letais de QUIN perturbam a capacidade de memória e aprendizagem, dependentes das áreas fronto-cortical e cortico-límbicas, e défices encontrados em certas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas dependem destas regiões cerebrais; diminui ainda a conectividade funcional entre o córtex pré-frontal e o hipocampo, sendo que a abolição da produção deste ácido no hipocampo demonstrou ter efeitos neuroprotetores; pacientes com PDM apresentam volumes cortical e do hipocampo diminuídos, o que se relaciona com os ramos neurotóxico e neuroprotetor da VQ; como o QUIN se liga preferencialmente aos recetores NMDA com subunidades NR2A e NR2B, a sua excitotoxicidade vai afetar preferencialmente o hipocampo e estriado, áreas que seletivamente expressam estes recetores (62)(63); pode ainda causar toxicidade celular ao aumentar a libertação neuronal de glutamato, inibindo o seu *uptake* pelos astrócitos, e inibindo a sintetase de glutamina astroglial, o que leva a um microambiente com concentrações excessivas de glutamato e a neurotoxicidade; o QUIN perturba a dinâmica actina-citoesqueleto nos neurónios e astrócitos, que perturba o normal transporte

proteico necessário para manter a homeostasia sináptica; aumenta o SO ao gerar radicais livres e induz a peroxidação dos lípidos.(62)

Relativamente a efeitos neuronais indiretos, devido ao seu agonismo NMDAR, contribui para a ativação das células da glia e estimula a produção de quimiocinas, nomeadamente MCP-1, assim como a expressão dos recetores associados.(62)

Outros efeitos que não são mediados pelos recetores NMDA: indução da apoptose neuronal e dos astrócitos, lesão e morte dos oligodendrócitos, desregulação das funções astrogliais, gliotoxicidade, produção de radicais livres que aumentam a formação de ROS e que causam a peroxidação lipídica e perturbação da respiração mitocondrial.(62)(63) Estímulos inflamatórios, para além de alterarem a permeabilidade da BHE, infiltram macrófagos na periferia tornando-os capazes de produzir maiores quantidades de QUIN, contribuindo para uma maior neurotoxicidade.(62)

Ainda é incerto se as concentrações endógenas de QUIN induzem neurotoxicidade e causam diretamente alterações neuropatológicas, pois é possível que a produção localizada do metabolito seja insuficiente para induzir alterações patológicas e que essa neurotoxicidade só ocorra pela administração exógena.(63)

- **Ácido Quinurénico (KYNA):** Este metabolito tem um papel neuroprotetor; no cérebro a sua síntese de novo ocorre nos astrócitos pelas KAT I a IV; é um antagonista não-competitivo dos recetores NMDA, pelo que, em altas concentrações pode atuar como anticonvulsivante, ao inibir os efeitos excitotóxicos do glutamato, *kainate* e do QUIN; é também um antagonista dos recetores $\alpha 7$ acetilcolina nicotínicos ($\alpha 7nAChR$) e a neuromodulação do glutamato através da ação sobre estes recetores, está envolvida na regulação de flexibilidade cognitiva governada pelo córtex pré-frontal medial; o antagonismo destes recetores pode induzir alteração da função sensorial auditiva; no entanto, os efeitos do KYNA sobre os recetores nicotínicos é controversa; o KYNA ativa ainda o recetor 35 acoplado a proteína-G (GPR35), localizado nos astrócitos, diminuindo o influxo de cálcio nestas células, o que altera a libertação sináptica de glutamato, diminuindo as correntes sinápticas ao nível do hipocampo, podendo este representar outro mecanismo de regulação da excitabilidade neuronal. O KYNA pode, assim, ter novos papéis na patogénese de doenças neurológicas e comportamentais relacionadas com processos inflamatórios.(62) Pode modular a neurotransmissão glutamatérgica, acetilcolinérgica, GABAérgica e dopaminérgica. A administração de KYNA diminui a produção de glutamato, e o bloqueio da sua síntese aumenta a libertação de glutamato, mostrando um controlo bidirecional sobre este NT.(62) A um nível celular e molecular: o KYNA inibe as perturbações do citoesqueleto dos neurónios estriatais que ocorrem devido à excitotoxicidade do QUIN, mitiga o aumento de nrf2, um fator de transcrição chave que

regula a defesa ao stress oxidativo, mitigando os efeitos dos ROS, da peroxidação lipídica, do dano proteico e da perturbação da respiração mitocondrial causada pelo QUIN. (62) É ainda antioxidante; reduz o stress oxidativo causado pela formação de ROS, pelo anião superóxido e peroxinitrito, de forma independente das ações sobre os recetores NMDA e nicotínicos, diminuindo o dano proteico e lipídico.(62)(63) Apesar do papel neuroprotetor, em concentrações anormais no SNC, pode induzir hipofuncionamento glutamatérgico, podendo alterar a função cognitiva.(63)

- **Ácido Picolínico (AP):** Deriva do metabolito intermediário resultante da quebra do 3-HANA, pela ação da enzima ACMSD; os níveis desta enzima no cérebro são baixos, e quando saturada, predomina a conversão não-enzimática do 3-HANA em QUIN; a concentração da enzima é maior na periferia, devido à sua atividade hepática e renal, e o AP tem baixa permeabilidade à BHE por ser hidrofílico; no entanto, as células endoteliais cerebrais são capazes de produzir AP quando estimuladas por citocinas. O AP parece ter propriedades antivirais e antimicrobianas, ao cessar o ciclo celular em G₁; é também um bom quelante dos íons de zinco e ferro, o que pode contribuir para as suas propriedades antimicrobianas. Induz ainda a ativação de macrófagos ao estimular a expressão do óxido nítrico sintetase (NOS) dependente de IFN- γ , que acompanha a expressão de proteínas macrofágicas inflamatórias, MIP1 α e MIP1 β . Perturba a diferenciação das células T e pode ter um papel imunossupressor no ciclo celular e na atividade metabólica.

Injetado intracerebroventricularmente diminui o limiar convulsivo em ratos.

Em alta dose, essas injeções causam toxicidade no hipocampo, substância negra e estriado, mas se injetado em conjunto com o QUIN, por exemplo, diminui a toxicidade.

Um único polimorfismo no gene ACMSD em indivíduos que se tentaram suicidar, associa-se a diminuição da atividade da enzima e correspondente nível baixo de AP na circulação, para além de baixo rácio AP/QUIN; foram ainda descobertos recentemente elevados níveis de AP após eletroconvulsivoterapia em doentes severamente deprimidos, que tinham anteriormente baixos níveis séricos de AP, sugerindo o seu potencial papel neuroprotetor. Portanto, este ácido possui propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras que podem ser importantes em contextos neuroinflamatórios, neurodegenerativos e em perturbações psiquiátricas severas. (62)

- **Ácido Xanturénico (AX):** Não atravessa a BHE; é produzido no cérebro pela KAT II, nos astrócitos; diminui a libertação de glutamato durante a estimulação sináptica, diminuindo a excitabilidade do hipocampo e a transmissão sináptica; anticonvulsivante, antioxidante e fator relaxante derivado do endotélio, capaz de induzir a NOS.(62)

- **Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺)**: Este e a sua forma reduzida NADH, são cofatores essenciais redox e co-substratos em reações não-redox, afetando processos desde reparação do DNA, metabolismo central, ritmos circadianos, meiose e meia-vida; defeitos no seu metabolismo associam-se a várias patologias, como diabetes, distúrbios neurológicos e vários cânceros. Este metabolito parece diminuir com a idade, aumentando a suscetibilidade a infeções e doenças associadas ao envelhecimento.(64)

Tabela 8 - Síntese dos metabolitos individuais da VQ, influência nos sistemas neurotransmissores e outras funções biológicas chave no contexto da saúde e doença do SNC.(62)

Metabolito	Atividade neurotransmissora	Funções biológicas
3-HANA	Desconhecida	Anti-inflamatório, regulação do stress oxidativo.
3-HK	Desconhecida	Regulação do stress oxidativo.
KYN	Desconhecida	Fator de transcrição, imunomodulação, anticancerígeno, regulação do stress oxidativo.
KYNA	Glutamato, GABA e Nicotínica	Antioxidante, imunomodulação, anticonvulsivante.
AP	Glutamato	Anticonvulsivante, antiviral, antimicrobiano, imunomodulação.
QUIN	Glutamato	Pró-convulsivante, pró-oxidante.
AX	Glutamato	Anticonvulsivante, antioxidante.

Em suma, a VQ parte do Trp, que é principalmente metabolizado em órgãos somáticos, e apenas em pequena proporção no cérebro; o Trp é metabolizado em KYN pelas duas enzimas *rate-limiting* iniciais (TDO e IDO); a KYN é metabolizada principalmente em dois ramos diferentes desta via metabólica, com diferentes propriedades neuroativas:

- 1) Ou é metabolizada pela enzima KMO, originando metabolitos neurotóxicos – estes podem atravessar a BHE, assim como a KYN;
- 2) Ou é metabolizada pelas enzimas KAT, originando KYNA que pode ser tanto neuroprotetora como neurotóxica, dependendo das circunstâncias – a KYNA não atravessa a BHE.

Portanto, sugere-se que o consumo de KYN pelas enzimas KAT, reduza os níveis de KYN e, consequentemente, os seus metabolitos derivados neurotóxicos no cérebro, assim como no sistema circulatório.(65)

6. Resultados:

Em resposta ao objetivo desta dissertação de explorar a via da quinurenina como mediadora de parte dos efeitos antidepressivos do exercício físico, incluíram-se 6 resultados enquadrados nos critérios de inclusão e exclusão, resumidos na tabela 9.

6.1 Estudos em ratos:

Modelos comportamentais em ratos, que induzem comportamentos depressivos através da aplicação de vários estímulos stressantes ligeiros de forma crónica, têm sido considerados modelos depressivos promissores no estudo da fisiopatologia e de intervenções terapêuticas na patologia depressiva (CUMS e CMS).(66)

No primeiro estudo de Liu et al., demonstrou-se que os ratos expostos a CUMS desenvolveram comportamentos tipo depressivos, caracterizados por diminuída atividade de locomoção, perda de interesse e desespero comportamental. Isto resultou no aumento dos níveis séricos de corticosterona, IFN- α , TNF- γ e níveis de IDO, com diminuição dos níveis de 5-HT no córtex pré-frontal. A IDO é uma das enzimas chave responsáveis pela primeira etapa da VQ, metabolizando o Trp em N-formilquinurenina. Quando a IDO é ativada em condições de inflamação crónica, por citocinas pró-inflamatórias, o seu grau de ativação correlaciona-se com a intensidade dos sintomas depressivos, sendo que nos modelos de animais, a sua inibição reverte os comportamentos tipo depressivos. A ativação da IDO pode converter mais Trp em catabolitos neurotóxicos, em vez de produzir 5-HT, sendo que os níveis de 5-HT diminuem, e esses catabolitos neurotóxicos, como o 3-HK e QUIN, parecem ter papel na fisiopatologia de depressão. Salvaguardar que outros fatores podem estar envolvidos nesta diminuição dos níveis de 5-HT, para além da ativação da IDO. O exercício aliviou os comportamentos tipo depressivos, diminuiu os marcadores inflamatórios e a IDO no córtex pré-frontal, e aumentou os níveis de 5-HT no SNC, o que pode contribuir para a melhoria, mediada por exercício, da depressão induzida por CUMS.(66)

O segundo estudo de Agudelo et al., dos mais relevantes a abordar a temática, sugeriu que o exercício aeróbio em ratos (mas também em humanos) induz a expressão de PGC-1 α e PPAR α/δ no músculo esquelético, sendo que estes fatores potenciam a produção muscular de KATs, direcionando o metabolismo da KYN da produção dos metabolitos neurotóxicos, para a produção de KYNA. Este ácido não atravessa a BHE, mas demonstra ter um importante papel periférico ao diminuir os níveis de KYN disponível para atravessar a BHE e seguir o ramo neurotóxico da VQ, servindo assim de mecanismo protetor na patogénese da depressão. Ao demonstrar que ratos transgênicos que sobreexpressam PGC-1 α se mostraram resistentes ao desenvolvimento de comportamento depressivo, indicou como a expressão deste fator no músculo esquelético protege a transmissão e plasticidade

sinápticas de alterações induzidas pelo stress. Os resultados do estudo sugerem ainda que é necessária uma parceria PGC-1 α -PPAR α/δ para obter os efeitos completos sobre a expressão génica de KAT no músculo esquelético, numa forma de autonomia celular.(51)

O estudo indica que o aumento do metabolismo da KYN pode levar a depleção de Trp e resultar numa diminuição dos níveis de serotonina, um dos principais mecanismos propostos como subjacente à fisiopatologia da depressão. A conversão periférica do Trp em KYN sob condições pró-inflamatórias e de stress, está interligada a neuroinflamação e considerada como contributo na patogénese de depressão.(51)

O protocolo de exercício usado foi o suficiente para aumentar os níveis plasmáticos de KYNA nos roedores, e nos humanos o mesmo aumento foi reportado após exercício aeróbio extensivo. Será interessante expandir este desenho de estudo a uma coorte maior de humanos voluntários, incluindo pacientes com depressão.(51)

No último estudo em ratos incluído, foi administrada diretamente KYN por injeção, substituindo o efeito do stress que também aumenta os níveis séricos de KYN, observando-se o mesmo efeito de aumento dos comportamentos tipo depressivos, que foram também diminuídos pelo exercício, neste caso realizado numa roda de corrida. Este estudo demonstrou que os ratos exercitados parecem eliminar melhor a KYN em circulação, em relação ao grupo controlo. Após o exercício voluntário, o grupo exercitado mostrou aumento significativo na expressão muscular de KAT3, tal como já tinha sido verificado no estudo anterior. Assim, podemos concluir que, pelo menos em parte, os ratos exercitados são mais resistentes aos comportamentos tipo depressivos induzidos pela injeção de KYN, devido ao aumento da expressão de KAT3. Este estudo salienta como com níveis mais moderados de exercício se consegue o aumento da expressão de KAT em nível suficiente para prevenir comportamentos tipo depressivos, o que se se verificar nos humanos, favorece a utilização do exercício como arma terapêutica, uma vez que pacientes com PDM demonstram mais falta de interesse e atraso motor para participarem em programas de treino de elevada intensidade.(67)

6.2 Estudos em humanos:

Foram selecionados dois estudos realizados com humanos, tendo sido os únicos em que foram incluídos na amostra sujeitos com depressão ou sintomas depressivos.

O primeiro estudo por Hennings et al., englobou um grupo de pessoas com PDM, um grupo com síndrome de somatização e um grupo controlo; estes foram aleatoriamente divididos em 2 grupos, um iniciava com exercício aeróbio e de resistência (3 semanas), e uma última semana de AF reduzida; o outro grupo fez a sequência inversa. Verificou-se que os sintomas depressivos eram menores após as semanas de exercício, comparativamente aos valores de base e aos valores na semana de atividade reduzida. Não se observaram

diferenças significativas entre os grupos, nem efeitos das intervenções de exercício, para a maioria dos parâmetros biológicos como o Trp; no entanto, há um significativo efeito de grupo para a KYN, observado apenas no grupo com PDM, tendo estes indivíduos níveis séricos de KYN significativamente menores do que o grupo controle, sendo que concentrações reduzidas de KYN foram associadas a mais sintomas depressivos. As mulheres mostraram tendência a terem mais depressão do que os homens, assim como menores concentrações séricas de Trp.(68)

No entanto, houve uma fraca associação entre a depressão e KYN. Os resultados também implicaram alterações do metabolismo de Trp, embora fracas; estes resultados devem ser interpretados com cuidado, uma vez que só foram encontradas alterações nas concentrações de KYN, mas não noutros parâmetros do metabolismo de Trp.

Salvaguardar que o nível de atividade geral prévio dos participantes já era elevado, pelo que a duração e intensidade do exercício podem ter sido insuficientes para desencadear as alterações biológicas esperadas, pois dependendo da duração e intensidade do exercício, os efeitos biológicos podem ser inflamatórios (exercício curto moderado) ou anti-inflamatórios (exercício prolongado moderado). Foi também escolhido um número restrito de parâmetros biológicos relevantes para estudar mecanismos dos efeitos benéficos do exercício, não tendo sido estudados, por exemplo, os efeitos da distração. Embora tenha sido incluído um grupo de participantes com menor nível de atividade, não foi incluído um verdadeiro grupo controle, sendo possível que as alterações observadas tenham sido induzidas por outros efeitos para além do exercício.(68)

No segundo estudo por Millischer et al., foram incluídos retrospectivamente 117 pessoas do estudo Regassa com depressão ligeira a moderada, alguns sob terapêutica com antidepressivos, principalmente ISRS. Os sujeitos foram divididos de forma randomizada por 3 grupos de diferentes intensidades de exercício (exercício ligeiro tipo yoga, moderado aeróbio e intenso aeróbio/força). A severidade da depressão diminuiu significativamente após as 12 semanas de exercício. Os níveis de KYN e KYNA não se alteraram durante toda a intervenção e em nenhum dos grupos de exercício. Não foi encontrada nenhuma correlação entre o score MADRS e os níveis plasmáticos de KYN ou KYNA entre o nível basal e o *follow-up* de 12 semanas. Assim, apesar de se ter observado um efeito sobre o *fitness* e melhoria dos sintomas depressivos, o exercício físico não levou a alterações duradouras na KYN, KYNA ou no seu rácio (embora os resultados apenas se foquem nos efeitos crónicos, uma semana após o exercício, e não nos agudos, não estudados).

Salvaguardar que o estudo de Regassa foi desenhado de acordo com um protocolo com intenção de tratamento, de forma a estudar os efeitos da prescrição de exercício em pacientes com depressão ligeira a moderada. No entanto, não são conhecidos o tempo e intensidade exatos dos exercícios prescritos a cada paciente. O desenho do estudo não

permitiu realizar biópsias musculares para analisar o PGC-1 α . Como não se observaram diferenças a longo prazo a nível de sangue periférico, não foi incluído um *follow-up* no estudo. Não tendo sido observadas diferenças relativas ao tratamento antidepressivo, foi decidido não medir os níveis de KYN no grupo controlo.(52)

6.3 Estudos em humanos com depressão secundária:

Foi ainda incluído um artigo que aborda a questão colocada nesta dissertação, mas utilizando como amostra indivíduos com patologia de base, nomeadamente cancro gastroesofágico, realçando o papel promissor da AF também na depressão secundária.

No estudo de Liu et al., foram incluídos pacientes com adenocarcinoma da junção gastroesofágica (JGE), tendo sido alocados de forma não randomizada para um grupo de exercício supervisionado (ciclismo aeróbio intervalado e treino de resistência) ou para um grupo controlo. Verificou-se uma diminuição significativa nos scores de depressão em ambos os grupos (embora nenhum paciente tivesse níveis de depressão basais muito elevados). Antes da intervenção, ambos os grupos tinham níveis normais de Trp, e após a intervenção os níveis descenderam em ambos os grupos. Em nenhum dos grupos se observou alteração dos níveis plasmáticos de KYN e KYNA, mesmo havendo melhoria do *fitness* aeróbio e da força muscular. Em ambos os grupos os níveis basais de 3-HK eram normais; após a intervenção, os níveis aumentaram significativamente no grupo controlo, efeito esse atenuado no grupo de intervenção. O rácio KYN/3-HK aumentou significativamente no grupo controlo, mas não no grupo de exercício. A expressão de KMO no músculo era maior no grupo controlo, do que no grupo de exercício; no entanto, foram observadas grandes variações interindividuais em ambos os grupos, pelo que não houve diferença significativa em nenhum dos grupos. Não foram observados efeitos nos níveis plasmático de AX ou 3-HANA; já o AA aumentou significativamente durante o período de intervenção em ambos os grupos. Os níveis de QUIN aumentaram no grupo controlo, mas não no grupo de exercício. Foram avaliadas 4 biópsias musculares durante a intervenção de exercício, avaliando-se os efeitos agudos do mesmo: não se observaram diferenças nos níveis de KYN, já os níveis de KYNA e QUIN tenderam a aumentar após 60 minutos, embora não se tenha observado diferença no rácio QUIN/KYNA.

Salvaguardar que a depressão em pacientes com cancro é multifatorial. O grande achado deste estudo foi a demonstração de que treino de exercício supervisionado melhorou os sintomas depressivos destes pacientes oncológicos, podendo ser explicado, pelo menos em parte, por uma proteção contra o direcionamento do metabolismo do Trp para a produção de QUINA (que normalmente ocorre, induzido pela quimioterapia), que levaria à acumulação de catabolitos neuroexcitatórios.

Embora se sugira que a melhoria da depressão dependente do exercício resulte do direcionamento do metabolismo da KYN para a produção de KYNA, neste estudo não se observaram efeitos do exercício sobre os níveis séricos de KYN nem KYNA. No entanto, observou-se aumento dos níveis de metabolitos neuroexcitatórios, como o 3-HK e QUIN, e que a indução destes pode ser atenuada pelo exercício físico. Foi também observada uma maior expressão de KMO a nível muscular no grupo controlo, do que no grupo de exercício. Não foram observadas quaisquer adaptações moleculares na expressão de PPAR- α , PPAR- δ , PCG1- α 1 ou KAT nas biopsias musculares destes pacientes; no entanto, denotar que estas biopsias foram obtidas em repouso 48h após o último treino. Poucos estudos investigaram as adaptações moleculares musculares ao exercício em pacientes oncológicos, mas os estudos existentes mostraram que as adaptações funcionais se refletem pobremente por adaptações moleculares.

Foi utilizado o protocolo de treino comprovado ser mais benéfico: supervisionado, duração superior a 30 minutos, não realizado no domicílio; pode haver elementos terapêuticos associados a este tipo de treino que não foram considerados, incluindo o trabalho conjunto, colaboração no estabelecimento de objetivos e interação social.

De salientar que a alocação da amostra nos grupos foi realizada de forma não randomizada; só foi conseguido um pequeno número de biópsias musculares e amostras sanguíneas emparelhadas; a amostra continha ainda poucos participantes com *scores* de depressão significativos (e nenhum no grupo de exercício), pelo que a mudança de score observada no grupo de exercício não terá provavelmente relevância clínica. No entanto, permite concluir que um programa supervisionado de exercício de 12 semanas, antes de uma cirurgia eletiva em pacientes com cancro da JGE, reduz os sintomas de depressão e se associa a atenuação da inflamação e dos metabolitos neuroexcitatórios.

Tabela 9 - Resumo dos artigos selecionados na revisão narrativa elaborada no contexto desta dissertação.

Estudo	População	Exposição	Outcomes relevantes para o tema da dissertação
<i>Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization – Results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA</i> (2013) (68)	38 pessoas com PDM, 27 pessoas com síndrome de somatização e 48 controlos saudáveis.	Sujeitos divididos em 2 grupos de AF aeróbia e de resistência; aplicadas as escalas SOMS7, BDI, TICS-K e FFKa; AF monitorizada por actígrafos; análises sanguíneas colhidas às 8h da manhã, com análise dos níveis de IL-6, neopterin, Trp, KYN, 5-HIAA.	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas depressivos reduziram após o exercício; - Efeito de grupo para KYN apenas no grupo com PDM, tendo estes níveis séricos muito menores do que o grupo controlo; - As mulheres mostraram tendência a terem mais depressão do que os homens, assim como menores concentrações séricas de Trp; - Não houve associação significativa entre sintomas depressivos e parâmetros biológicos basais, exceto a KYN: sujeitos com resultados mais elevados de base no BDI, têm menor concentração de KYN.
<i>Swimming exercise ameliorates depression-like behaviour in chronically stressed rats: Relevant to proinflammatory cytokines and IDO activation</i> (2013) (66)	40 ratos, distribuídos aleatoriamente em 2 grupos, um de controlo e outro sujeito a CUMS (<i>chronic unpredictable mild stress procedure</i>).	Programa de natação moderado, sem carga, estilo livre, numa fase de adaptação (1 semana) e outra de treino (4 semanas); testes comportamentais; avaliados os níveis séricos de corticosterona, IFN- γ , TNF- α , IDO e 5-HT no córtex pré-frontal.	<ul style="list-style-type: none"> - Exposição CUMS induziu comportamentos tipo-depressivos, e o exercício melhorou esses mesmos comportamentos; - CUMS aumentou os níveis de IDO e diminuiu os níveis de 5-HT no córtex pré-frontal, e o exercício reverteu estes resultados; correlação inversa entre os níveis de IDO no córtex pré-frontal e os níveis de 5-HT.
<i>Skeletal Muscle PGC-1α Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression</i> (2014) (51)	Ratos selvagens e ratos murinos transgênicos (sobrexpressão de PGC-1 α específico do músculo esquelético).	Ratos sujeitos a protocolo de CMS (<i>chronic mild stress</i>); testes comportamentais; níveis exógenos e endógenos de PGC-1 α e PPAR α / δ em vários tecidos, níveis séricos de marcadores de função sináptica, CRH, IDO, TDO, KMO,	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas os ratos selvagens desenvolveram comportamentos depressivos após CMS; - A exposição a CMS aumenta a expressão de IDO 1 e 2, TDO1 e 2 e KMO apenas nos ratos selvagens; nos ratos transgênicos observou-se elevada expressão das KAT 1, 3 e 4, ainda mais elevadas pelo CMS. - A exposição a CMS aumentou os níveis séricos de KYN apenas nos ratos selvagens; - Apenas os ratos transgênicos expostos a CMS mostraram níveis plasmáticos significativamente superiores de KYNA;

Quinurenina: Um *link* entre a Depressão e o Exercício Físico

		KAT, Trp, serotonina, KYN, KYNA, 3-HK.	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis de 3-HK estavam robustamente aumentados apenas nos cérebros de ratos selvagens expostos a CMS; - Não foram observadas alterações nos níveis cerebrais de KYNA; - O CMS aumentou os níveis das enzimas da VQ nos ratos selvagens; - Não foi observada diminuição dos níveis de Trp, serotonina ou 5HIAA; - Injeção de KYN simulou o CMS nos ratos selvagens; nos ratos transgênicos aumentou os níveis de KYNA; - A perda da expressão muscular de PGC-1α1 diminuiu a expressão de KAT e acentuou ainda mais os comportamentos depressivos, agravando após injeção de KYN, e pior nos ratos selvagens normais; expressão mais notória de genes pró-inflamatórios e da VQ nos ratos sem PGC-1α1, assim como níveis mais elevados de KYN e menores níveis de KYNA; sem alterações nos níveis de Trp ou serotonina; - Ratos com sobreexpressão de PGC-1α1 tinham níveis maiores de mRNA das KAT, diminuído em ratos sem PGC-1α1; têm expressão muscular aumentada de PPARα/δ, ainda mais após CMS; - A conjugação da expressão de PGC-1α1 e PPARα/δ ainda aumentou mais os níveis de KAT.
<i>Twelve-week physical exercise does not have a long-lasting effect on kynurenines in plasma of depressed patients (2017) (52)</i>	117 pessoas retiradas do estudo de Regassa (2011-2013), com scores >9 no PHQ-9; toma de antidepressivos	3 grupos de AF de intensidades diferentes (ligeira, moderada e intensa); monitorizados por relógios; reuniões semanais para avaliar adesão; níveis séricos de KYN e KYNA; MADRS e score de Åstrand.	<ul style="list-style-type: none"> - A severidade da depressão diminuiu significativamente após as 12 semanas de exercício; - Os níveis de KYN e KYNA ou o seu rácio não se alteraram durante toda a intervenção e em nenhum dos grupos de exercício; - Não foi encontrada nenhuma correlação entre o score MADRS e os níveis plasmáticos de KYN ou KYNA entre o nível basal e o <i>follow-up</i> de 12 semanas;
<i>Exercise-mediated improvement of depression in patients with gastro-esophageal</i>	Pacientes com adenocarcinoma gastroesofágico estadio I-III.	Divididos de forma não randomizada num grupo controlo e num grupo de exercício de ciclismo aeróbio intervalado	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição significativa nos scores de depressão grupos após o exercício; - Níveis basais normais de Trp, que desceram após a intervenção; - Não foram observadas alterações nos níveis de KYN e KYNA, embora se tenha observado melhoria do <i>fitness</i> aeróbio e na força muscular;

Quinurenina: Um *link* entre a Depressão e o Exercício Físico

<p><i>junction cancer is linked to kynurenine metabolism</i> (2019) (69)</p>		<p>seguido de treino de resistência; escala HADS; biópsias musculares e amostras sanguíneas de de Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HANA e QUIN.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Não foram observadas diferenças a níveis da expressão intramuscular de PPAR-α, PPAR-δ, PCG1-α1 ou KAT1-3; - Níveis basais de 3-HK eram normais; após a intervenção, os níveis aumentaram significativamente apenas no grupo controlo, assim como o rácio KYN/3-HK; - Não foram observados efeitos nos níveis plasmático de AX ou 3-HANA; já o AA aumentou significativamente durante o exercício; os níveis de QUIN aumentaram apenas no grupo controlo; - Nas 4 biópsias musculares realizadas durante o exercício, não se observaram diferenças nos níveis de KYN; os níveis de KYNA e QUIN tenderam a aumentar após 60 minutos, sem diferença no rácio QUIN/KYNA.
<p><i>Physical exercise prevents mice from L-Kynurenine-induced depression-like behaviour</i> (2020) (67)</p>	<p>80 ratos selvagens C57BL/6J Narl</p>	<p>Injeção de KYN no grupo de intervenção e de SF no grupo controlo; testes comportamentais; um grupo sujeito a exercício em roda de corrido e outro não; medidos os níveis musculares de KAT3 e séricos de KYN.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Injeção de KYN nos ratos-controlo aumentou os comportamentos tipo depressivos, enquanto os ratos com acesso à roda se mostraram imunes a tal indução; - Parece que os ratos exercitados eliminaram mais rapidamente os níveis séricos de KYN injetada, do que o grupo controlo; - O grupo exercitado mostrou aumento significativo na expressão muscular de KAT3.

7. Discussão:

A sùmula da literatura consultada serà discutida em três tópicos sequenciais:

1. O papel da VQ no desenvolvimento de depressão;
2. Mecanismos antidepressivos do exercício físico em geral;
3. O papel do EF na depressão, mediante a mediação da VQ.

7.1 O papel da VQ no desenvolvimento de depressão:

A neuroinflamação tornou-se um fator etiológico de debate atraente associado à depressão. Não só fornece uma potencial conexão entre o stress e a depressão, como também implica uma forma da fisiologia periférica influenciar o estado mental em humanos. Essa conexão foi denotada quando estudos indicaram que a administração de IFN-alfa (como nos tratamentos imunológicos do cancro, por exemplo) podiam induzir sintomas tipo depressivos em pacientes adultos saudáveis.(67) São vários os estudos que evidenciam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos com PDM, assim como evidenciam o papel de um mecanismo relacionado com a Indolamina-2,3-Dioxigenase (IDO).(1) Estudos em cérebros de indivíduos deprimidos que realizaram tentativas de suicídio também encontram aumento da atividade da microglia e dos macrófagos em regiões cerebrais relacionadas com o humor, o que sugere uma reatividade do sistema imunitário cerebral relacionada com sintomas de PDM. Pacientes suicidas com PDM tinham níveis cerebrais anormalmente elevados de ácido quinolínico (QUIN).(67) Mais ainda, os níveis plasmáticos de quinurenina (KYN) correlacionam-se diretamente com a expressão génica no hipocampo de marcadores pró-inflamatórios MCP-1, TNF- α e IL-1 β ; estes níveis também se correlacionam inversamente com alterações sinápticas.(1) A modulação da transmissão do glutamato e da plasticidade por vias neuroinflamatórias induzidas por stress, podem constituir o link entre a depressão e o stress crónico. Em particular, a VQ de degradação do triptofano (Trp) é ativada pelo stress (por hormonas do stress, como o cortisol), assim como diretamente por mediadores inflamatórios (como o IFN- γ), ao induzirem a expressão das enzimas responsáveis pela síntese de KYN.(51,70)

O estudo inovador de Agudelo et al. demonstrou que ratos selvagens submetidos a um modelo de stress crónico ligeiro desenvolveram comportamentos tipo depressivos. O stress ativa a VQ, induzindo a IDO nos monócitos, a Triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) nos hepatócitos e ainda a Quinurenina 3-monoxigenase (KMO), com aumento proporcional e, por vezes, excessivo da KYN em circulação. Esta, atravessando a BHE, no cérebro é convertida em metabolitos neuroativos que promovem o stress celular e alteração da neurotransmissão glutamatérgica, influenciando a neurotrofia e o comportamento. Verificaram que o mesmo ocorreria para a administração exógena de KYN.(51,70,71)

Perante um desafio imunológico típico, o corpo responde com uma elevação de citocinas pró-inflamatórias periféricas. Certas citocinas, como o IFN- γ , supra-regulam a atividade da IDO, causando elevação da degradação do Trp e aumento da produção de quinureninas.(1) Como vários parasitas, vírus e bactérias precisam de Trp para se propagarem pelo organismo, esta é uma resposta adaptativa aguda para reduzir a disponibilidade do Trp e limitar a propagação do patógeno. Numa resposta saudável, após a elevação das citocinas pró-inflamatórias, segue-se uma elevação de citocinas anti-inflamatórias, restabelecendo o equilíbrio entre mediadores inflamatórios.(53)

No entanto, perante um estado de inflamação crónica, perpetua-se um estado de elevação das citocinas pró-inflamatórias. Derivado deste, há uma supra-regulação da IDO, com um potencial *shift* duradouro na VQ, que pode levar a reduções dramáticas na disponibilidade periférica de Trp, assim como a um excedente de quinureninas periféricas. Este excedente de quinureninas pode resultar em níveis aumentados de KYN, 3-Hidroxiquinurenina (3-HK) e QUIN no cérebro, pois atravessam a BHE.(1)

Como vimos, o 3-HK induz dano oxidativo no cérebro, através da produção de ROS, após interação com a enzima xantina oxidase; pode ainda ser metabolizado em QUIN, que sendo um agonista potente dos recetores NMDA, altamente concentrados no hipocampo, assumem papel importante na plasticidade sináptica; QUIN em elevadas concentrações leva a um aumento do influxo de iões cálcio e correspondente dano neuronal, podendo contribuir para atrofia do hipocampo e sobreativação do eixo HPA, o que também é comumente reportado em doentes com PDM; também pode levar à produção de radicais livres, acentuando o stress oxidativo iniciado pelo 3-HK; portanto, ambos os metabolitos podem contribuir para a neurodegeneração associada à depressão. Concentrações elevadas de quinureninas como a KYN, 3-HK e QUIN também mostraram suprimir a proliferação de células T e inibir a produção de citocinas TH1, o que pode explicar parcialmente o impacto que o metabolismo do Trp tem na imunidade sob condições patológicas.(1)

Normalmente, o hipocampo atenua o eixo HPA através de um mecanismo de feedback negativo induzido por glicocorticoides. Se os recetores NMDA estiverem sobre-estimulados, pode ocorrer atrofia do hipocampo com perda dos recetores de glicocorticoides, o que pode resultar em perda do feedback negativo do hipocampo e sobreatividade do eixo HPA. Tanto níveis elevados de QUIN como de cortisol são frequentemente reportados em doentes com depressão.(1)

Também é possível que a neurotoxicidade resulte da falha em metabolizar adequadamente QUIN quando se forma. Nos neurónios humanos, o QPRT (*quinolinate phosphoribosyltransferase*) – enzima que metaboliza o QUIN em NAD⁺, satura na presença de altas concentrações extracelulares de QUIN; isto assemelha-se ao limiar acima do qual o QUIN mostrou ser neurotóxico. Quando o QUIN é produzido mais rapidamente

que a sua conversão em NAD⁺, acumula-se em concentrações tóxicas, e por isso aumentar a expressão ou a atividade do QPRT pode ter benefícios terapêuticos no contexto de doenças inflamatórias.(48)

A disfunção mitocondrial também foi implicada em várias perturbações psiquiátricas. Quando a bioenergética celular está comprometida, a atividade da KMO provavelmente aumenta para compensar este déficit ao produzir mais NAD⁺ a partir da QUIN, processo este que se pode tornar contraprodutivo durante respostas inflamatórias. As células imunes inflamatórias desviam o metabolismo da fosforilação oxidativa dependente de NAD para a glicólise e produção de ácido láctico de forma a gerar energia mais rapidamente, incluindo em microambientes teciduais hipóxicos associados a infeções; teoricamente isto pode resultar em mais acumulação de QUIN.(48)

O KYNA é um antagonista dos recetores NMDA; o QUIN é um agonista dos recetores NMDA com potência semelhante ao glutamato, que fica mais tempo na fenda sináptica devido ao *reuptake* menos eficiente, tendo efeitos excitotóxicos mais fortes. Por isso, concentrações altas o suficiente de QUIN podem contribuir para excitotoxicidade, apesar deste e do KYNA mais provavelmente alterarem a neuroplasticidade pela sua ação nos recetores NMDA.(48) Sugestão de que pode haver um déficit de ACSM descarboxilase no contexto do comportamento suicidário. A enzima ACMS que pode ser degradada espontaneamente em QUIN ou dar AP pela ACMSD. De uma forma mais geral, pode estar subjacente uma sinalização aberrante do glutamato mediada por QUIN, motivada por atividade enzimática alterada em vários pontos diferentes da VQ.(48)

Apenas uma pequena proporção do Trp não utilizado na síntese proteica é usado para a síntese de serotonina-melatonina; no entanto, se a maioria do Trp disponível for desviado para a produção de KYN através da VQ, haverá menos Trp disponível para a produção de serotonina, mecanismo aceite como parte da fisiopatologia da depressão.(72) Salienta a importância de manter níveis periféricos apropriados de Trp.(1) Apesar de tudo, nos estudos não se observou redução dos níveis de Trp, serotonina ou do seu metabolito 5-HIAA sob nenhuma condições.(51)

Estudos demonstraram que a administração concomitante de anti-inflamatórios juntamente com antidepressivos acelera e potencia a resposta terapêutica em pessoas com depressão.(3)

Tendo em conta os mecanismos sugeridos anteriormente, apesar de a acumulação de KYN no SNC ser consistentemente associada com neuroinflamação e *outcomes* negativos, o mecanismo de ação preciso ainda não é claro. Na verdade, a ativação dos recetores aril hidrocarboneto (AhR) dos astrócitos, para os quais a KYN é agonista, tem-se mostrado anti-inflamatória no contexto da esclerose múltipla. Até hoje, a toxicidade associada à VQ é principalmente compreendida como o equilíbrio entre as ações

excitotóxicas da QUIN e o efeito neuroprotetor do KYNA como antagonista NMDAR e dos recetores alfa7-nAChR.(73)

7.2 Mecanismos antidepressivos do EF em geral:

A maioria das estratégias terapêuticas utilizadas na depressão utilizam fármacos que se associam a elevados efeitos adversos secundários e a alívio apenas temporário dos sintomas, para além de serem ineficazes em 30% dos pacientes, nos quais é tipicamente identificado um estado inflamatório elevado. Dentro dos que respondem ao tratamento, 20 a 80% recaem e experienciam um episódio depressivo dentro de 1 a 5 anos após o tratamento inicial.(1) No entanto, sob episódios inflamatórios extremos ou recorrentes, a disfunção do hipocampo e do eixo HPA, resultante do desequilíbrio da VQ, pode ser demasiado severa para ser unicamente resolvida pelos ISRS. Assim, parece haver a necessidade de adicionar intervenções anti-inflamatórias no tratamento da depressão.(73) Neste contexto, simples alterações de estilo de vida, como alteração da dieta e prática regular de exercício físico, podem providenciar opções terapêuticas seguras, sustentáveis e universalmente aplicáveis. Apesar de não fornecerem efeitos imediatos, a longo prazo apresentam-se como soluções mais permanentes, reduzindo ainda os efeitos associados a uma dependência acentuada das opções farmacológicas.(48)

No entanto, ainda não são claros quais os componentes de um programa de exercício que são terapêuticos, como o condicionamento do músculo esquelético e respetiva libertação de mioquinas, efeitos cardiovasculares ou até influências psicossociais.(51)

O EF pode promover alterações moleculares que revertem um estado crónico pró-inflamatório num estado anti-inflamatório, tanto do SNC como na periferia.(48)

Face à indubitável natureza inflamatória subjacente à depressão, o exercício moderado regular mostrou reduzir a inflamação crónica de baixo grau, protegendo contra várias doenças associadas, e são vários os estudos que demonstram a diminuição de mediadores inflamatórios em indivíduos treinados. Embora os mecanismos subjacentes sejam desconhecidos, sugere-se que a resposta imunológica induzida pelo exercício seja diferente da resposta típica desencadeada por uma infeção; na resposta imunológica aguda induzida pelo exercício, não ocorre a elevação inicial de citocinas pró-inflamatórias que ocorre numa infeção; ao invés, ocorre uma elevação de IL-6, que pode ter tanto propriedades pró como anti-inflamatórias. Neste caso, o pico de IL-6 é seguido por um aumento de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, e inibição da produção de TNF- α , promovendo um ambiente anti-inflamatório. O exercício também pode inibir mediadores pró-inflamatórios através de vias independentes do IL-6, via estimulação de hormonas, como a epinefrina, tal como demonstrado em estudos com ratos mutados.(1) Estes surtos agudos inflamatórios do EF estimulam o metabolismo do Trp com aumento das

concentrações séricas de KYN. O exercício também provoca elevação aguda dos glicocorticoides, que se sugere induzirem a TDO₂, contribuindo adicionalmente para o metabolismo do Trp.

No entanto, para além da resposta imunológica aguda, a longo prazo as adaptações metabólicas e cardiovasculares do treino associam-se a redução crónica dos mediadores inflamatórios, que provavelmente se sobrepõem aos efeitos inflamatórios agudos, resultando num *shift* crónico em direção a um estado anti-inflamatório. Estudos sugerem que tal se deva provavelmente à perda de tecido adiposo, fonte de mediadores adipoquinas pró-inflamatórias, para além de redução dos processos ateroscleróticos, reduzindo também a inflamação vascular.(1)

O facto de o exercício ser percebido pelo cérebro sugere que fatores periféricos induzidos pelo músculo permitem um *crossstalk* entre o músculo e a função cerebral. Esta comunicação músculo-cérebro pode ocorrer de forma direta, mediada por mioquinas e metabolitos libertados pelo músculo, mas também de forma indireta através do tecido adiposo e do fígado (através da secreção de adipoquinas e hepatoquinas, que podem atravessar a BHE). Todos estes fatores estão implicados na mediação do impacto benéfico do exercício na neurogénese, função cognitiva, apetite e metabolismo, apoiando a existência de uma ansa endócrina músculo-cerebral.(49)

7.3 O papel do EF na depressão, mediante a mediação da VQ:

O EF tem emergido como alternativa terapêutica em doentes com depressão.(74) No entanto, os mecanismos subjacentes aos seus efeitos benéficos permanecem amplamente desconhecidos. Embora a investigação primordial se tenha focado nas alterações nos níveis de neurotransmissores, neurogénese, fatores de crescimento e fluxo sanguíneo, tem havido crescente foco sobre os fatores periféricos que podem afetar a função cerebral durante o EF.(51)

Têm sido identificados genes das fibras musculares contráteis que podem ser ativados pelo exercício, para além de também poderem ser ativados por substâncias farmacológicas e sobreexpressão de fatores de transcrição selecionados.(51)

Um dos exemplos é o PGC1- α 1, que no estudo por Agudelo et al. foi sugerido estar envolvido num mecanismo pelo qual este coativador transcricional do músculo esquelético, induzido pelo treino de exercício, altera o metabolismo da KYN e protege da depressão induzida por stress.

Para verificar que o mecanismo PGC-1 α -KAT-KYN faz parte da resposta fisiológica ao treino de exercício, foram analisados ratos após 8 semanas de corrida.(51) Demonstraram que o PGC-1 α 1, através do PPAR- α/δ , leva ao aumento da expressão das enzimas KAT no músculo esquelético (1,3 e 4), que metabolizam a KYN em KYNA.

Observou-se diminuição da expressão de TDO1 e KMO e aumento dos níveis plasmáticos de KYNA. Os níveis plasmáticos de KYNA correlacionam-se diretamente com a expressão génica das KAT no músculo esquelético dos ratos.(51) Sugere-se então que este ácido, não sendo capaz de atravessar a BHE, reduz a exposição cerebral à KYN, promovendo resiliência ao stress. Assim, o músculo exercitado adquire um papel destoxicante em condições de stress.(51,70,71)

De forma a avaliar a existência de uma conexão causal entre o PGC-1 α muscular e a depressão, Agudelo et al. utilizou ratos mutados que sobreexpressavam PGC-1 α , mimetizando o exercício, e estes mostraram-se resistentes ao desenvolvimento do comportamento tipo depressivo em resposta ao stress crónico ligeiro e à administração exógena de KYN; nestes os níveis de IDO, TDO e KMO permaneceram inalterados, aumentando os níveis de KAT (1, 3 e 4) em resposta ao stress; tinham ainda elevados níveis plasmáticos de KYNA, com níveis de 3-HK e QUIN inalterados.

Para determinar se o PGC-1 α é suficiente e necessário para a conversão muscular esquelética de KYN em KYNA, foi realizada a mesma experiência, mas com ratos mutados para défice de PGC-1 α . Estes mostraram sinais tipo depressivos de base, em repouso, que agravaram com a exposição ao stress e à administração exógena de KYN, com alterações na expressão génica, níveis reduzidos de expressão de KAT e aumento dos níveis plasmáticos de KYN superiores aos dos ratos controlo.

Não se pode excluir que o efeito das injeções de KYN nos resultados dos testes não se deva a *sickness behaviour*, em vez de anedonia em si.(51)

Denotar que os níveis basais de KYN dos ratos exercitados não eram menores do que os dos ratos controlo não exercitados, o que demonstra que o exercício não reduz ativamente a KYN no plasma dos ratos em condições basais.(67)

Os resultados sugerem que os ratos mutados para sobreexpressar PGC-1 α estão mais bem equipados para metabolizar a KYN circulante produzida em resposta ao stress.(51) Quando falham em remover o excesso de KYN plasmática, grande quantidade seria transportada para o cérebro e convertida em 3-HK e QUIN, podendo induzir comportamento tipo depressivo.(67)

Poder-se-ia colocar em dúvida se a redução dos níveis plasmáticos de KYN se deve simplesmente à circulação sanguínea acelerada durante o exercício físico, uma vez que as KAT também são expressas no rim e no fígado. No entanto, o estudo não permitiu que os ratos exercitassem entre a injeção de KYN e os testes comportamentais, removendo o fator de aumento da frequência cardíaca e do fluxo sanguíneo durante o exercício, o que sugere que diferenças na circulação não são a principal causa da imunidade destes animais ao comportamento tipo depressivo induzido pela KYN.(67)

Os estudos sugerem ainda que a parceria PGC-1 α -PPAR- α/δ é necessária para obter os efeitos completos na expressão génica de KAT no músculo esquelético com autonomia celular.(51)

Demonstrou-se que a sobreexpressão de PGC-1 α não confere uma proteção geral contra o stress e inflamação, uma vez que os ratos mutados tiveram perda de peso, aumento de marcadores inflamatórios no músculo esquelético e aumento dos níveis de CRH, comparativamente a ratos mutados não sujeitos a stress.(51)

Tal como Agudelo et al. objetivou este papel da expressão do PGC-1 α e do PPAR- α/δ no músculo esquelético de roedores, posteriormente outros estudos confirmaram o mesmo em resposta ao exercício aeróbio em humanos.(2,48,49,51,52,67,74)

No entanto, os estudos continuam a ter resultados não consistentes, sendo que uns conseguiram demonstrar o aumento da expressão génica de KAT e aumento dos níveis plasmáticos de KYNA induzido pelo exercício, assim como a não alteração/redução dos níveis de 3-HK e QUIN, enquanto outros não o conseguiram demonstrar. Muitos estudos também não demonstram variações dos níveis plasmáticos de KYN nem de Trp, nem antes nem após o exercício, não mostrando uma correlação entre alterações na expressão génica de fatores transcricionais no músculo esquelético com as alterações dos níveis plasmáticos das quinureninas.(2,48,52,75,76)

Para além disso, parece ainda que estes efeitos de ativação da VQ em resposta ao exercício podem ser transitórios, e muitos estudos só avaliavam a expressão génica no músculo esquelético muito tempo após a última sessão de treino.(52,75) No entanto, uma vez que no estudo de Millischer V. et al. não se observaram alterações nas concentrações de KYN ou KYNA após 1 semana, podemos concluir que a AF não leva a efeitos duradouros nos níveis periféricos de KYN e KYNA.(52)

O KYNA no plasma é rapidamente excretado pelos rins após o EF, sendo que as maiores elevações plasmáticas seriam provavelmente aparentes perto do fim ou imediatamente após o exercício.(75) Assim, é esta elevação transitória e repetida dos níveis plasmáticos de KYNA, a cada surto de exercício, que será responsável pelo efeito antidepressivo do exercício em humanos, no que respeita à interferência da VQ.(77)

Embora nos estudos com ratos, um nível moderado de AF aeróbia seja suficiente para aumentar a expressão de KAT no músculo e correspondente nível sérico de KYNA, estudos em humanos parecem requerer AF mais intensa e extensiva.(52,67)

Um estudo reportou o aumento dos níveis plasmáticos de KYNA em 25 pessoas saudáveis que correram a maratona. Outro estudo não encontrou diferença nos níveis plasmáticos de KYNA em indivíduos com PDM *versus* controlos saudáveis, após 1 semana de AF moderada diária, apesar dos sintomas depressivos terem melhorado durante a intervenção. Noutro estudo, avaliaram os efeitos de AF intensa nos níveis de KYNA e do PGC-1 α 1 muscular em

indivíduos saudáveis. O exercício de endurance (150 km de ciclismo) aumentou a expressão de PGC-1 α e de KAT nos músculos e levou ao aumento da KYNA no sangue periférico, o que foi observado 1h após o exercício. Efeitos semelhantes para a KYNA foram observados noutro grupo de sujeitos que realizaram a meia-maratona. No entanto, não foram encontrados efeitos noutros grupos a realizarem atividades menos intensas.(52) Já com exercícios excêntricos (saltos), não se objetivou aumento da concentração de KYNA, QUIN ou do rácio QUIN/KYNA.

Assim, os resultados deste estudo sugerem que a potenciação da VQ induzida pelo exercício está interligada ao exercício de endurance com exigência metabólica prolongada e alta, e não a contrações excêntricas intensas.(77)

No entanto, os estudos acabam por ter muitas limitações protocolares, nomeadamente na diversidade do desenho de estudos, tipos de exercício e duração dos regimes aplicados, que limitam as conclusões aplicadas aos humanos.(48)

Haverá, então, evidência corrente suficiente para apoiar a aplicação de AF no alívio de sintomas depressivos em doentes deprimidos? Estudos reportaram que o exercício aeróbio produz efeitos comparáveis ao tratamento convencional, tanto com antidepressivos como com psicoterapia. Outro demonstrou que a AF aeróbia reduziu significativamente sinais de depressão, com populações com idade superior a 60 anos, tendo os doentes com depressão ligeira a maior resposta.(3)

No entanto, ainda existe reduzida evidência que indique qual a modalidade de AF ótima para este efeito (aeróbia, força, flexibilidade ou combinações). Um estudo tentou determinar quais os parâmetros ótimos para usar AF no tratamento da depressão (frequência, intensidade, duração e tipo). Foi encontrada evidência de que AF aeróbia de intensidade moderada, 3 vezes por semana, com duração mínima de 9 semanas. Uma vez que pode ser mais difícil para pessoas com depressão com inflamação beneficiarem dos antidepressivos convencionais, parece provável que a associação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas que reduzam a inflamação possam potenciar a resposta terapêutica nestes doentes.(3)

E o que podemos esperar da combinação de antidepressivos com a AF? Um estudo demonstrou que o EF aeróbio é efetivo como adjuvante ao tratamento farmacológico. A resposta ao tratamento foi mais frequente em pacientes que faziam a combinação das duas intervenções. Pessoas com remissão de sintomas no grupo com exercício revelaram taxas significativamente menores de recaída, em relação ao grupo de farmacoterapia. Ainda permanece desconhecido se as reduções da inflamação induzidas pela AF podem alterar o curso de tempo nos doentes com depressão concomitante com altos níveis basais de inflamação.(3)

8. Conclusões e considerações futuras:

Existe elevada resistência ao tratamento *goldstandard* atual da depressão (1), em parte pela escassez de abordagens terapêuticas que cubram os mecanismos fisiopatológicos conhecidos. Para além disso, continua a haver elevada falta de acesso aos cuidados de saúde e estigma social associado. Evidência crescente mostra que o exercício e a atividade física têm efeitos benéficos sobre os sintomas depressivos, comparáveis aos resultados dos próprios tratamentos preconizados (terapia cognitiva comportamental e antidepressivos), efeitos esses independentes da idade e género. Como discutido, as teorias subjacentes aos efeitos benéficos da AF sobre a depressão são múltiplas, desde as bioquímicas, fisiológicas e psicológicas.

Nesta dissertação procurou-se abordar a via específica da quinurenina, que cada vez mais se tem destacado, tanto pela relevância que tem no despoletar de sintomas depressivos ao ser influenciada pelo stress crónico persistente e pela inflamação, como por outro lado pode mediar alívio dos mesmos sintomas depressivos quando, por exemplo, influenciada por mioquinas libertadas pelo músculo ativado pelo exercício. A AF, mesmo em intensidade moderada, aumenta a expressão muscular de PGC-1 α , que por sua vez estimula a produção de enzimas da VQ, as KAT, que desviam o metabolismo da KYN da formação de metabolitos neurotóxicos depressogénicos no cérebro, tendo demonstrado ser um mecanismo importante a considerar tanto em ratos como em humanos.

É, então, enaltecido o potencial benéfico do exercício físico em pessoas com depressão, assim como fornecido um novo mecanismo etiológico concetual subjacente à etiologia da depressão e à sua relação com o exercício. Tanto o exercício aeróbio como o de força parecem trazer benefício, a averiguar futuramente. Comprovada a descida transitória e repetida dos níveis plasmáticos de KYNA após o treino aeróbio de exercício, apoia-se a recomendação deste de modo repetido para obter os benefícios antidepressivos respetivos. Os parâmetros de atividade precisos, suficientes para mitigar sintomas depressivos e inflamação concomitante, precisam de ser determinados. Seriam ideais prescrições de AF que tivessem em conta os níveis de inflamação basais e a resposta ao stress durante a intervenção, com o objetivo de desenvolver formas de o exercício estimular de forma intermitente a resposta imunitária, permitindo que os níveis de mediadores pró-inflamatórias e de hormonas de stress sejam otimizados.

Os níveis de mioquinas em circulação podem ser candidatos para quantificar a componente inflamatória dos sintomas depressivos, com aplicabilidade limitada entre atletas, dado terem um perfil inflamatório otimizado.(76) É essencial considerar outros marcadores biológicos que emergem do exercício físico, como o PGC-1 α ; de igual forma, as quinureninas

poderiam ser úteis como biomarcadores de resposta ao tratamento ou de monitorização terapêutica.

No entanto, apesar do exercício poder ser um tratamento complementar efetivo, poderá não conseguir substituir por completo a farmacoterapia.(67) A combinação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas, incluindo o EF, mostraram reduzir a inflamação e potenciar o efeito terapêutico.

Ter em consideração que a maioria dos doentes com PDM experienciam perda de interesse e menor aptidão cardiorrespiratória, o que os impede de participar em atividades físicas vigorosas.(48,67) Uma vez que nos estudos com ratos a AF moderada é suficiente para potenciar os benefícios do sistema KYN-PGC-1 α -PPAR- α/δ -KAT-KYNA, é premente traduzir estes estudos em humanos e esclarecer a possibilidade de conseguir ganhos semelhantes em exercício moderado em humanos.

Se se conseguir estender o trabalho realizado com roedores a humanos, poder-se-iam desenvolver métodos que permitissem manipular experimentalmente a atividade da VQ com especificidade suficiente para concluir relações causais.

Uma vez que a desregulação da VQ pode enfraquecer a capacidade de neuroplasticidade, as quinureninas também poderiam ser potenciais biomarcadores de prognóstico para outras perturbações do humor.(78)

Estes fatores poderiam ser usados como marcadores para monitorizar a quantidade, intensidade e modo de exercício requerido, de forma a prescrever o exercício como potenciador de saúde neurológica e mental.(49)

A atividade física apresenta-se como estratégia terapêutica aliciante, não estigmatizante, com baixo custo, baixo risco e fácil implementação, podendo reduzir a gravidade dos sintomas depressivos em todos os grupos etários.(3) São, no entanto, necessários estudos adicionais que ultrapassem os sintomas nucleares da depressão e comorbilidades associadas, permitindo prescrever AF de forma personalizada e otimizar a adesão à mesma.

9. Bibliografia:

1. Allison DJ, Ditor DS. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: A therapeutic target. *J Neuroinflammation*. 2014;11(1):1–12.
2. Notarangelo FM, Pocivavsek A, Schwarcz R. Exercise Your Kynurenines to Fight Depression. *Trends Neurosci*. 2018;41(8):491–3.
3. Phillips C, Fahimi A. Immune and Neuroprotective Effects of Physical Activity on the Brain in Depression. *Front Neurosci*. 2018;12(July):1–22.
4. Gusmão R. Depressão: detecção , diagnóstico e tratamento. 2005;582.
5. Braz Saraiva C, Cerejeira J. *Psiquiatria Fundamental*. 1st ed. Lidel; 2014. 205–221 p.
6. Association AP. *DSM-5 - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais*. 5, editor. 2014.
7. Saúde OM de. *CID-10 - Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10*.
8. Paraventi F, Chaves AC. *Manual de Psiquiatria Clínica*. 1st ed. Roca; 2016.
9. Carvalho Á. Depressão e outras perturbações mentais comuns: Enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. *Direção-Geral da Saúde [Internet]*. 2018;3–15. Available from: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx>
10. Saúde DG de. *Portugal Saúde Mental em Números - 2015 [Internet]*. Available from: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-saude-mental-em-numeros-2015-pdf.aspx>
11. Murri MB, Folesani F, Zerbinati L, Nanni MG, Ounalli H, Caruso R, et al. Physical activity promotes health and reduces cardiovascular mortality in depressed populations: A literature overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):1–18.
12. Instituto Nacional de Estatística P. *Inquérito Nacional de Saúde 2014 [Internet]*. 2016. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=263714091&PUBLICACOESmodo=2

13. Mental SP de S. Perturbação Mental em Números [Internet]. Available from: <https://www.sppsm.org/informemente/guia-essencial-para-jornalistas/perturbacao-mental-em-numeros/>
14. NMS - Nova Medical School F de CM. Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental [Internet]. 2013. Available from: http://www.fcm.unl.pt/main/alldoc/galeria_imagens/Relatorio_Estudo_Saude-Mental_2.pdf
15. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: Results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1234–46.
16. Hasche LK, Morrow-Howell N, Proctor EK. Quality of life outcomes for depressed and nondepressed older adults in community long-term care. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(6):544–53.
17. Conselho Nacional da Saúde. Sem mais tempo a perder - Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década. *Cons Nac Saúde*. 2019;130.
18. Retention J, Loss P, Employees A, Depression W. and Productivity Loss Among Employees With Depression. *Psychiatr Serv*. 2004;55(12):1–8.
19. Athira KV, Bandopadhyay S, Samudrala PK, Naidu VGM, Lahkar M, Chakravarty S. An Overview of the Heterogeneity of Major Depressive Disorder: Current Knowledge and Future Prospective. *Curr Neuropharmacol*. 2019;18(3):168–87.
20. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3).
21. Connolly KR, Thase ME. Emerging drugs for major depressive disorder. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012;17(1):105–6.
22. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:221–34.
23. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res* [Internet]. 2018;341:79–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>

24. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward Constructing an Endophenotype Strategy for Bipolar Disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;60(2):93–105.
25. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(10):1765–81.
26. Hasler G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010;9(3):155–61.
27. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin, et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(2):185–93.
28. World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world [Internet]. World. 2018. 1–104 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf>
29. Europeia C. Orientações da União Europeia para a Atividade Física. 2007; Available from: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.dgs.pt%2Fficheiros-de-upload-2013%2Fpnpaf-idp-orientacoes-europaf-jan2009-pdf.aspx&cflen=1038208](https://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.dgs.pt%2Fficheiros-de-upload-2013%2Fpnpaf-idp-orientacoes-europaf-jan2009-pdf.aspx&cflen=1038208)
30. World Health Organization. Physical Activity and Sedentary Behaviour [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>
31. Physical Activity Guidelines for Americans. US Dep Heal Hum Serv [Internet]. 2018; Available from: <https://healthysd.gov/physical-activity-guidelines-for-americans-2nd-edition/>
32. Saúde D-G de. Programa Nacional Para a Promoção da Atividade Física 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.dgs.pt/pns-e-programas/programas-de-saude-prioritarios/atividade-fisica.aspx>
33. DGS. A actividade física e o desporto: um meio para melhorar a saúde e o bem-estar. Ministério da Saúde [Internet]. 2007;1–7. Available from: <file:///D:/Atividade Fisica e o desporto.pdf>
<http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/FDB7388A-435E-4F65-BC1A-BAC31B74EFD7/0/i009085.pdf>
34. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(3):104–11.

35. Rot M aan het, Collins KA, Fitterling HL. Physical Exercise and Depression. Mt Sinai J Med. 2009;76:204–14.
36. Crone D, Smith A, Gough B. The Physical Activity and Mental Health Relationship – A Contemporary Perspective From Qualitative Research. Acta Univ Palacki Olomuc [Internet]. 2006;36(3):29–35. Available from: https://gymnica.upol.cz/artkey/gym-200603-0004_The_physical_activity_and_mental_health_relationship-a_contemporary_perspective_from_qualitative_research.php
37. Schoenfeld TJ, Swanson C. A Runner’s High for New Neurons? Potential Role for Endorphins in Exercise Effects on Adult Neurogenesis. Biomolecules. 2021;11(8).
38. Zhang S, Xiang K, Li S, Pan HF. Physical activity and depression in older adults: the knowns and unknowns. Psychiatry Res [Internet]. 2021;297(June 2020):113738. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113738>
39. Forteza F, Giorgini G, Raymond F. Neurobiological Processes Induced by Aerobic Exercise through the Endocannabinoidome. Cells. 2021;10(4):1–19.
40. Bertani DE, Maria A, Novellis P De, Farina R, Latella E, Meloni M, et al. “ Shedding Light on Light ”: A Review on the Effects on Mental Health of Exposure to Optical Radiation. 2021;
41. Gladwell VF, Brown DK, Wood C, Sandercock GR, Barton JL. The great outdoors : how a green exercise environment can benefit all. 2013;2(1):1.
42. Fannon CR. A Study of Exercise Environment and its Effect on Changes in Mood: Indoors vs Outdoors. 2015;
43. Miller KJ, Mesagno C, McLaren S, Grace F, Yates M, Murphy BA, et al. Exercise , Mood , Self-Efficacy , and Social Support as Predictors of Depressive Symptoms in Older Adults : Direct and Interaction Effects. 2019;10(September):1–11.
44. Xiao J. Physical Exercise for Human Health. Springer, editor. 2020.
45. Iizuka K, Machida T, Hirafuji M. Skeletal muscle is an endocrine organ. J Pharmacol Sci [Internet]. 2014;125(2):125–31. Available from: <https://doi.org/10.1254/jphs.14R02CP>
46. Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. Skeletal muscle: An endocrine organ. Clin Cases Miner Bone Metab. 2013;10(1):11–4.

47. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: The role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(11):1–22.
48. Ignácio ZM, da Silva RS, Plissari ME, Quevedo J, Réus GZ. Physical Exercise and Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. *Mol Neurobiol*. 2019;56(12):8323–35.
49. Pedersen BK. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(7):383–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
50. Delezie J, Handschin C. Endocrine crosstalk between Skeletal muscle and the brain. *Front Neurol*. 2018;9(AUG).
51. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal muscle PGC-1 α modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*. 2014;159(1):33–45.
52. Millischer V, Erhardt S, Ekblom Ö, Forsell Y, Lavebratt C. Twelve-week physical exercise does not have a long-lasting effect on kynurenines in plasma of depressed patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:967–72.
53. Amaral M, Outeiro TF, Scrutton NS, Giorgini F. The causative role and therapeutic potential of the kynurenine pathway in neurodegenerative disease. *J Mol Med*. 2013;91(6):705–13.
54. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapy? *Expert Rev Neurother*. 2015;15(7):719–21.
55. Joisten N, Kummerhoff F, Koliymitra C, Schenk A, Walzik D, Hardt L, 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. *Exerc Immunol Rev*. 2020;26(16):24–42.
56. Santamaria A, La Cruz V, Konigsberg M. Kynurenine Pathway and Disease: An Overview. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2008;6(6):398–410.
57. Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: Disease and healthy states. *Int J Tryptophan Res*. 2009;2(1):1–19.
58. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan’s metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science (80-)*. 2017;357(6349).

59. Badawy AAB. Modulation of Tryptophan and Serotonin Metabolism as a Biochemical Basis of the Behavioral Effects of Use and Withdrawal of Androgenic-Anabolic Steroids and Other Image- and Performance-Enhancing Agents. *Int J Tryptophan Res.* 2018;11.
60. Majewski M, Kozłowska A, Thoene M, Lepiarczyk E, Grzegorzewski WJ. Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and disease. *J Physiol Pharmacol.* 2016;67(1):3–20.
61. Tanaka M, Tóth F, Polyák H, Szabó Á, Mándi Y, Vécsei L. Immune Influencers in Action: Metabolites and Enzymes of the Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway. *Biomedicines.* 2021;9(7):734.
62. Mithaiwala MN, Santana-Coelho D, Porter GA, O'Connor JC. Neuroinflammation and the Kynurenine Pathway in CNS Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells.* 2021;10(6):1–42.
63. Fujigaki H, Yamamoto Y, Saito K. L-Tryptophan-kynurenine pathway enzymes are therapeutic target for neuropsychiatric diseases: Focus on cell type differences. *Neuropharmacology* [Internet]. 2017;112:264–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.011>
64. Groth B, Venkatakrisnan P, Lin SJ. NAD⁺ Metabolism, Metabolic Stress, and Infection. *Front Mol Biosci.* 2021;8(May):1–18.
65. Fang C, Hayashi S, Du X, Cai X, Deng B, Zheng H, et al. Caffeine protects against stress-induced murine depression through activation of PPAR γ C1 α -mediated restoration of the kynurenine pathway in the skeletal muscle. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86659-4>
66. Liu W, Sheng H, Xu Y, Liu Y, Lu J, Ni X. Swimming exercise ameliorates depression-like behavior in chronically stressed rats: Relevant to proinflammatory cytokines and IDO activation. *Behav Brain Res* [Internet]. 2013;242(1):110–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.041>
67. Su CH, Chuang HC, Hong CJ. Physical exercise prevents mice from L-Kynurenine-induced depression-like behavior. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2020;48(December 2019):101894. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101894>

68. Hennings A, Schwarz MJ, Riemer S, Stapf TM, Selberdinger VB, Rief W. Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization - Results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA. *Psychiatry Res* [Internet]. 2013;210(3):925–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.018>
69. Herrstedt A, Bay ML, Simonsen C, Sundberg A, Egeland C, Thorsen-Streit S, et al. Exercise-mediated improvement of depression in patients with gastro-esophageal junction cancer is linked to kynurenine metabolism. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2019;58(5):579–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1558371>
70. Harkin A. Muscling In on Depression. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2333–4.
71. Harrington M. Strong muscles, strong mind. *Lab Anim (NY)* [Internet]. 2014;43(11):386. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/labanim.658>
72. Tanaka M, Bohár Z, Martos D, Telegdy G, Vécsei L. Antidepressant-like effects of kynurenic acid in a modified forced swim test. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2020;72(2):449–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00067-5>
73. Valente-Silva P, Ruas JL. Tryptophan-kynurenine metabolites in exercise and mental health. *Res Perspect Endocr Interact*. 2017;(9783319727899):83–91.
74. Falabrègue M, Boschac AC, Jouffroy R, Derquennes M, Djemai H, Sanquer S, et al. Lack of Skeletal Muscle Serotonin Impairs Physical Performance. *Int J Tryptophan Res*. 2021;14.
75. Allison DJ, Nederveen JP, Snijders T, Bell KE, Kumbhare D, Phillips SM, et al. Exercise training impacts skeletal muscle gene expression related to the kynurenine pathway. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2019;316(3):C444–8.
76. Mucher P, Batmyagmar D, Perkmann T, Repl M, Radakovics A, Ponocny-Seliger E, et al. Basal myokine levels are associated with quality of life and depressed mood in older adults. *Psychophysiology*. 2021;58(5):1–14.
77. Schlittler M, Goiny M, Agudelo LZ, Venckunas T, Brazaitis M, Skurvydas A, et al. Endurance exercise increases skeletal muscle kynurenine aminotransferases and plasma kynurenic acid in humans. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2016;310(10):C836–40.
78. Savitz J. The Kynurenine Pathway: A Finger in Every Pie. *Physiol Behav*. 2020;25(1):131–47.

10. Apêndice:

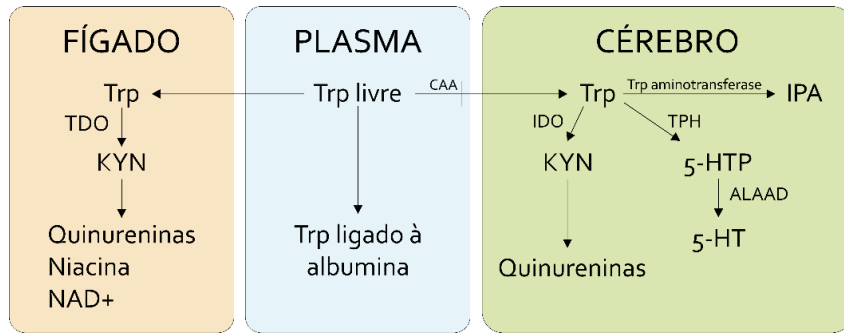


Figura 1 - Disposição do triptofano entre o fígado e o cérebro; CAA aminoácidos em competição; IPA ácido indolepirúvico; TPH triptofano hidroxilase.(59)

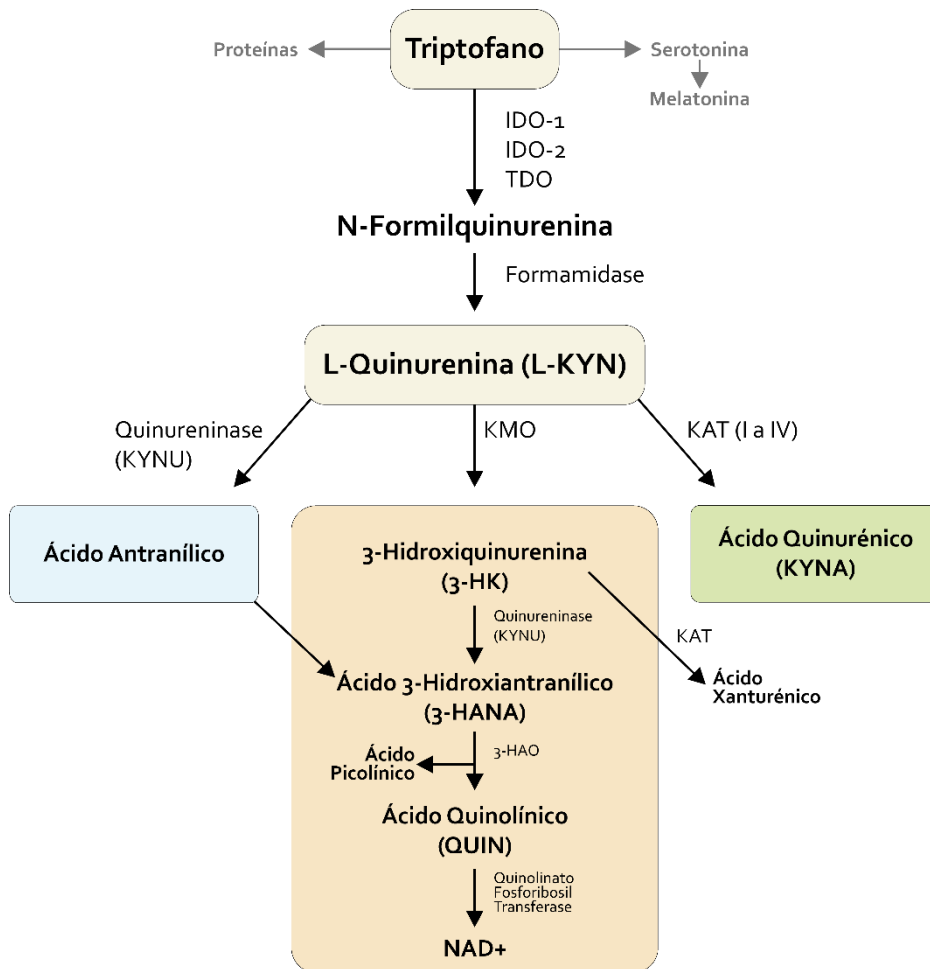


Figura 2 - Esquema de Via da Quinurenina.

