

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA VIA DA QUINURENINA QUANTO À MODULAÇÃO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE ON THE KYNURENINE PATHWAY IN REGARD TO MODULATION OF DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW

Jocsã David Gomes Santos, Pedro Guilherme Barata Machado Barros, Pedro Henrique Bastos Teles Correia, Antonione Santos Bezerra Pinto

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba jocsadavid.jd@gmail.com

RESUMO

A depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo, e é agora a principal causa de incapacidade global. Assim, apesar da disponibilidade de tratamentos psicológicos e farmacológicos eficazes, faz-se necessário entender a influência do exercício físico como tratamento adjuvante para o transtorno depressivo. Realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos do exercício físico na via da quinurenina na modulação da depressão. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada por meio de buscas em diversas bases de dados, incluindo BVS, Cochrane Library, Cochrane Central, Scielo, Medline, PubMed e Psyinfo. Os descritores selecionados foram "exercise", "kynurenine pathway" e "depression", combinados utilizando os operadores booleanos AND e OR para abranger da busca. O período de seleção dos artigos compreendeu o intervalo de 2019 até 2024. Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para garantir a relevância e qualidade dos estudos selecionados, considerando trabalhos nos idiomas português, inglês e espanhol. O exercício físico influencia os diferentes estágios da via metabólica da quinurenina, modulando a produção de metabólitos neuroativos e neuroprotetores. O exercício promove alterações na atividade das enzimas responsáveis pela conversão do triptofano em quinurenina, influenciando o equilíbrio entre os ramos neuroprotetor e neurotóxico dessa via metabólica. Nesse sentido, os efeitos significativos na regulação do equilíbrio neuroinflamatório promovem uma redução da resposta inflamatória associada à depressão. O exercício físico atua de forma positiva na redução dos sintomas depressivos, proporcionando benefícios significativos no humor, na energia e na motivação dos indivíduos afetados.

PALAVRAS-CHAVE: Treinamento físico, Saúde mental, Processos metabólicos, Triptofano.

ABSTRACT

Depression affects more than 300 million people worldwide, and is now the leading cause of global disability. Thus, despite the availability of effective psychological and pharmacological treatments, it is necessary to understand the influence of

physical exercise as an adjuvant treatment for depressive disorder. To carry out a systematic review on the effects of physical exercise on the kynurenine pathway in modulating depression. This is a systematic review of the literature, carried out through searches in several databases, including VHL, Cochrane Library, Cochrane Central, Scielo, Medline, PubMed and Psyinfo. The selected descriptors were "exercise", "kynurenine pathway" and "depression", combined using the Boolean operators AND OR to cover the search. The article selection period ranged from 2019 to 2024. Inclusion and exclusion criteria were applied to ensure the relevance and quality of the selected studies, considering works in Portuguese, English and Spanish. Physical exercise influences the different stages of the kynurenine metabolic pathway, modulating the production of neuroactive and neuroprotective metabolites. Exercise promotes changes in the activity of enzymes responsible for converting tryptophan into kynurenine, influencing the balance between the neuroprotective and neurotoxic branches of this metabolic pathway. In this sense, the significant effects on the regulation of neuroinflammatory balance promote a reduction in the inflammatory response associated with depression. Physical exercise acts positively in reducing depressive symptoms, providing significant benefits in the mood, energy and motivation of affected individuals.

KEYWORD: Physical Training, Mental Health, Metabolism, Tryptophan.

INTRODUÇÃO

A depressão é um dos transtornos mentais mais comuns, afetando mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades em todo o mundo, e atualmente é considerada a principal causa de incapacidade global¹. Este transtorno grave, de curso episódico, recorrente ou persistente, traz prejuízos funcionais nas esferas psicológicas, comportamentais, sociais, familiares e ocupacionais². Quando não tratado adequadamente, o transtorno depressivo leva à incapacitação do indivíduo acometido. Apesar da disponibilidade de tratamentos psicológicos e farmacológicos eficazes, as taxas de reconhecimento e tratamento da depressão permanecem baixas¹.

O triptofano (TRP) é um aminoácido essencial para síntese proteica, sendo 95% proveniente da dieta, e é convertido em diversas moléculas bioativas, dentre as quais as mais produzidas são, respectivamente: nicotinamida adenina (NAD⁺), serotonina (5-HT) e melatonina (MT). O TRP é metabolizado principalmente através de duas vias metabólicas: a via da quinurenina (KP) e a via da serotonina (5-Hidroxitriptamina, 5HT)³. A via da quinurenina é a principal via de

metabolização de triptofano livre em humanos, a qual cerca de 90-95% do triptofano disponível vai para essa via metabólica⁴. As demais vias, como a via do metoxiindol, que produz 5HT e MT, são metabolizadas em menores escalas a partir do triptofano livre, com uma proporção de cerca de 1-5%⁴.

A quinurenina (KYN) tem dois ramos principais, um ramo neuroprotetor e outro ramo neurotóxico⁶. Sob condições fisiológicas, a KYN é preferencialmente convertida em 3-hidroxiquinurenina (3-HK) e depois em ácido 3-hidroxiantranílico (3HAA), ácido quinurênico (KA) e, finalmente, NAD+, sendo esse o ramo neuroprotetor da via da quinurenina. Logo, a grande maioria da quinurenina é metabolizada em ácido quinurênico (KA), produzindo como produto final preferido nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD+), o qual é altamente relevante para produção de energia oxidativa⁷. O saldo restante é convertido em ácido quinurênico (KYNA)⁸. O ramo neuroprotetor depende da enzima quinurenina aminotransferase (KAT), que resulta na produção do metabólito não transportável pela BHE (barreira hematoencefálica), o ácido quinurênico (KYNA)⁶. Com base em condições ambientais específicas ou se níveis mais elevados de TRP ou KYN estão presentes, o fluxo metabólico em direção a KA pode aumentar⁷. Já o ramo neurotóxico depende da enzima quinurenina monooxigenase (KMO), que muda o caminho para a produção de metabólitos potencialmente neurotóxicos, incluindo 3-hidroxiquinurenina (3-HK) e ácido quinolínico (QUIN)⁶. O efeito neurotóxico mais predominante do QUIN no SNC é a excitotoxicidade pela ativação de receptores ionotrópicos do glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA)⁷, pois o ácido quinolínico é um agonista seletivo desses receptores.

Coativadores transpcionais, como o coativador-1 do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1) e o próprio receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR), promovem a expressão da enzima quinurenina aminotransferase (KAT) no músculo esquelético, estimulando assim a via neuroprotetora da quinurenina³. Diante disso, o exercício aeróbico pode aumentar a expressão desses derivados metabólicos do músculo esquelético, como o PGC-1 α , aumentando a expressão das KAT1-4 em indivíduos saudáveis, promovendo

uma maior expressão do ramo neuroprotetor da via da quinurenina. Isto sugere que a via PGC-1 α / KAT ativada pelo exercício regula o metabolismo periférico da KYN⁹.

Diante desse cenário, evidencia-se que tanto o treinamento físico aeróbico quanto o de resistência podem direcionar o metabolismo do TRP para o ramo neuroprotetor e, consequentemente, aumenta a atividade da KAT⁶. Logo, o exercício físico é uma terapia eficaz que melhora os sintomas depressivos³. Nesse sentido, a expressão ou ativação induzida pelo exercício da PGC-1 α do músculo esquelético tem efeitos potenciais na regulação do metabolismo periférico da quinurenina, na redução da resposta inflamatória periférica e na secreção de fatores neuroprotetores. Através do alívio da neurotoxicidade, da redução da resposta inflamatória central e da promoção da neurogênese do hipocampo, o exercício exerce um efeito antidepressivo⁹.

Assim, a depressão representa uma patologia com elevado quantitativo de pessoas afetadas mundialmente, com variados fatores de risco, prejudica a qualidade de vida dos cidadãos acometidos e possui variadas formas de tratamento que vão desde terapêuticas não farmacológicas, como o exercício físico, e farmacológicas por meio da administração de medicamentos com escolha dependente de cada caso específico. Dessa maneira, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos do exercício físico na via da quinurenina na modulação da depressão entendendo os impactos metabólicos e fisiológicos do exercício físico sobre a via da quinurenina bem como a relação do exercício físico e a via da quinurenina na terapêutica do transtorno depressivo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, fundamentada na análise crítica e reflexiva de estudos previamente conduzidos sobre o tema em questão. Esse tipo de abordagem permite a compilação e síntese de conhecimentos já existentes na

literatura científica, visando a construção de um panorama abrangente e atualizado sobre o assunto.

Os instrumentos utilizados foram exclusivamente fontes bibliográficas disponíveis em bases de dados científicas, periódicos especializados e livros relacionados à área de interesse. A coleta de dados foi realizada por meio da seleção criteriosa de artigos científicos, revisões sistemáticas, meta-análises e livros pertinentes ao tema.

Foi adotada uma abordagem seletiva, crítica e analítica na seleção das leituras, visando identificar estudos relevantes que abordem diretamente a relação entre exercício físico, via da quinurenina e depressão.

As bases de dados consultadas incluem BVS, Cochrane Library, Cochrane Central, Scielo, Medline, Pubmed e Psyinfo. Os descritores utilizados foram "exercise", "kynurenine pathway", "depression" e suas combinações utilizando os operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão adotados para a presente revisão incluem estudos que investigaram diretamente a relação entre exercício físico e a via da quinurenina na modulação da depressão, bem como pesquisas que abordaram aspectos relacionados à fisiopatologia da depressão, com foco na via metabólica da quinurenina.

Foram considerados artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, desde que publicados em periódicos científicos revisados por pares.

Além disso, foram incluídos estudos publicados em inglês, português ou espanhol, abrangendo o período de 2019 até a data atual (2024), a fim de garantir a inclusão de evidências recentes.

No que se refere aos participantes, foram selecionados estudos envolvendo seres humanos de qualquer faixa etária ou sexo, bem como pesquisas realizadas em animais, especialmente ratos, com o objetivo de elucidar a via da quinurenina.

Os critérios de exclusão estabelecidos para esta revisão compreendem estudos que não abordaram diretamente a relação entre exercício físico, via da

quinurenina e depressão, bem como pesquisas que se concentraram exclusivamente em outros aspectos não relacionados ao escopo desta revisão.

Foram excluídos relatos de caso, cartas ao editor e editoriais, assim como estudos que não tenham sido publicados em periódicos científicos revisados por pares. Além disso, foram descartadas pesquisas com métodos inadequados ou com ausência de informações suficientes para uma avaliação crítica, bem como aquelas que apresentaram viés significativo capaz de comprometer a validade dos resultados.

No que se refere ao idioma e à data de publicação, não foram considerados artigos publicados em idiomas diferentes dos especificados nos critérios de inclusão, assim como estudos publicados antes de 2019, uma vez que evidências mais antigas podem não refletir o conhecimento atual sobre o tema.

RESULTADOS

O exercício físico exerce influência sobre os diferentes estágios da via metabólica da quinurenina, modulando a produção de metabólitos neuroativos e neuroprotetores. Especificamente, o exercício promove alterações na atividade das enzimas responsáveis pela conversão do triptofano em quinurenina, influenciando o equilíbrio entre os ramos neuroprotetor e neurotóxico dessa via metabólica.

Ademais, o exercício físico exerce efeitos significativos na regulação do equilíbrio neuroinflamatório, promovendo uma redução da resposta inflamatória associada à depressão. Nesse sentido, a prática regular de exercícios contribui para a diminuição da produção de mediadores pró-inflamatórios, desviando o metabolismo do triptofano para vias alternativas, como a via da serotonina.

Nessa perspectiva, a atividade física atua de forma positiva na redução dos sintomas depressivos, proporcionando benefícios significativos no humor, na energia e na motivação dos indivíduos afetados. Nesse contexto, a prática regular de atividade física está associada a uma melhora na qualidade do sono, na função cognitiva e na percepção subjetiva de bem-estar emocional.

Somado a isso o exercício físico influencia na expressão e atividade de biomarcadores associados à depressão, tais como os metabólitos da via da quinurenina, neurotrofinas e fatores neurotróficos. Sendo que a análise desses biomarcadores fornece informações sobre os mecanismos subjacentes aos efeitos antidepressivos do exercício físico, contribuindo para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

DISCUSSÃO

A depressão é uma enfermidade psiquiátrica que acomete a população mundial ao longo da existência humana de maneira significativa, com relatos de melancolia e sinais depressivos desde a antiguidade até a contemporaneidade². Nesse sentido, esse transtorno representa o principal fator motivador de patologias relacionadas à saúde mental e prejudica tanto a qualidade de vida tanto do indivíduo acometido quanto da família envolvida¹⁰.

Nessa perspectiva, conforme a Organização Mundial da Saúde, cerca de 280 milhões de indivíduos são afetados a nível mundial pelos sintomas de depressão¹¹. Ademais, sabe-se que essa situação é mais prevalente no sexo feminino e possui tendência para aumentar a sua incidência em públicos pertencentes às faixas etárias mais avançadas, como os idosos acima de 60 anos. Assim, a incidência de suicídios devido a esse panorama patológico ultrapassa mais de 700 mil ocorrências e a depressão representa o quarto principal motivador de mortes em adolescentes e adultos com idades de 15 a 29 anos¹².

Nesse sentido, de acordo com o estudo *Global Burden Of Disease*, a depressão pode se tornar a principal causa de incapacidade até o ano de 2030, como consequência do processo atual e global de transição demográfica em que se encaminha para a inversão da pirâmide etária com o aumento da expectativa de vida¹³. Além disso, os transtornos depressivos podem ser apresentados de variadas maneiras incluindo, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente, depressão perinatal, transtorno afetivo sazonal bem como depressão com sintomas

de psicose, consoante ao Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5^a edição (DSM-5)².

Em relação aos fatores de risco, o desenvolvimento do transtorno depressivo é complexo e requer uma análise individualizada de cada caso para entender as causas específicas contribuintes¹⁴. Nesse ponto de vista, alguns fatores que predispõem são: histórico familiar, sexo feminino, falta de atividade física, violência sofrida na infância, traumas psicológicos, sexuais e sociais na infância, ausência de figura paterna ou materna, negligência de cuidado familiar, menor nível socioeconômico, sedentarismo e condições genéticas como mutação no gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR) aliada à interação ambiental com estressores¹⁵.

A partir do momento em que a depressão é suficientemente grave e considerada uma entidade clínica, chama-se de Transtorno Depressivo Maior (TDM). As principais características do Transtorno Depressivo Maior são: alterações do humor, sentimentos de tristeza profunda ou desamparo e pessimismo exagerado. A doença compromete o julgamento, fluidez e organização das ideias e, consequentemente distorções de julgamento da realidade e dificuldade no desempenho cognitivo. Os sintomas físicos que podem estar presentes no transtorno são: cansaço, fadiga, lentificação geral, perturbação do sono, perda de peso e diminuição das apetências².

O transtorno depressivo maior manifesta-se de maneiras variadas, refletindo sua fisiopatologia complexa e multifatorial, que envolve mecanismos endócrinos, imunes e neurológicos. Nessa perspectiva, estudos contemporâneos destacam a interação entre sistemas biológicos que contribuem para o desenvolvimento e manutenção do quadro clínico de depressão¹⁰.

Nesse sentido, a disfunção do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) representa um mecanismo que contribui para a instalação da patologia. Nesse ponto de vista, o eixo HPA é frequentemente hiperativado na depressão, resultando em um aumento da secreção de cortisol em resposta a novos estressores. Com isso, o aumento da liberação do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) pelo

hipotálamo leva à estimulação da glândula adrenal para produção de cortisol, sendo que, quando crônica, essa hiperatividade do eixo HPA pode levar à atrofia do hipocampo e à disfunção da memória, contribuindo para os sintomas cognitivos observados na depressão¹⁶.

Além disso, as alterações na neurotransmissão monoaminérgica, incluindo serotonina, noradrenalina e dopamina, têm sido associadas à fisiopatologia da depressão, pois existe uma diminuição na atividade desses neurotransmissores, o que pode contribuir para os sintomas afetivos e cognitivos da doença¹⁷. Somado a isso, segundo um estudo realizado em mulheres, em idade reprodutiva, bem como na perimenopausa, observou-se uma disfunção nos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato, com diminuição do GABA no córtex pré-frontal e desregulação do glutamato, o que pode afetar a regulação do humor e a plasticidade sináptica¹⁸.

O triptofano é um aminoácido essencial obtido através da dieta e é o precursor da síntese de neurotransmissores como a serotonina, além de ser também o substrato inicial para a via da quinurenina. A quinurenina é um metabólito do triptofano que possui uma gama de funções, desde a regulação do sistema imunológico até a modulação da função cerebral¹⁹.

O aminoácido triptofano (TRP) é essencial na construção de proteínas e é obtido principalmente através da alimentação, representando cerca de 95% da ingestão. Ele é convertido em diversas moléculas ativas, incluindo nicotinamida adenina (NAD+), serotonina (5-HT) e melatonina (MT). O TRP é metabolizado principalmente por duas vias: a via da quinurenina (KP) e a via da serotonina (5-Hidroxitriptamina, 5HT)³. A KP é a principal rota metabólica do TRP em humanos, enquanto outras rotas, como a do metoxiindol, que produz 5HT e MT, têm menor importância⁵.

A quinurenina (KYN) possui dois caminhos principais de metabolização, um com efeito neuroprotetor e outro com efeito neurotóxico⁶. Sob condições normais, a KYN é convertida em 3-hidroxiquinurenina (3HK), seguida por ácido 3-hidroxiantranílico (3HAA), ácido quinurênico (KA) e, finalmente, NAD+3, que

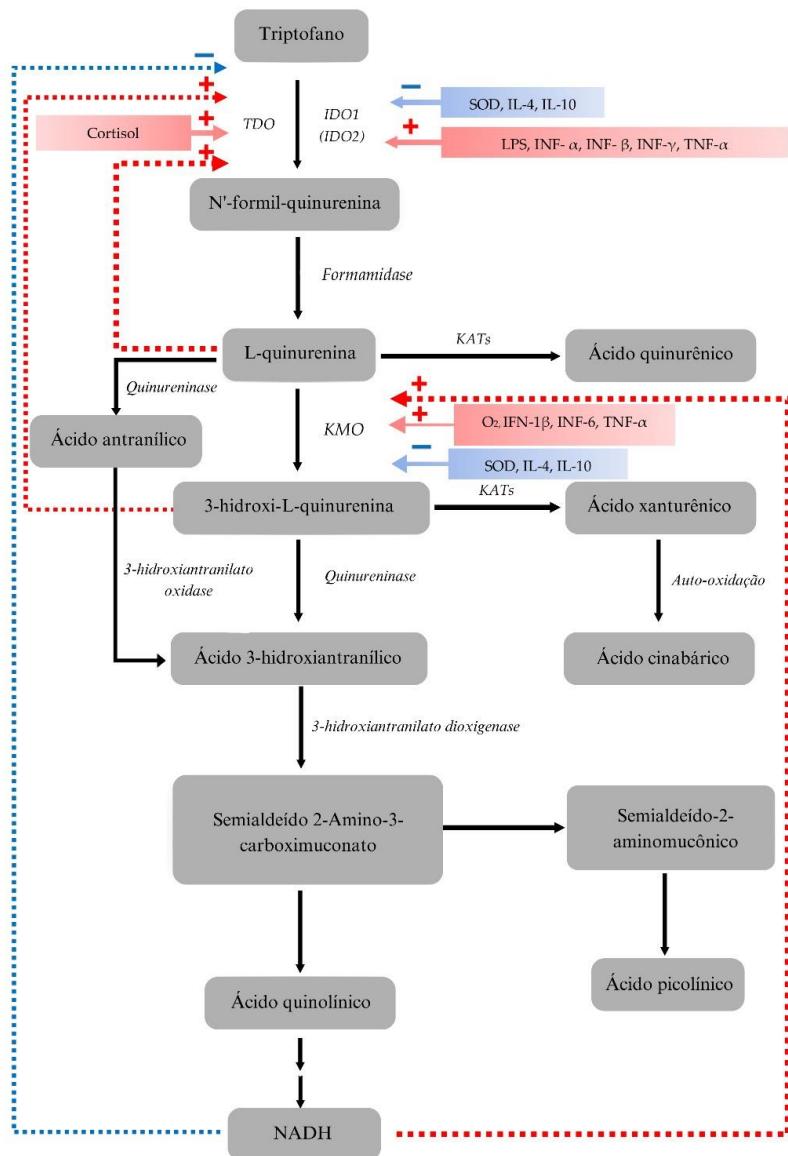
é o ramo neuroprotetor da via da quinurenina. A maior parte da quinurenina é transformada em ácido quinurênico (KA), precursor do NAD⁺, essencial para a produção de energia⁷. O restante é convertido em ácido cinurênico (KYNA)⁸. O ramo neuroprotetor depende da ação da enzima quinurenina aminotransferase (KAT), enquanto o ramo neurotóxico é mediado pela enzima quinurenina monooxigenase (KMO), que produz metabólitos neurotóxicos, como 3-hidroxiquinurenina (3-HK) e ácido quinolínico (QUIN)⁶.

O NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo) é um cofator essencial para diversas enzimas envolvidas nessas vias metabólicas, pois influencia diretamente a conversão do triptofano em quinurenina, um dos principais metabólitos dessa via. Além disso, o NAD participa de reações de oxirredução que são essenciais para a atividade das enzimas que metabolizam a quinurenina.

O ácido quinolínico, um dos metabólitos da via da quinurenina, desempenha um papel complexo na neurofisiologia. Estudos sugerem que o ácido quinolínico pode reduzir a expressão de bombas de recaptação de glutamato nos astrócitos, enquanto estimula a liberação de glutamato dessas células. Esse desequilíbrio na homeostase do glutamato pode resultar em neurotoxicidade e neurodegeneração, contribuindo para distúrbios neurológicos, incluindo a depressão²⁰.

No contexto da via da quinurenina, é importante mencionar duas enzimas chave: a quinurenina 3-monooxigenase (KMO) e a quinurenina aminotransferase (KAT). A KMO é expressa por leucócitos como monócitos, macrófagos e células microgliais, desempenhando um papel crucial na regulação do metabolismo da quinurenina. Por outro lado, a KAT está presente em astrócitos, células do sistema nervoso central, sendo responsável pela conversão da quinurenina em ácido cinurênico²⁰.

Figura 1. via metabólica triptofano-quinurenina. Estimuladores (vermelho) e inibidores (azul) da via metabólica triptofano-quinurenina. A triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) é estimulada pelo cortisol e pelo ácido 3-hidroxiantranílico (3-HA), mas inibida pela nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH), formando um ciclo de retroalimentação negativa. As indoleamina 2,3-dioxigenases (IDOs) são estimuladas por interferon (IFN)-beta, IFN-gama, fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e lipopolissacarídeo (LPS), mas inibidas por IL-4, IL-10 e pela superóxido dismutase (SOD). A quinurenina 3-monooxigenase (KMO) é estimulada por IFN-1, IFN-6, TNF-alfa e pela molécula de oxigênio (O₂), mas inibida por IL-4, IL-10 e SOD. KMO também é inibida pelo NADH, formando outro ciclo de retroalimentação negativa.



Os derivados do músculo esquelético, incluindo PGC-1 e PPAR, estimulam a expressão de KAT, favorecendo o ramo neuroprotetor da via KP³. Isso sugere que o exercício aeróbico pode influenciar positivamente o metabolismo periférico de KYN, aumentando a expressão das enzimas KAT1-4 e fortalecendo o ramo neuroprotetor da via da quinurenina⁹.

A associação entre KP e depressão é extensa e profunda. A serotonina, um dos metabólitos mais essenciais do TRP, está envolvida no sistema nervoso central (SNC) na regulação do humor, comportamento e função cognitiva. Já em 1969, uma revisão publicada na revista *The Lancet* propôs a "hipótese da serotonina" da depressão, afirmando que o aumento dos níveis sanguíneos de esteroides leva à ativação da TRP-pirrolase hepática (TDO), resultando em aumento do metabolismo da via TRP-KP e diminuição da produção de serotonina, o que afeta a função neurológica²¹.

A triptofano 2,3 dioxigenase (TDO) e suas isoenzimas indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO) 1 e 2 catalisam a degradação do TRP em KYN, representando assim a etapa inicial da via KYN. Em contraste com o TDO, que é expresso principalmente no tecido hepático e estimulado principalmente pelo próprio TRP ou pelos glicocorticoides, o IDO pode ser expresso em quase todos os tipos de células humanas. IDO1 e IDO2 demonstraram diferentes níveis de expressão, efeitos na periferia nos metabólitos sanguíneos e atividade enzimática em resposta a condições fisiológicas⁷, sendo que a IDO1 é induzida por citocinas¹⁹ inflamatórias como interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Portanto, a TDO medeia primariamente o metabolismo basal da KP, enquanto a IDO funciona mais em um ambiente imunoativado²¹.

A via KP é considerado um mecanismo potencial que conecta citocinas pró-inflamatórias e estados depressivos⁹. Os transtornos psiquiátricos apresentam sinais inflamatórios no soro, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou amostras de tecido cerebral⁵. O ácido quinolínico (QUIN) potencializa a resposta inflamatória ao induzir a produção de mediadores pró-inflamatórios nos astrócitos. As citocinas pró-inflamatórias desviam o metabolismo do TRP em direção ao KYN, através da

regulação positiva ativada principalmente através do receptor de interferon gama (IFN- γ R)⁸. Evidencia-se a notável interação entre o sistema metabólico TRP-KYN ao sistema imunológico, bem como a conversão da tolerância a inflamação crônica de baixo grau e transtornos psiquiátricos importantes, como transtornos depressivos⁵.

A QUIN não tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e requer geração local no cérebro. Durante o metabolismo do KP no SNC, a taxa de geração de QUIN pelo 3-HAO é muito maior do que a taxa em que a via quinolinato fosforibosiltransferase (QPRT) metaboliza o QUIN, permitindo que o QUIN se acumule prontamente em regiões cerebrais e produza estimulação persistente dos receptores NMDA, danificando assim as células neuronais correspondentes e induzindo depressão. Além disso, os alvos relevantes da neurotoxicidade do QUIN envolvem disfunção energética, estresse oxidativo, fatores de transcrição, ruptura do citoesqueleto, alterações comportamentais e morte celular. Esses inúmeros fatores podem ser mecanismos potenciais pelos quais a QUIN promove depressão²¹.

Traçando um paralelo entre todas essas doenças neurológicas, uma via KP superativada leva a um acúmulo de QUIN no SNC, bem como a um diminuição do KA neuroprotetor tem sido ligada à patogênese ou progressão da doença. Como uma consequência do acúmulo patológico de QUIN, neurodegeneração induzida implica condições neuroinflamatórias, representando uma marca registrada de dano ao SNC⁷. No SNC, o QUIN é produzido principalmente pela micróglia. Atua como agente neurotóxico nos astrócitos principalmente por seu efeito agonista seletivo nos receptores ionotrópicos do glutamato glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA)¹⁹. Esse efeito da conversão da quinuenina em ácido quinolínico neurotóxico foi evidenciado pela maior expressão de QUIN na micróglia no córtex cingulado anterior de pacientes com depressão aguda²².

A quinurenina aminotransferase (KAT) hepática e cerebral sintetiza o ácido quinurênico (KYNA) e o ácido xanturênico (XANA) a partir de L-kyn e 3-HK, respectivamente. KYNA é um metabólito neuroprotetor que atua como um ligante

AhR e tem efeito antagonista nos receptores NMDA e γ -amino-3-hidroxi-5-metilisoazol-4-propionato (AMPA)¹⁹.

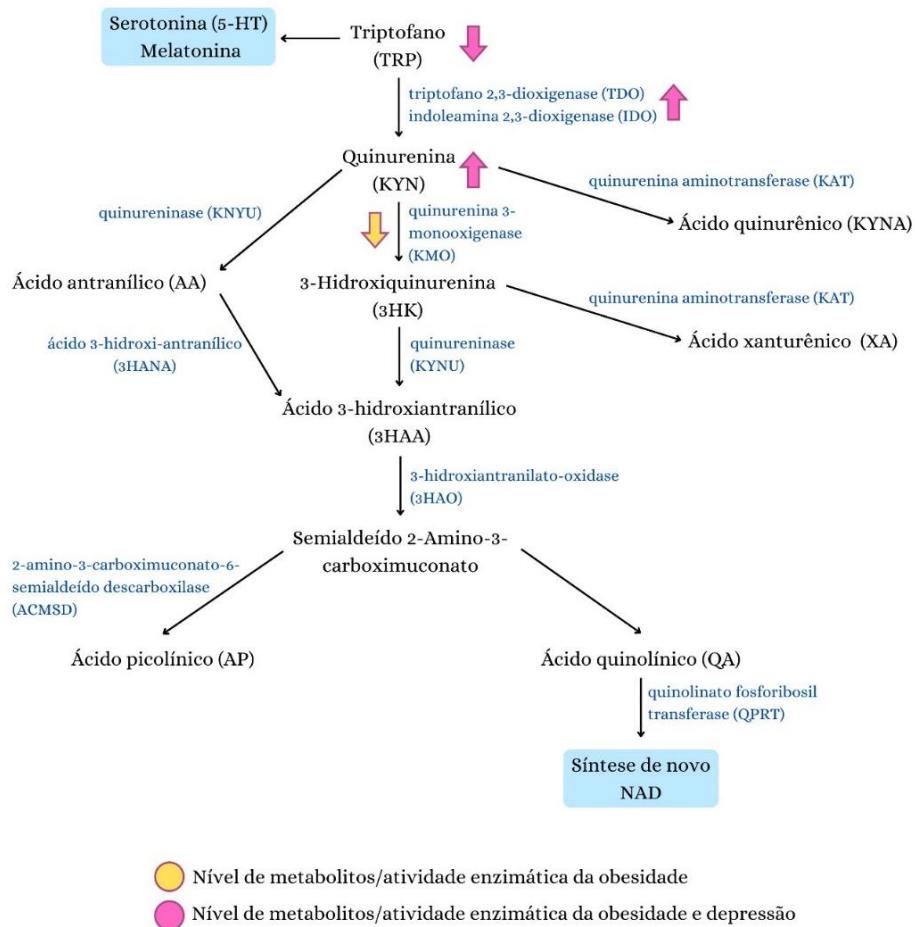
Há duas hipóteses para a relação da via da quinurenina e os sintomas depressivos. A primeira hipótese é chamada de hipótese de esgotamento do triptofano, na qual a competição entre a via KYN e a via da serotonina pela captação do TRP poderia diminuir a biodisponibilidade do aminoácido para a produção de serotonina. Tal hipótese está aliada com a hipótese da depressão da serotonina, nas teorias sobre a etiopatogenia e manifestações clínicas da depressão.

A segunda hipótese é o efeito tóxico dos metabólitos KYN produzidos pelo KMO no sistema nervoso central (SNC). De acordo com essa segunda hipótese, o ramo neurotóxico da via KYN, produzidos principalmente na micróglia pela ação do KMO, normalmente agem por meio de excitotoxicidade, alterando a atividade glutamatérgica, peroxidação lipídica e a ativação de espécies reativas de oxigênio no SNC²².

A prática de exercícios físicos desempenha um papel fundamental em relação à promoção da saúde e bem-estar geral, algo que envolve tanto o aspecto físico quanto emocional da população. Nesse sentido, é importante compreender a definição e a classificação das pessoas em relação ao nível de atividade física, bem como tipos de exercícios, entendendo sua importância para a saúde ao evitar o surgimento, sobretudo, de doenças cardiovasculares em indivíduos ativos fisicamente²³.

É importante diferenciar indivíduos sedentários de ativos. Nessa perspectiva, é considerada uma pessoa sedentária quando ela não realiza exercícios minimamente suficientes para atingir os benefícios a saúde. Nesse seguimento, De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), para ser considerado ativo fisicamente, é recomendada uma prática de atividade física moderada de, no mínimo, 150 minutos para indivíduos adultos por semana ou 75 minutos de atividade mais intensa por semana.

Figura 2. Via da quinurenina e relações enzimáticas. Principais enzimas e metabólitos desregulados da via das quinureninas na obesidade (laranja) e na obesidade e na depressão (rosa).



A falta de atividade regular pode resultar em variados problemas de saúde, como obesidade, doença coronariana e diabetes mellitus tipo 2. Por outro lado, uma pessoa que segue as recomendações da OMS, melhoram a saúde geral do organismo incluindo os sistemas cardiovascular, muscular e nervoso. Em adição, cidadãos ativos, normalmente, apresentam menor incidência de doenças crônicas, como a hipertensão arterial sistêmica, bem como possuem melhor bem-estar psicológico²⁴.

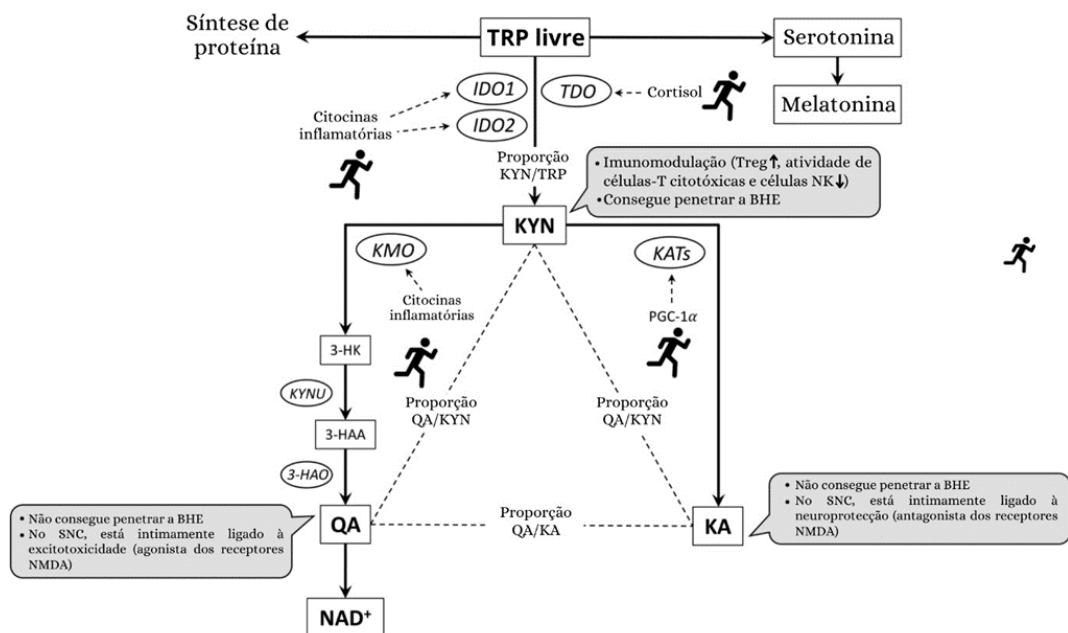
Somado a isso, os exercícios físicos podem ser classificados em diferentes tipos, sendo que cada tipo específico possui benefícios variados. Nesse ponto de vista, os exercícios podem ser divididos em atividades aeróbicas, resistência,

flexibilidade, equilíbrio e coordenação. Assim, em relação aos exercícios aeróbicos, são fundamentais para aumentar a frequência cardíaca e a capacidade respiratória pulmonar e têm como exemplos corrida, caminhada, natação e ciclismo. Ademais, promovem a queima de calorias e atuam de maneira fundamental na melhoria da saúde cardiovascular. Em soma, as atividades físicas que envolvem, predominantemente, o aspecto de resistência ou força incluem o levantamento de peso e musculação, sendo que são essenciais para aumentar a massa muscular bem como força²⁵.

Além disso, sabe-se que o músculo esquelético é o principal reservatório de aminoácidos que, em condições críticas, pode ser deslocado para produção de energia por alguns órgãos e contribui para o metabolismo da quinurenina³. Especificamente, derivados do músculo esquelético de coativadores transpcionais, incluindo coativador-1 do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1), receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) e receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR), promovem a expressão de KAT, estimulando o ramo neuroprotetor da via KP. Nas fibras musculares, há uma baixa expressão de indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e a atividade enzimática mínima do triptofano 2,3-dioxigenase (TDO), de modo que a KYN produzida no fígado ou nas células do sistema imunológico e o TRP circulante são importados para as fibras do músculo através dos grandes transportadores de neutros de aminoácidos (LATs) após uma competição aberta com outros aminoácidos³.

As enzimas mais abundantes nas fibras musculares são KATs, KYNU, KMO e 3-hidroxiantranilato 3,4-dioxigenase (3HAO). KMO e 3HAO requerem oxigênio molecular para sua atividade catalítica, enquanto KATs e KYNU requerem α -cetoácidos. Portanto, durante o exercício, o aumento do consumo de O₂ necessário para sustentar uma maior produção de energia das mitocôndrias poderia afetar o KP, reduzindo a atividade enzimática do KMO e 3HAO e inibindo uma classe de prolil-hidroxilases (PHDs); estes utilizam α -cetoglutarato como substrato sob condições de hipóxia, levando ao uso da disponibilidade de α -cetoglutarato pelos KATs³.

Figura 3. Potenciais mecanismos agudos induzidos pelo exercício que impactam a via da quinurenina. Efeito modulador do exercício agudo; Triptofano (TRP); Quinurenina (KYN); Ácido quinurênico (KA); Ácido quinolínico (QA); 3-hidroxiquinurenina (3-HK); Ácido 3-hidroxiantranílico (3-HAA); Forma oxidada da nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺); Indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO); Triptofano 2,3-dioxigenase (TDO); Quinurenina 3-mono-oxigenase (KMO); Quinurenina aminotransferases (KAT); quinureninase (KNU); Ácido 3-hidroxiantranílico oxigenasse (3-HAO); Receptor ativado por proliferador-gama coactivador-1-alfa (PGC-1 α); Células T reguladoras (Tregs); Células do tipo natural killer (NK); Sistema nervoso central (SNC); Barreira hemato-encefálica (BHE); N-metil-d-aspartato (NMDA).



Ademais, há uma diferença de resultados esperados conforme a classificação de exercício físico, quanto ao tempo, na via das quinureninas, ou seja, se o exercício é agudo ou se é crônico³. Nesse contexto, os efeitos do exercício físico nos metabólitos periféricos da quinurenina ocorrem quando é realizado de forma aguda (realizado em uma única sessão de atividade física de curta duração – horas – e alta intensidade) e resulta na depuração periférica da quinurenina, impedindo sua passagem pela BBB³. Somado a isso, o exercício crônico (atividades físicas realizadas regularmente em um período longo de tempo – semanas, meses ou anos – e de menor intensidade quando comparadas com o exercício agudo) de

resistência possui efeito de aumentar a expressão do músculo esquelético de todos os quatro KATs em humanos através da via PGC-1 α 1-PPAR α / α para converter KYN em KYNA, elevando a concentração sérica.

Pesquisas futuras devem explorar diferentes tipos e intensidades de exercícios, bem como investigar biomarcadores associados à via da quinurenina. Ademais, estudos longitudinais também são necessários para compreender os efeitos sustentados dessa prática na depressão. Assim, o exercício físico representa uma ferramenta promissora no manejo dessa condição, reforçando a importância de abordagens terapêuticas integradas.

CONCLUSÃO

Esse estudo destacou o papel do exercício físico como modulador da via da quinurenina, evidenciando sua capacidade de favorecer o equilíbrio entre metabólitos neuroprotetores e neurotóxicos. Nessa perspectiva, essa modulação contribui para a redução dos sintomas depressivos, melhora do bem-estar psicológico bem como da qualidade de vida dos indivíduos.

Nesse contexto, o exercício físico, ao desviar o metabolismo do triptofano para vias neuroprotetoras, surge como uma estratégia não farmacológica eficaz e acessível. Somado a isso, seus benefícios se estendem à motivação, energia e função cognitiva dos pacientes, confirmando-se como um recurso capaz de atuar em diferentes dimensões da saúde mental.

Contudo, mais do que ser entendido como alternativa isolada, o exercício deve ser considerado um complemento valioso aos tratamentos convencionais, como a farmacoterapia e a psicoterapia. Essa integração terapêutica amplia a eficácia global do manejo clínico, reduzindo a intensidade dos sintomas, promovendo maior adesão ao tratamento e contribuindo para a prevenção de recaídas. Assim, o exercício físico otimiza o processo terapêutico ao associar efeitos biológicos, como a modulação da via da quinurenina e a redução da inflamação, a

benefícios psicossociais, como melhora do convívio social, autoestima e qualidade de vida.

Dessa maneira, o panorama apresentado reforça a importância de estratégias integradas e multidimensionais no enfrentamento da depressão, nas quais o exercício físico ocupa um papel essencial de suporte e potencialização dos efeitos já estabelecidos das intervenções convencionais. Investir em políticas públicas e práticas clínicas que estimulem a inclusão do exercício como parte do plano terapêutico pode representar um caminho promissor para alcançar resultados mais consistentes e sustentáveis na saúde mental dos pacientes.

CONFLITO (S) DE INTERESSE

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Trivedi MH. Major depressive disorder in primary care: Strategies for identification. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2020; 81(2): UT17042BR1C. <https://doi:10.4088/JCP.UT17042BR1C>.
2. Nardi AE, da Silva AG, Quevedo J. *Tratado de Psiquiatria da Associação Brasileira de Psiquiatria*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2022.
3. Chirino TW, López ER, Angulo AL, Mora PC, Solis CL, Cruz MAS, Bello AFC, Pérez PR, Martínez JR, Chapul LS. Crosstalk between Exercise-Derived Endocannabinoidome and Kynurenilines: Potential Target Therapies for Obesity and Depression Symptoms. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(10): 1421. <https://doi.org/10.3390/ph16101421>.
4. Farup PG, Hamarsland H, Mølmen KS, Ellefsen S, Hestad K. The Kynureniline Pathway in Healthy Subjects and Subjects with Obesity, Depression and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(3): 351. <https://doi.org/10.3390/ph16030351>.
5. Tanaka M, Tóth F, Polyák H, Szabó Á, Mándi Y, Vécsei L. Immune Influencers in Action: Metabolites and Enzymes of the Tryptophan-Kynureniline Metabolic Pathway. *Biomedicines*. 2021; 9(7): 734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070734>.

6. Allison DJ, Nederveen JP, Snijders T, Bell KE, Kumbhare D, Phillips SM et al. Exercise training impacts skeletal muscle gene expression related to the kynurenic acid pathway. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2019; 316(3): C444-C448. <https://doi:10.1152/ajpcell.00448.2018>.
7. Joisten N, Kummerhoff F, Koliamitra C, Schenk A, Walzik D, Hardt L, Knoop A, Thevis M, Kiesl D, Metcalfe AJ, Bloch W, Zimmer P. Exercise and the Kynurenic acid pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. *Exercise Immunology Review*. 2020; 26: 24-42. <https://doi.org/10.3390/metabol1010004>.
8. Savitz J. The kynurenic acid pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(1):131–147. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0414-4>.
9. Ren JC, Xiao H. Exercise for Mental Well-Being: Exploring Neurobiological Advances and Intervention Effects in Depression. *Life*. 2023; 13(7): 1505. <https://doi.org/10.3390/life13071505>.
10. Kanumuri M, Khan A, Neshat A, Alapati G, Mulaka GSR, Nisar N, Batool S, Arti F. Comparison of risk of stroke in patients with and without depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024; 16(1): e53057. <https://doi:10.7759/cureus.53057>.
11. Dawood Hristova JJ, Pérez-Jover V. Psychotherapy with psilocybin for depression: systematic review. *Behavioral Sciences*. 2023; 13(4): 297. <https://doi:10.3390/bs13040297>.
12. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Uma em cada 100 mortes ocorre por suicídio, revelam estatísticas da OMS. 2021. <https://www.paho.org/pt/noticias/17-6-2021-uma-em-cada-100-mortes-ocorre-por-suicidio-revelam-estatisticas-da-oms>.
13. Brockbank J, Krause T, Moss E, Pedersen AM, Mørup MF, Ahdesmäki O, Vaughan J, Brodtkorb TH. Health state utility values in major depressive disorder treated with pharmacological interventions: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2021; 19(1): 94. <https://doi:10.1186/s12955-021-01723-x>.
14. De Jesús-Romero R, Holder-Dixon AR, Buss JF, Lorenzo-Luaces L. Race, ethnicity, and other cultural background factors in trials of internet-based cognitive behavioral therapy for depression: systematic review. *Journal of Medical Internet Research*. 2024; 26: e50780. <https://doi:10.2196/50780>.

15. Köhler CA, Evangelou E, Stubbs B, Solmi M, Veronese N, Belbasis L, Bortolato B, Melo MCA, Coelho CA, Fernandes BS, Olfson M, Ioannidis JPA, Carvalho AF. Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Journal of Psychiatric Research.* 2018; 103: 189–207. <https://doi:10.1016/j.jpsychires.2018.05.020>.
16. Sharan P, Vellapandian C. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis: Unveiling the Potential Mechanisms Involved in Stress-Induced Alzheimer's Disease and Depression. *Cureus.* 2024; 16(8): e67595. <https://doi:10.7759/cureus.67595>.
17. Jiang Y, Zou D, Li Y, Gu S, Dong J, Ma X, Xu S, Wang F, Huang JH. Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15(10):1203. <https://doi.org/10.3390/ph15101203>.
18. Tran KH, Luki J, Hanstock S, Hanstock CC, Seres P, Aitchison K, Shandro T, Le Melledo JM. Decreased GABA⁺ Levels in the Medial Prefrontal Cortex of Perimenopausal Women: A 3T 1H-MRS Study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2023; 26(1): 32–41. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac066>.
19. Modoux M, Rolhion N, Mani S, Sokol H. Tryptophan Metabolism as a Pharmacological Target. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2021; 42(1): 60–73. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.11.006>.
20. Craig CF, Filippone RT, Stavely R, Bornstein JC, Apostolopoulos V, Nurgali K. Neuroinflammation as an etiological trigger for depression comorbid with inflammatory bowel disease. *Journal of Neuroinflammation.* 2022 Jan 4; 19(1): 4. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02354-1>.
21. Chen LM, Bao CH, Wu Y, Liang SH, Wang D, Wu LY, Huang Y, Liu HR, Wu HG. Tryptophan-kynurenone metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease. *Journal of Neuroinflammation.* 2021; 18: 135. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02175-2>.
22. Hunt C, Macedo e Cordeiro T, Suchting R, de Dios C, Cuellar Leal VA, Soares JC, Dantzer R, Teixeira AL, Selvaraj S. Effect of immune activation on the kynurenone pathway and depression symptoms – A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience Biobehavioral Review.* 2020; 118: 514–523. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.010>.

23. Jones K, Hawke F, Newman J, Miller JA, Burns J, Jakovljevic DG, Gorman G, Turnbull DM, Ramdharry G. Interventions for promoting physical activity in people with neuromuscular disease. The Cochrane Library. 2021; (5): CD013544.pub2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013544.pub2>.
24. Freak-Poli RLA, Cumpston M, Albarqouni L, Clemes SA, Peeters A. Workplace pedometer interventions for increasing physical activity. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020; (7): CD009209.pub3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009209.pub3>.
25. Lu L, Mao L, Feng Y, Ainsworth BE, Liu Y, Chen N. Effects of different exercise training modes on muscle strength and physical performance in older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics. 2021; 21(1): 708. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02642-8>.
26. Lim A, Harijanto C, Vogrin S, Guillemin G, Duque G. Does Exercise influence kynurenone/tryptophan metabolism and psychological outcomes in persons with age-related diseases? A Systematic Review. International Journal of Tryptophan Research. 2021; 14: 1178646921991119. <https://doi.org/10.1177/1178646921991119>.