

# Inflamação, Exercício Aeróbico E Depressão: Uma Revisão Narrativa

Katiely Santiago Da Silva<sup>1</sup>, Graciella Sales Nascimento<sup>1</sup>,  
Kerolayne Mendes Da Silva<sup>1</sup>, Antonio Clodoaldo Melo De Castro<sup>1</sup>,  
Kennedy Maia Dos Santos<sup>2</sup>, Joy Braga Cavalcante<sup>3</sup>, Aristeia Nunes Sampaio<sup>1</sup>,  
Raquel Da Rocha Paiva Maia<sup>1</sup>, Jader De Andrade Bezerra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(Centro De Ciências Da Saúde E Do Desporto, Universidade Federal Do Acre – UFAC, Brasil)

<sup>2</sup>(Centro Universitário Uninorte, Brail)

<sup>3</sup>(Instituto Federal De Educação, Ciência E Tecnologia Do Acre – IFAC, Brasil)

## Resumo:

**Introdução:** a depressão, uma das principais causas de incapacidade no mundo todo, é caracterizada por sentimentos persistentes de tristeza, perda de interesse e alterações no apetite ou no sono. Embora a etiologia exata da depressão permaneça complexa, evidências crescentes sugerem que a inflamação crônica desempenha um papel significativo em sua patogênese. **Objetivo:** realizar uma revisão de literatura sobre a influência do exercício físico aeróbico na modulação da depressão, principalmente à associada a inflamação.

**Materiais e métodos:** trata-se de uma revisão de literatura narrativa de estudos publicados entre 2010 e 2024 em bases eletrônicas como PubMed, Google Acadêmico e Medline. Foram utilizados os descritores, exercício aeróbico; atividade física; inflamação e depressão em português e inglês.

**Resultados:** as pesquisas demonstram uma forte ligação entre depressão e inflamação. O tratamento tradicional para depressão inclui farmacoterapia e psicoterapia, nem sempre respondem adequadamente ou causam efeitos colaterais adversos. O exercício aeróbico, como uma abordagem não farmacológica, é promissor no gerenciamento da depressão, modulando a resposta inflamatória, levando a reduções nas citocinas pró-inflamatórias, dessa forma, esse efeito anti-inflamatório pode contribuir para os benefícios antidepressivos.

**Conclusão:** O exercício físico aeróbico como um tratamento multifacetado, principalmente do exercício de intensidade moderada, é capaz de modular tanto a saúde mental quanto a resposta inflamatória.

**Palavras-chave:** Exercício aeróbico; inflamação; depressão

Date of submission: 05-10-2024

Date of acceptance: 15-10-2024

## I. Introdução

A depressão é uma síndrome psiquiátrica altamente heterogênea e a principal causa de incapacidade em todo o mundo<sup>1,2</sup>. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofram com esse transtorno<sup>2</sup>.

Há vários tipos de depressão, dentre eles: transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente, depressão perinatal, transtorno afetivo sazonal, depressão com sintomas de psicose e transtorno bipolar, sendo que o diagnóstico dos vários tipos pode ser diagnosticado com a persistência dos sintomas por mais de duas semanas<sup>3</sup>.

Há um desafio em compreender sua fisiopatologia, pois ainda não há uma única hipótese que a explique<sup>4</sup>. Porém, indicativos de estudos clínicos e pré-clínicos revelaram que o estresse oxidativo e o aumento da atividade das cascatas de fatores imunológicos desempenham papéis significativos na fisiopatologia da depressão<sup>5</sup>.

Fortes evidências demonstram níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios periféricos em pacientes com depressão, na qual incluem a presença de níveis aumentados de marcadores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6) entre indivíduos deprimidos<sup>6</sup>.

Outras hipóteses incluem o neurotransmissor chamado de Serotonina (5-HT) que também é alvo de investigação, sendo formada a partir do aminoácido Triptofano, com a ativação imunológica mediada por células, há uma baixa na sua disponibilidade, formando menos Serotonina<sup>5</sup>.

O tratamento tradicional para a depressão inclui medicamentos antidepressivos, e a ocorrência de efeitos colaterais como vômitos, diarreia, tontura e redução da libido, associada à demora na manifestação dos efeitos terapêuticos dos antidepressivos, que podem levar de duas a seis semanas para se iniciar, representando um obstáculo significativo para a adesão ao tratamento. Essa falta de alinhamento entre o surgimento dos efeitos

adversos e dos benefícios terapêuticos contribui para a interrupção precoce do tratamento, impactando negativamente a eficácia da terapia<sup>7</sup>.

Considerando a busca por intervenções complementares, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o processo de inflamação na depressão a influência do exercício físico aeróbico na modulação a depressão.

## **II. Materiais E Métodos**

Para alcançar os objetivos neste estudo, o método eleito foi a revisão narrativa, que busca uma síntese ampla de um determinado tema, embora este método permita uma visão geral abrangente do tema, ele não oferece uma análise exaustiva de todas as fontes, já que não se baseia em uma busca sistemática de dados. Sua principal vantagem reside na rapidez com que pode atualizar o conhecimento sobre o assunto<sup>8</sup>.

A Revisão incluiu buscas em bases eletrônicas como PubMed, Google Acadêmico e Medline, utilizando-se descritores em português e inglês, no período de abrangência de 10 anos (2014 a 2024). Os descritores utilizados na busca foram: Depressão/ depression, exercício físico/ physical exercise, atividade física/ physical activity, inflamação/ inflammation e aeróbico/aerobic, associados aos operadores booleanos AND e OR, de modo a obter artigos mais aderentes ao tema proposto. Com filtro de free full teste e em espécie em humanos, a fim de obter resultados relevantes para esta revisão.

Foram incluídos 30 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos: artigos disponíveis na íntegra, publicado nos últimos 10 anos e que contemplavam ao menos dois descritores. Foram excluídos os artigos que não contemplaram os critérios necessários, como apostilas, cartas e indivíduos com outras comorbidades além da depressão. Também foram excluídos os artigos que não estavam disponíveis na íntegra. Os artigos que se repetiram em duas bases de dados foram agregados na base de dados que continha o maior número de artigos.

## **III. Resultado E Discussão**

### **Fisiopatologia Da Depressão**

A depressão é uma doença global e está associada a encargos pessoais, sociais e econômicos<sup>9</sup>. É causada por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos<sup>2</sup>. Porém, evidências emergentes de estudos clínicos e pré-clínicos revelaram que o estresse oxidativo e o aumento da atividade das cascatas de fatores imunológicos desempenham papéis significativos na fisiopatologia da depressão<sup>5</sup>.

O desequilíbrio homeostático entre antioxidantes e espécies reativas de oxigênio (EROs) desencadeiam o estresse oxidativo, levando a danos oxidativos em biomoléculas essenciais. Esse processo pode afetar diretamente a neurotransmissão, modulando a liberação de neurotransmissores monoaminérgicos e a atividade da monoamina oxidase. O cérebro é vulnerável ao estresse oxidativo, principalmente devido ao seu alto consumo de oxigênio, alto teor de lipídios e fracas defesas antioxidantes<sup>10</sup>.

O sistema glinfático, uma rede descoberta recentemente que trabalha para manter a homeostase no microambiente, permitindo a troca de fluidos entre o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o líquido intersticial (LIF), pode ajudar na remoção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas como IL-1 $\beta$  e HIF-1 $\alpha$ . Quando esse sistema for comprometido pode levar ao acúmulo de ROS no microambiente, induzindo a sinalização de lesão celular e ativando o inflamossomo NLRP3 na microglia para induzir inflamação e, portanto, muitas doenças cerebrais, incluindo transtornos psiquiátricos. Portanto, o comprometimento glinfático induzido por trauma pode induzir estresse oxidativo e inflamação e, portanto, transtorno de depressão<sup>11</sup>.

Corroborando, a meta-análise de Liu et al<sup>12</sup>, na qual concluíram que os níveis plasmáticos da capacidade antioxidante total normal (CAT), paraoxonase e antioxidantes são mais baixos, e os níveis séricos de radicais livres e produtos de dano oxidativo são mais altos em pacientes deprimidos quando comparados com o grupo controle. Enquanto isso, os níveis de antioxidantes aumentam e os níveis de produto de dano oxidativo diminuem após a medicação antidepressiva.

Percebe-se que há fortes evidências que demonstram níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios periféricos em pacientes com depressão. Essas evidências incluem a presença de níveis aumentados de marcadores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) entre indivíduos deprimidos<sup>6</sup>.

Além disso, a diminuição da serotonina (5-HT) que tem sido entrelaçada a depressão como consequência da ativação imunológica mediada por células, levando à diminuição da disponibilidade de um precursor da síntese de 5-HT, o aminoácido L- triptofano<sup>5</sup>. O 5-HT é um importante fator neuromodulador que exerce várias funções, como regulação do humor, ansiedade, apetite, libido, sono, além regular a neuroplasticidade durante o desenvolvimento inicial e algumas dessas funções permanecem ativas em cérebros totalmente maduros. O desequilíbrio no sistema serotoninérgico parece ser um mecanismo fisiopatológico chave na depressão. A estreita interação molecular entre 5-HT e receptores serotoninérgicos com fatores de crescimento neuronal, proteínas

reguladoras da plasticidade sináptica e neurogênese pode explicar a neuroplasticidade prejudicada na depressão, diminuindo a capacidade do cérebro de se adaptar estruturalmente as mudanças externas e internas<sup>13</sup>.

### **Inflamação e Depressão**

A inflamação é um processo evolutivamente conservado, caracterizado pela ativação de células imunes e não imunes que protegem o hospedeiro de bactérias, vírus, toxinas e infecções, eliminando patógenos e promovendo a reparação e recuperação de tecidos, seu processo ocorre principalmente através da secreção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ou interleucina-6 (IL-6), Proteína C Reativa (PCR) e citocinas anti-inflamatórias, como IL-10<sup>14,15</sup>.

Pode ser desencadeada por uma variedade de fatores, incluindo patógenos, células danificadas e compostos tóxicos. Esses fatores podem induzir respostas inflamatórias agudas e/ou crônicas no coração, pâncreas, fígado, rim, pulmão, cérebro, trato intestinal e sistema reprodutivo, potencialmente levando a danos ou doenças nos tecidos<sup>16</sup>.

A inflamação aguda descontrolada pode se tornar uma inflamação crônica sistêmica (ICS), contribuindo para uma variedade de doenças inflamatórias crônicas<sup>17</sup>.

As células presentes no Sistema nervoso central (SNC), também são afetadas pela ICS, como a Microglia, que são os macrófagos residentes no cérebro e são responsáveis pela resposta imune no SNC<sup>18,19</sup>. A Microglia em repouso, presente em um cérebro saudável, possui uma morfologia ramificada que lhe permite monitorar constantemente o microambiente. Durante essa fase, ela desempenha diversas funções homeostáticas, incluindo a liberação de fatores neurotróficos que promovem a saúde neuronal, a orientação do crescimento axonal para estabelecer circuitos neurais e a regulação da proliferação celular para manter a integridade do tecido cerebral<sup>19</sup>.

No entanto, em resposta a estímulos inflamatórios, as células Microgliais ativadas sofrem alterações morfológicas e secretam citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e TNF- $\alpha$ . Os astrócitos são as células gliais mais numerosas e podem ser ativados por citocinas pró-inflamatórias produzidas pela Microglia<sup>20</sup>. Estudos recentes descobriram que os astrócitos têm funções cruciais e complexas no cérebro, como neurogênese, fagocitose e tolerância isquêmica<sup>21</sup>.

A comunicação entre as citocinas pró-inflamatórias periféricas e o cérebro podem acabar culminando na ativação da Microglia e no desenvolvimento de sintomas depressivos. As células microgliais ativadas não promovem apenas a liberação de citocinas e quimiocinas, mas também reduzem os níveis de 5-HT e geram moléculas de estresse oxidativo, alterando processos metabólicos locais<sup>18</sup>.

Outro fator importante é o triptofano, um substrato comum para a via quinurenina (KP), mesma da via de síntese da serotonina. A ativação da Indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), uma enzima que cataboliza o aminoácido triptofano no cérebro e na periferia, resultando na diminuição da disponibilidade de triptofano para serotonina. O metabolismo do triptofano através da KP resulta na produção de uma neurotoxina, o Ácido Quinolínico (AQ), e um composto neuro protetor, o Ácido Quinurênico (KYNA). KYNA liga-se ao sítio de reconhecimento de glutamato do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA-r) como antagonista enquanto AQ se liga ao sítio glicina do mesmo receptor com propriedades agonísticas<sup>4</sup>.

O KYNA atua como um neuroprotetor, prevenindo a excitotoxicidade induzida pela ativação excessiva dos receptores NMDA. A quinurenina, primeiro metabólito do triptofano, pode ser convertida em KYNA neuroprotetor pela enzima quinurenina aminotransferase (KAT). No entanto, a atividade da quinureninase, que é aumentada pela indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), direciona o metabolismo da quinurenina para a formação de ácido antranílico, o Ácido Quinolínico e outros compostos neurotóxicos, reduzindo a produção de KYNA. Assim, as alterações nesse equilíbrio metabólico foram relacionadas à depressão, em parte, através da redução dos níveis de KYNA e da depleção de triptofano, precursor da serotonina, um neurotransmissor importante para o humor<sup>22</sup>.

A pesquisa de Chamberlain et al,<sup>23</sup> coletaram amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com depressão e de indivíduos saudáveis como grupo controle. A análise bioquímica revelou níveis significativamente mais elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), e de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), tanto no sangue quanto no Líquido cefalorraquidiano dos pacientes com depressão em comparação com o grupo controle.

Corroborando, Osimo et al,<sup>24</sup> avaliou se níveis elevados de inflamação na infância e adolescência poderiam aumentar o risco de depressão na idade adulta. Os pesquisadores acompanharam os níveis de uma proteína inflamatória (PCR) em um grupo de pessoas desde a infância até os 18 anos. Os resultados mostraram que aqueles com um aumento significativo nos níveis de PCR durante a adolescência tinham mais chances de desenvolver depressão moderada ou grave na idade adulta, confirmando um quadro de inflamação nos casos de depressão.

### **Exercício Físico Aeróbico e Depressão**

Imboden et al,<sup>25</sup> em estudo realizado com quarenta e dois pacientes divididos em dois grupos (exercício: n = 22; controle: n = 20), verificou que o exercício aeróbico teve efeitos positivos na gravidade dos sintomas e

nos sintomas cognitivos da depressão. O grupo que realizou os exercícios, foi associado a um alívio comparativamente maior da depressão em comparação ao controle.

Aydin, et al,<sup>26</sup> também verificou associação da prática de exercícios aeróbicos com a melhora da qualidade de vida e nos níveis de depressão de pacientes que receberam tratamentos anteriores para câncer de mama. Um total de 48 mulheres (idade média de 45,0 ± 2,2 anos) que foram previamente diagnosticadas com câncer de mama foram incluídas no estudo. Destas, 24 mulheres receberam o programa de exercícios, enquanto 24 mulheres restantes foram designadas como o grupo de controle e foram encorajadas a manter seu nível normal de atividade física. Os resultados mostraram que o exercício aeróbico impactou positivamente a qualidade de vida e a gravidade da depressão no grupo de estudo diminuiu significativamente.

Esses achados sugerem que o exercício físico de baixa e moderada intensidade pode ser eficaz na redução da inflamação e na melhora dos sintomas depressivos.

Corroborando, um estudo conduzido por Levebratt et al,<sup>27</sup> com 89 indivíduos diagnosticados com depressão foram randomizados para participar de um programa de exercícios físicos com diferentes intensidades, por 12 semanas. Incluiu grupos de exercício leve (aulas de ioga ou similar), moderado (aula de aeróbica de nível intermediário) e vigoroso (aula de aeróbica/treinamento de força e equilíbrio de maior intensidade). Os resultados demonstraram que os grupos de exercício leve e moderado apresentaram uma redução significativa nos níveis de IL-6, enquanto o grupo de exercício vigoroso apresentou um aumento. Além disso, foi observada uma correlação positiva entre a redução dos níveis de IL-6 e a melhora dos sintomas depressivos, reforçando a hipótese de que a inflamação desempenha um papel importante na patogênese da depressão.

Paolucci et al,<sup>28</sup> investigaram os efeitos de diferentes intensidades de exercício sobre marcadores inflamatórios e sintomas de depressão e ansiedade. Para isso, cinquenta e cinco participantes foram alocados aleatoriamente a três grupos: treinamento intervalado de alta intensidade (HIT), treinamento contínuo de intensidade moderada (MCT) e grupo controle sedentário, por seis semanas. Os resultados demonstraram que o grupo MCT apresentou redução significativa nos níveis de TNF- $\alpha$  em comparação com os outros grupos, sugerindo um efeito anti-inflamatório mais pronunciado com o exercício de intensidade moderada. Além disso, tanto o HIT quanto o MCT foram eficazes em reduzir os sintomas de depressão em relação ao grupo controle, sem diferenças significativas entre si.

Esses resultados podem indicar que o exercício físico, independentemente da intensidade, pode ser uma ferramenta eficaz para melhorar a saúde mental, possivelmente através da modulação da resposta inflamatória, através da diminuição de citocinas pró-inflamatórias.

De forma contraditória Hartmann<sup>29</sup> em estudo realizado com 26 participantes, sendo 13 com diagnóstico de transtornos mentais (ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático e/ou depressão) e 13 saudáveis, na qual realizaram um programa de treinamento aeróbico de 6 semanas, verificou níveis significativamente mais baixos de TNF- $\alpha$  nos participantes considerados saudáveis. No entanto, as seis semanas de exercícios aeróbicos de intensidade moderada reduziram a gravidade dos sintomas nos pacientes em tratamento de um transtorno de saúde mental. Além disso, os autores sugeriram uma ligação fisiológica entre capacidade aeróbica, gravidade dos sintomas, inflamação e adiposidade.

Outro fator relevante é a resposta do exercício na diminuição da medicação antidepressiva. Em ensaio clínico randomizado, simples-cego, complementar e controlado, realizado por Siqueira et al,<sup>30</sup> 57 pacientes (18-55 anos de idade) foram acompanhados por 28 dias. Todos os pacientes estavam livres de medicamentos, tinham sido diagnosticados com transtorno depressivo maior (TDM) sintomático e receberam dose flexível de sertralina durante o ensaio. Os pacientes foram randomizados em um de exercícios aeróbicos complementares e um grupo de nenhuma atividade por 4 semanas. Os escores de depressão diminuíram significativamente em ambos os grupos após a intervenção. No entanto, os pacientes no grupo de exercícios aeróbicos necessitaram de uma dose menor de sertralina em comparação ao grupo controle, demonstrando que um treinamento de 4 semanas de exercícios aeróbicos pode estar associado à eficácia antidepressiva.

#### **IV. Conclusão**

Esta pesquisa demonstra uma forte ligação entre depressão e inflamação. A atividade física regular pode modular a resposta inflamatória, levando a reduções nas citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, os exercícios aeróbicos surgem como uma abordagem não farmacológica promissora para o gerenciamento da depressão, o que reforça a importância do exercício físico aeróbico como um tratamento multifacetado, principalmente o exercício de intensidade moderada, capaz de modular tanto a saúde mental quanto a resposta inflamatória. Portanto, o efeito anti-inflamatório do exercício pode contribuir para os benefícios antidepressivos.

#### **Referências**

- [1]. Spellman T, Liston C. Toward Circuit Mechanisms Of Pathophysiology In Depression. *Am J Psychiatry*. 2020 May 1;177(5):381-390. Doi: 10.1176/Appi.Ajp.2020.20030280.
- [2]. Organização Pan-Americana Da Saúde – Opas. Depressão, 2024. Disponível Em: <https://www.paho.org/pt/topicos/Depressao>.
- [3]. National Institute Of Mental Health.Nimh. Informações Sobre Saúde Mental, 2024. Disponível Em:

- <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depression-sp>
- [4]. Aguiar, C. N., Da Silva Torres, M., Araújo, I. C., & Pereira, M. R. L. (2021). Mecanismos Neuroquímicos E Patologia Da Depressão. *Sempeaq-Semana De Pesquisa Da Unit-Alagoas*, (9)..
  - [5]. Bansal Y, Singh R, Parhar I, Kuhad A, Soga T. Quinolinic Acid And Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 In Depression: Role In Neuroprogression. *Front Pharmacol*. 2019 May 21;10:452. Doi: 10.3389/fphar.2019.00452.
  - [6]. Baumeister D, Russell A, Pariente Cm, Mondelli V. Inflammatory Biomarker Profiles Of Mental Disorders And Their Relation To Clinical, Social And Lifestyle Factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014 Jun;49(6):841-9. Doi: 10.1007/S00127-014-0887-Z.
  - [7]. Ribeiro Ag, Cruz Lp, Marchi Kc, Tirapelli Cr, Miaso Ai. Antidepressivos: Uso, Adesão E Conhecimento Entre Estudantes De Medicina [Antidepressants: Use, Adherence And Awareness Among Medical Students]. *Cien Saude Colet*. 2014 Jun;19(6):1825-33. Portuguese. Doi: 10.1590/1413-81232014196.06332013.
  - [8]. Cavalcante, Livia Teixeira Canuto, And Adélia Augusta Souto De Oliveira. "Methods Of Bibliographic Review In Scientific Studies." *Psicologia Em Revista* 26.1 (2020): 83-102.
  - [9]. Thapar A, Eyre O, Patel V, Brent D. Depression In Young People. *Lancet*. 2022 Aug 20;400(10352):617-631. Doi: 10.1016/S0140-6736(22)01012-1.
  - [10]. Bhatt S, Nagappa An, Patil Cr. Role Of Oxidative Stress In Depression. *Drug Discov Today*. 2020 Jul;25(7):1270-1276. Doi: 10.1016/J.Drudis.2020.05.001.
  - [11]. Gu S, Li Y, Jiang Y, Huang Jh, Wang F. Glymphatic Dysfunction Induced Oxidative Stress And Neuro-Inflammation In Major Depression Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Nov 20;11(11):2296. Doi: 10.3390/Antiox11112296.
  - [12]. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, Jia Y. A Meta-Analysis Of Oxidative Stress Markers In Depression. *Plos One*. 2015 Oct 7;10(10):E0138904. Doi: 10.1371/Journal.Pone.0138904.
  - [13]. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin And Neuroplasticity - Links Between Molecular, Functional And Structural Pathophysiology In Depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jun;77:317-326. Doi: 10.1016/J.Neubiorev.2017.03.007.
  - [14]. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy Dw, Fasano A, Miller Gw, Miller Ah, Mantovani A, Weyand Cm, Barzilai N, Goronzy Jj, Rando Ta, Effros Rb, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich Gm. Chronic Inflammation In The Etiology Of Disease Across The Life Span. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1822-1832. Doi: 10.1038/S41591-019-0675-0.
  - [15]. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros Me. Inflammation In Depression And The Potential For Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuroparmacol*. 2016;14(7):732-42. Doi: 10.2174/1570159x14666151208113700.
  - [16]. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory Responses And Inflammation-Associated Diseases In Organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. Doi: 10.18632/Oncotarget.23208.
  - [17]. Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide Attenuates Inflammatory Response In Membranous Glomerulo-Nephritis Rat Via Downregulation Of Nf-Kb Signaling Pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(6):901-910. Doi: 10.1159/000452591.
  - [18]. Frost JI, Schafer Dp. Microglia: Architects Of The Developing Nervous System. *Trends Cell Biol*. 2016 Aug;26(8):587-597. Doi: 10.1016/J.Tcb.2016.02.006. Epub 2016 Mar 20.
  - [19]. Miller Ah, Raison Cl. The Role Of Inflammation In Depression: From Evolutionary Imperative To Modern Treatment Target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. Doi: 10.1038/Nri.2015.5.
  - [20]. Nettis Ma, Pariante Cm. Is There Neuroinflammation In Depression? Understanding The Link Between The Brain And The Peripheral Immune System In Depression. *Int Rev Neurobiol*. 2020;152:23-40. Doi: 10.1016/Bs.Irn.2019.12.004.
  - [21]. Xie X, Liu J. New Role Of Astrocytes In Neuroprotective Mechanisms After Ischemic Stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Aug;81(8):748-755. Doi: 10.1055/S-0043-1770352.
  - [22]. Réus Gz, Jansen K, Titus S, Carvalho Af, Gabbay V, Quevedo J. Kynurenine Pathway Dysfunction In The Pathophysiology And Treatment Of Depression: Evidences From Animal And Human Studies. *J Psychiatr Res*. 2015 Sep;68:316-28. Doi: 10.1016/J.Jpsychires.2015.05.007.
  - [23]. Chamberlain Sr, Cavanagh J, De Boer P, Mondelli V, Jones Dnc, Drevets Wc, Cowen Pj, Harrison Na, Pointon L, Pariante Cm, Bullmore Et. Treatment-Resistant Depression And Peripheral C-Reactive Protein. *Br J Psychiatry*. 2019 Jan;214(1):11-19. Doi: 10.1192/Bjp.2018.66.
  - [24]. Osimo Ef, Baxter Lj, Lewis G, Jones Pb, Khandaker Gm. Prevalence Of Low-Grade Inflammation In Depression: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Crp Levels. *Psychol Med*. 2019 Sep;49(12):1958-1970. Doi: 10.1017/S0033291719001454.
  - [25]. Imboden C, Gerber M, Beck J, Holsboer-Trachsler E, Pühse U, Hatzinger M. Aerobic Exercise Or Stretching As Add-On To Inpatient Treatment Of Depression: Similar Antidepressant Effects On Depressive Symptoms And Larger Effects On Working Memory For Aerobic Exercise Alone. *J Affect Disord*. 2020 Nov 1;276:866-876. Doi: 10.1016/J.Jad.2020.07.052.
  - [26]. Aydin M, Kose E, Odabas I, Meric Bingul B, Demirci D, Aydin Z. The Effect Of Exercise On Life Quality And Depression Levels Of Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Mar 1;22(3):725-732. Doi: 10.31557/Apjcp.2021.22.3.725.
  - [27]. Lavebratt C, Herring Mp, Liu Jj, Wei Yb, Bossoli D, Hallgren M, Forsell Y. Interleukin-6 And Depressive Symptom Severity In Response To Physical Exercise. *Psychiatry Res*. 2017 Jun;252:270-276. Doi: 10.1016/J.Psychres.2017.03.012.
  - [28]. Paolucci Em, Loukov D, Bowdish Dme, Heisz Jj. Exercise Reduces Depression And Inflammation But Intensity Matters. *Biol Psychol*. 2018 Mar;133:79-84. Doi: 10.1016/J.Biopsycho.2018.01.015.
  - [29]. Hartmann Te, Robertson Cv, Miller Td, Hunter Jr, Skein M. Associations Between Exercise, Inflammation And Symptom Severity In Those With Mental Health Disorders. *Cytokine*. 2021 Oct;146:155648. Doi: 10.1016/J.Cyto.2021.155648.
  - [30]. Siqueira Cc, Valiengo Ll, Carvalho Af, Santos-Silva Pr, Missio G, De Sousa Rt, Di Natale G, Gattaz Wf, Moreno Ra, Machado-Vieira R. Antidepressant Efficacy Of Adjunctive Aerobic Activity And Associated Biomarkers In Major Depression: A 4-Week, Randomized, Single-Blind, Controlled Clinical Trial. *Plos One*. 2016 May 6;11(5):E0154195. Doi: 10.1371/Journal.Pone.0154195.