



Efeitos do Exercício Físico Sobre Marcadores Periféricos e Sua Relação com o Transtorno Depressivo Maior

Maria Eduarda de Freitas ^{a,*}, Flávia Maria Miotto ^b, Rafael Colombo ^c

^a Universidade de Caxias do Sul., Curso de Biomedicina, Caxias do Sul, RS, BRA ^b Universidade de Caxias do Sul., Curso de Medicina, Caxias do Sul, RS, BRA ^c Universidade de Caxias do Sul., Curso de Medicina, Coordenador de Trabalho de Conclusão de Curso, Caxias do Sul, RS, BRA.

Endereço: Rua Waldemar de Zorzi, 231, Caxias do Sul, RS, BRA. E-mail: mariaeduarda_0909@hotmail.com

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é caracterizado por uma etiologia diversificada, afetando milhões de pessoas no mundo todo, sendo uma das principais doenças incapacitantes da atualidade. Caracterizado por diversos sintomas, os pacientes com TDM muitas vezes não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais como farmacoterapia e psicoterapia, levando a busca de opções alternativas a fim de melhorar o prognóstico final. Nesse contexto, o exercício físico tem se destacado como uma intervenção complementar promissora. Estudos demonstram que o exercício físico pode reduzir significativamente os sintomas de depressão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho, por meio de uma revisão sistemática, investiga os efeitos do exercício físico sobre marcadores periféricos e sua relação com o TDM, explorando os mecanismos e hipóteses envolvidos a fim de entender como o exercício atua sobre a modulação de marcadores periféricos na melhora dos sintomas depressivos. Marcadores periféricos são biomarcadores que podem ser detectados em amostras periféricas do corpo, como o sangue, por exemplo. Esta revisão seguirá a seleção criteriosa de estudos, análise de dados de expressão gênica e concentração de biomarcadores nos estudos selecionados.

Palavras-chave: Biomarcadores; Exercício Físico; Transtorno Depressivo Maior.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is characterized by a distinct etiology, affecting millions of people worldwide, being one of the main disabling diseases today. Characterized by diverse symptoms, patients with MDD often do not respond better to conventional treatments such as pharmacotherapy and psychotherapy, leading to a search for alternative options to improve the final prognosis. Physical exercise has been highlighted as a promising complementary intervention in this context. Studies show that physical exercise can significantly reduce symptoms of depression and improve patients' quality of life. Through a systematic review, this work investigates the effects of physical exercise on peripheral markers and their relationship with MDD, exploring the mechanisms and hypotheses involved to understand how exercise acts on the modulation of peripheral markers in improving depressive symptoms. Peripheral markers are biomarkers that can be detected in peripheral body samples, such as blood, for example. This review has a careful selection of studies, analysis of gene expression data, and concentration of biomarkers in the selected studies.

Keywords: Biomarkers; Major Depressive Disorder; Physical Exercise

1. Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição que atinge aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das principais causas de incapacidade. Além disso, o TDM não faz distinções e afeta diferentes grupos populacionais. Dados sugerem que esse transtorno pode se fazer

presente em cerca de 10% da população ao longo da vida (Tolentino et al., 2018).

O TDM é caracterizado por uma variedade de sintomas que impactam profundamente a vida diária dos indivíduos que a enfrentam. (Cui et al., 2024) Segundo o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), para diagnosticar um Episódio de Transtorno Depressivo Maior, é necessário que o indivíduo apresente cinco ou mais sintomas por pelo menos duas semanas. Esses sintomas indicam o

caminho adequado para a escolha do tratamento psicoterápico recomendado dentro das mais diversas opções de medicamentos antidepressivos disponíveis no mercado atualmente (Tolentino et al., 2018).

Apesar do tratamento farmacológico ganhar uma atenção especial da ciência em relação aos seus efeitos benéficos no TDM, a combinação da farmacoterapia com a psicoterapia apresenta bons resultados (Guidi et al., 2021). No entanto, estudos mostraram que apenas cerca de um terço dos pacientes respondem bem ao primeiro tipo de medicamento utilizado (Maffioletti et al., 2020). Em pacientes que não apresentam resposta adequada ao protocolo convencional, tratamentos alternativos podem ser utilizados em conjunto com os fármacos, como a psicoterapia. Outra opção de terceira linha é a eletroconvulsoterapia (ECT), que utiliza estímulos elétricos para induzir convulsões controladas (Kellner et al., 2016). Entretanto, mesmo após diversas opções e tentativas de tratamento, a depressão resistente ao tratamento (DRT) é um problema recorrente. Dessa forma, diante das limitações encontradas nos métodos citados em relação à resposta aos tratamentos tradicionais, surge a necessidade de encontrarmos estratégias terapêuticas adjuvantes que melhorem os sintomas clínicos da depressão. Nesse contexto, o exercício físico se torna uma boa alternativa (Mikkelsen et al., 2017).

Diante dos desafios atuais para o entendimento da etiologia da depressão e da DRT, torna-se crucial investigar as teorias e os marcadores subjacentes que influenciam na resposta ao tratamento. A hipótese monoaminérgica indica que a diminuição dos neurotransmissores monoaminérgicos está associada aos sintomas depressivos, influenciando humor, motivação e resposta ao estresse. Estudos recentes destacam a relação entre esses neurotransmissores e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), crucial para o crescimento e a sobrevivência neuronal (Cui et al., 2024). Outra hipótese bastante discutida é a hipótese inflamatória, que propõe um papel para a inflamação no desenvolvimento da depressão maior (Cui et al., 2024). Além disso, essa inflamação ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), levando à produção excessiva de cortisol e consequentemente ao estresse (Pariante e Lightman, 2008). Estudos mostram que a prática regular de exercícios aumenta a síntese e a liberação desses neurotransmissores, o que pode melhorar o humor e reduzir os sintomas depressivos (Meeusen, 1995). O efeito crônico do exercício físico se mostra bastante duradouro em relação à redução dos níveis de marcadores periféricos inflamatórios, como TNF- α e IL-6 (Ignácio, 2019). Além disso, evidências recentes indicam que exercício aeróbico realizado por no mínimo três vezes semanais, pode ser tão eficaz quanto tratamentos convencionais, especialmente se utilizado como terapia complementar, reduzindo a inflamação sistêmica e a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a liberação de citocinas anti-inflamatórias. Ou seja, o exercício físico pode ajudar na diminuição dos níveis

de inflamação no corpo, o que pode resultar em uma melhora nos sintomas depressivos (Pariante e Lightman, 2008).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é investigar os efeitos do exercício físico sobre marcadores periféricos e sua relação com o transtorno depressivo maior (TDM), explorando os mecanismos neurobiológicos envolvidos com o seu efeito na depressão.

2. Justificativa

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição que atinge aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das principais causas de incapacidade (Tolentino et al., 2018). Embora a farmacoterapia e a psicoterapia tenham melhorado a sua eficácia nos últimos anos, um grande número de pacientes depressivos ainda não responde aos tratamentos convencionais. Nesse contexto, o risco de um prognóstico desfavorável e piora dos sintomas iniciais, inclusive suicídio, aumenta consideravelmente. (Maffioletti et al., 2020).

Dessa forma, a busca por terapias adjuvantes torna-se crucial para a melhora dos resultados clínicos e da qualidade de vida dos pacientes com TDM. Uma área de estudo em constante crescimento é o da aplicação do exercício físico como uma estratégia alternativa para o tratamento da depressão. Estudos recentes mostram uma consistência entre os benefícios do exercício físico e a redução dos sintomas depressivos, tanto do ponto de vista preventivo como terapêutico (Santos e Nascimento, 2024). O exercício físico é capaz de diminuir diversos sintomas psicológicos na depressão, resultando na melhora e diminuição da mortalidade associada à depressão. Além disso, pode ser tão eficiente quanto os tratamentos medicamentosos, e tem a vantagem de ser livre de efeitos colaterais adversos. (Belvederi Murri et al., 2019).

Ademais, sabe-se que o exercício físico provoca alterações em marcadores moleculares envolvidos com a depressão. Dessa forma, torna-se fundamental entender como ocorre essa resposta terapêutica e consequentemente quais são as alterações observadas nos marcadores periféricos associados ao exercício. Devido às diversas variáveis envolvidas, torna-se imprescindível questionar quais as principais estratégias utilizadas como tratamento adjuvante, levando em consideração frequência, volume e intensidade do exercício. (Santos e Nascimento, 2024).

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos do exercício físico sobre marcadores periféricos e sua relação com o transtorno depressivo maior (TDM), explorando os mecanismos neurobiológicos envolvidos com o seu efeito na

depressão.

3.2 Objetivos específicos

Para alcançar o propósito deste estudo, serão adotados os seguintes objetivos específicos:

Avaliar os efeitos do exercício físico aeróbico sobre a gravidade dos sintomas do transtorno depressivo maior através das escalas psicométricas;

Avaliar quais marcadores periféricos podem ser modulados pelo exercício físico aeróbico e quais as relações que esses marcadores apresentam com a base biológica do transtorno depressivo maior.

4. Referencial Teórico

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição que atinge aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das principais causas de incapacidade. Além disso, o TDM afeta pessoas de diferentes grupos populacionais, como mulheres grávidas, idosos, crianças e outros. Dados sugerem que esse transtorno pode se fazer presente em cerca de 10% da população ao longo da vida e podendo chegar a uma prevalência de 20% em ambientes clínicos (Tolentino et al., 2018).

O TDM é caracterizado por uma variedade de sintomas que impactam profundamente a vida diária dos indivíduos que a enfrentam. (Cui et al., 2024) Segundo o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), para diagnosticar um Episódio de Transtorno Depressivo Maior, é necessário que o indivíduo apresente cinco ou mais sintomas, por pelo menos duas semanas. Um desses sintomas deve ser o humor deprimido ou a anedonia, que é a perda de interesse ou prazer em realizar atividades que normalmente eram prazerosas. Ainda, os sintomas secundários do TDM incluem alterações no apetite ou peso, dificuldades no sono (insônia ou hipersonia), agitação psicomotora ou retardo, fadiga ou perda de energia, diminuição da capacidade de concentração, sentimentos de desvalorização ou culpa excessiva e tendências suicidas (Tolentino et al., 2018).

Os sintomas identificados através do DSM-5 podem direcionar a escolha do tratamento medicamentoso adequado (Tolentino et al., 2018). As diretrizes internacionais para o tratamento do transtorno depressivo maior recomendam como fármacos de primeira linha os antidepressivos (ADs), incluindo os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina (SSRIs), os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e uma variedade crescente de outros tipos de medicamentos. (Maffioletti et al., 2020).

Apesar do tratamento farmacológico ganhar uma atenção especial da ciência em relação aos seus efeitos benéficos no TDM, a combinação da farmacoterapia com a psicoterapia apresenta bons resultados. Essa associação é eficaz na prevenção de recaídas e recorrências. (Guidi et al., 2021). No entanto, embora os tratamentos

medicamentosos sejam a abordagem terapêutica mais comum para o TDM, muitas vezes eles não apresentam eficácia. Estudos mostraram que apenas cerca de um terço dos pacientes respondem bem ao primeiro tipo de medicamento utilizado. Uma parcela considerável, entre 30% e 40%, enfrenta dificuldades em responder aos tratamentos convencionais. Além disso, descobriu-se que utilizar medicamentos antidepressivos durante um curto período de tempo não impede que os pacientes apresentem recaídas. Porém, manter o tratamento antidepressivo por mais tempo parece ajudar na remissão dos sintomas (Maffioletti et al., 2020).

Em pacientes que não apresentam resposta adequada ao tratamento convencional, uma terapia de segunda ou terceira linha, conhecida como eletroconvulsoterapia (ECT), pode ser considerada (Kellner et al., 2016). A eletroconvulsoterapia utiliza estímulos elétricos para induzir convulsões controladas. Embora tenha sido desenvolvida há anos, a ECT é geralmente considerada como um último recurso no tratamento de condições mentais graves, como é o caso do transtorno depressivo maior. (Husain et al., 2004; Schoeyen et al., 2015; Malhi e Mann, 2018)

Considerando os obstáculos atuais para o tratamento adequado da depressão, surge a necessidade de explorar teorias subjacentes que estejam envolvidas com esse desfecho. Uma delas é a hipótese monoaminérgica, que sugere que a deficiência funcional de serotonina (5-HT), dopamina (DA) e norepinefrina (NE) são as principais causas da depressão maior. Além da hipótese monoaminérgica, atualmente, a hipótese inflamatória da depressão tem ganhado mais atenção do mundo acadêmico (Cui et al., 2024).

A hipótese monoaminérgica surgiu a partir de observações de manifestações clínicas, onde dois medicamentos, iproniazida e imipramina, inicialmente desenvolvidos para tratar condições não relacionadas à saúde mental, demonstraram uma notável eficácia antidepressiva em seres humanos. Posteriormente, estudos revelaram que ambos os compostos aumentam a transmissão de serotonina ou noradrenalina no sistema nervoso central. Além disso, a reserpina, antigamente utilizada para fins anti-hipertensivos, que depleta os estoques de monoaminas, produziu sintomas depressivos em um número considerável de pacientes (Krishnan e Nestler, 2008).

A hipótese indica que uma diminuição na disponibilidade ou na função dos neurotransmissores monoaminérgicos está associada ao desenvolvimento e à manifestação dos sintomas depressivos. Esses neurotransmissores, incluindo a serotonina (5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NE), são responsáveis por regular uma ampla gama de funções no cérebro, incluindo o humor, a motivação e a resposta ao estresse. Além disso, evidências recentes apontam para a importância da relação entre esses neurotransmissores e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína associada ao crescimento e sobrevivência neuronal (Cui et al., 2024).

O BDNF desempenha um papel crucial na

flexibilidade e no desenvolvimento do cérebro, e sua diminuição está ligada a várias doenças do sistema nervoso central. Sabemos que o BDNF tem a capacidade de influenciar a atividade neuronal e não é exclusivamente produzido por neurônios, mas também por células gliais chamadas astrócitos. No tratamento da depressão, é importante direcionar a sinalização mediada pelo BDNF e seu receptor, tirosina cinase B (TrkB). Estudos recentes revelaram uma relação entre a diminuição da formação de novos neurônios no hipocampo e os baixos níveis de BDNF e do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) no cérebro de indivíduos deprimidos (Cui et al., 2024). O surgimento dessa "hipótese do BDNF" foi sustentada por uma longa literatura pré-clínica, a qual indica que várias formas de estresse diminuem a atividade do BDNF no hipocampo, enquanto a administração prolongada de antidepressivos aumenta essa atividade (Krishnan e Nestler., 2008).

Ademais, os antidepressivos, além de aumentarem a atividade do BDNF, também podem ter efeitos anti-inflamatórios, regulando a redução da resposta imune associada ao estresse. A hipótese inflamatória, propõe que a inflamação no cérebro, causada por espécies reativas de oxigênio, citocinas inflamatórias e a ativação de inflamassomas, contribui para o desenvolvimento da depressão maior (Cui et al., 2024).

As pesquisas sobre os efeitos das citocinas do sistema imunológico inato cerebral e sua relação com o comportamento tem despertado grande interesse. As citocinas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento cerebral e podem contribuir para a saúde do cérebro, mantendo a integridade neuronal, estimulando a neurogênese e promovendo a remodelação sináptica (Dantzer et al., 1999). Além disso, as citocinas têm a capacidade de modificar os sistemas de neurocircuitos e neurotransmissores, resultando em mudanças comportamentais (Miller et al., 2009; Haroon et al., 2012).

No entanto, quando há exposição crônica a altos níveis de citocinas inflamatórias, pode-se observar uma redução na função dos neurotransmissores. Essas mudanças persistentes podem resultar em disfunções neuropsiquiátricas, como a depressão (Dantzer et al., 1999). Evidências sugerem que pacientes com depressão apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR), que são indicativos de um estado inflamatório crônico. Essas moléculas inflamatórias podem atravessar a barreira hematoencefálica e afetar diretamente a função neuronal, levando a alterações nos circuitos cerebrais relacionados ao humor e à cognição. Reforçando ainda mais essa ideia, alguns estudos realizados em líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes deprimidos demonstraram aumento considerável da quantidade de citocinas em relação ao grupo controle. (Felger e Lotrich, 2013).

Além disso, essa inflamação pode ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), levando à produção excessiva de cortisol, um hormônio do estresse que pode

intensificar os sintomas da doença. Níveis elevados de cortisol estão associados à diminuição da neurogênese no hipocampo, uma região do cérebro vital para a regulação do humor e da memória, aumentando a vulnerabilidade ao estresse. (Pariante e Lightman, 2008). O efeito inflamatório do cortisol também contribui para o aumento de citocinas periféricas, que podem migrar para o sistema nervoso central, intensificando a neuroinflamação. Essa inflamação central afeta o metabolismo do triptofano, um precursor da serotonina, reduzindo a sua disponibilidade e contribuindo para os sintomas depressivos. (Miller., 2013)

Relacionado com os sintomas depressivos, a neuroinflamação pode levar à toxicidade neuronal e à redução dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), um fator essencial para a sobrevivência e crescimento dos neurônios. A redução do BDNF está associada à apoptose neuronal e à diminuição do volume do córtex pré-frontal e do hipocampo, regiões cerebrais críticas para a regulação do humor e da cognição (Calabrese et al., 2014).

Além das abordagens farmacológicas convencionais, é de suma importância considerarmos terapias complementares para o tratamento da depressão. As hipóteses monoaminérgicas e inflamatórias oferecem perspectivas sobre as origens neurobiológicas da depressão, destacando a importância da regulação dos neurotransmissores e da resposta inflamatória no sistema nervoso central. No entanto, diante das limitações encontradas nos métodos citados em relação à resposta aos tratamentos tradicionais, surge a necessidade de intervenções adicionais que possam modificar esses processos fisiopatológicos de forma mais eficiente. Nesse contexto, o exercício físico, aos quais seus benefícios para a saúde mental vem sendo cada dia mais pesquisados, se torna uma boa alternativa (Mikkelsen et al., 2017).

Entender como o exercício físico afeta as demais funções fisiológicas do corpo humano é relevante para buscarmos quais são as suas possíveis aplicações como estratégia terapêutica, entretanto, os mecanismos pelos quais esses benefícios são alcançados ainda não foram completamente esclarecidos. É provável que uma combinação de ações fisiológicas induzidas pelo exercício seja responsável por esses efeitos benéficos. Uma hipótese atual sugere que o exercício induz a produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que atua no crescimento, diferenciação e sobrevivência dos neurônios (Dinoff et al., 2016)

Além disso, uma das grandes hipóteses já discutidas anteriormente sobre a etiologia da depressão é a hipótese monoaminérgica. O exercício físico regular tem demonstrado aumentar a eficácia de neurotransmissores como serotonina, norepinefrina e dopamina. Essa modulação é semelhante à ação de muitos fármacos antidepressivos, sugerindo que o exercício pode agir como uma alternativa ou um complemento aos tratamentos farmacológicos convencionais (Mikkelsen et al., 2017).

Ademais, a hipótese inflamatória da depressão sugere que processos inflamatórios desempenham um papel crucial no desenvolvimento e manutenção dos sintomas depressivos (Cui et al., 2024). Estudos mostram que a prática de exercício físico regular pode reduzir a inflamação sistêmica, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a liberação de citocinas anti-inflamatórias. Dessa forma, o exercício físico pode ajudar na diminuição dos níveis de inflamação no corpo, o que pode resultar em uma melhora nos sintomas depressivos. Essa inflamação ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), levando à produção excessiva de cortisol, um hormônio do estresse que pode intensificar os sintomas da doença (Pariante e Lightman, 2008). O exercício não apenas promove alterações neuroplásticas de melhora no funcionamento cortical, mas também melhora a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). De fato, foi observado que a prática do exercício físico regula a liberação hormonal da adeno hipófise, causando assim a redução das mudanças de humor relacionadas ao estresse (Mikkelsen et al., 2017).

5. Metodologia

5.1 Critérios de elegibilidade

A questão de pesquisa foi desenvolvida através da estratégia PECOS (Patient, Exposure, Comparators, Outcome, Study Design). Os estudos foram elegíveis se incluírem (1) amostra de população adulta com indivíduos entre 18 e 60 anos, diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior através do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM-V) ou da Classificação Internacional de Doenças (CID); (2) intervenções envolvendo exercício físico de forma estruturada, com o período mínimo de seis semanas de duração e três dias na semana de frequência; (3) comparados com sujeitos sem a doença/controle; (4) que realizaram análises de marcadores periféricos que podem ser associados com a depressão; (5) apenas ensaios clínicos que avaliam a comparação entre o grupo tratado (exercício físico) e o grupo controle (sem exercício físico); Os estudos de revisões sistemáticas, capítulos de livros, resenhas, teses/dissertações, estudos que apresentam pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior associado a outros transtornos mentais e com doenças inflamatórias crônicas foram excluídos desta revisão sistemática.

5.2 Fontes de informação e estratégias de busca

A busca foi realizada utilizando apenas artigos na língua inglesa e publicados nos últimos 10 anos (2014 - 2024). Os estudos foram selecionados em Agosto de 2024 na seguinte base de dados: PubMed. As listas de referências de todos os artigos incluídos foram examinadas para identificar outros estudos elegíveis. Realizamos buscas manuais nos documentos que citam qualquer um dos estudos inicialmente incluídos em

nossa revisão, bem como nos artigos incluídos em revisões sistemáticas anteriores.

5.3 Estratégia de pesquisa

Para a busca no banco de dados utilizamos os seguintes Mesh-Terms: (“Depressive Disorder, Major” OR “Depressive Disorder” OR “Depression” OR “Major Depressive Disorder”) AND (“Exercise” OR “Aerobic Exercise” OR “Endurance Training” OR “Circuit-Based Exercise”) AND (“Biomarkers” OR “Proteomics” OR “Genomics” OR “Gene Expression Profiling”).

5.4 Processo de seleção

O processo de triagem foi feito da seguinte maneira, realizamos a leitura dos títulos e resumos por cada revisor e foram excluídos os estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Por último, todos os artigos restantes e considerados relevantes foram avaliados através da leitura completa do texto. Nos estudos incluídos na revisão, a lista de referências foi revisada e os estudos potencialmente relevantes foram avaliados quanto à elegibilidade para garantir que todos os estudos que atendiam aos critérios de inclusão foram incluídos (Figura 1).

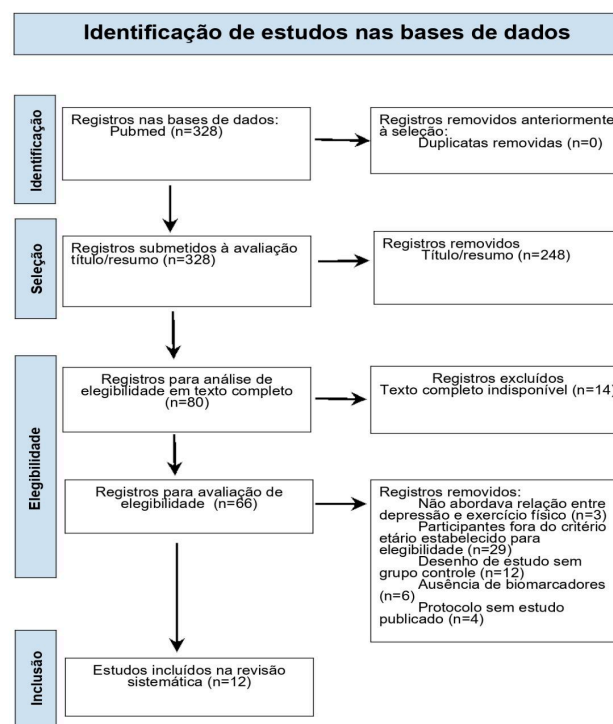


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos
Fonte: Adaptado de PRISMA (2020).

5.5 Processo de coleta de dados.

Para esta etapa, coletamos as seguintes informações: (1) os autores e data do estudo; (2) população (ou seja, número de sujeitos e suas características); (3) desenho do estudo, (4) métodos de coleta dos marcadores periféricos; (5) e os resultados encontrados sobre as

alterações dos marcadores periféricos associados ao efeito do exercício físico em indivíduos depressivos. Como desfecho primário será avaliado o conteúdo dos marcadores periféricos (expressão gênica, imuno conteúdo, concentração, atividade).

Esta análise dos marcadores periféricos associados aos efeitos do exercício físico na depressão permitiu-nos avaliar se as amostras de pacientes se agrupam de forma significativamente diferente (ou seja, com pouca ou nenhuma sobreposição) em comparação com as amostras de participantes do grupo controle, ou se sobrepõem, sugerindo assim que os dois grupos não são distintos. As amostras do grupo controle foram definidas como os indivíduos sem a condição patológica (Transtorno Depressivo Maior).

AUTORES	ANO	MARCADORES MOLECULARES		ESCALA	PROTOCOLO DE EXERCÍCIO
		AUMENTOU	DIMINUIU		
ZHUOHUI CHEN <i>et al</i>	2024	CD226	-	-	-
MARCO CALAPAI <i>et al</i>	2024	BDNF	1L-17 1L-1B CORTISOL ACTH	IPAQ	150 - 300 MIN POR SEMANA
MARWA M. ELSAYED <i>et al</i>	2022	SHBG	ESTRADIOL TESTO T TESTO L	SDS	3X NA SEMANA POR 12 SEMANAS
RYAN E. ROSS <i>et al</i>	2019	BDNF	-	MADRS	-
CHAD D. RETHORST <i>et al</i>	2015	BDNF	1L-1B TNF- α	IDS-C	12 SEMANAS
JANEY PETERSON <i>et al</i>	2014	-	IL-6 PCR CORTISOL	CES-D 10	12 MESES DE DURAÇÃO
PAOLO M. CUNHA <i>et al</i>	2023	BDNF COL HDL	COL TOTAL E LDL HBA1C ÓXIDO NÍTRICO	GDS-15	3X NA SEMANA POR 12 SEMANAS
LINGLING WANG <i>et al</i>	2024	COL HDL	COL TOTAL TRIGLICÉRIDEOS COL LDL	SDS	3X A 4X NA SEMANA
JOANNE GOURGOUVELIS <i>et al</i>	2018	-	IL-6 TNF	MDI	1 HORA POR SESSÃO POR 8 SEMANAS
RIKKE S. KRAWCYK <i>et al</i>	2019	BDNF TNF- α CAR	-	HDRS17 BDI	5 DIAS NA SEMANA POR 12 SEMANAS
CHRISTIAN IMBODEN <i>et al</i>	2019	ÁCIDO ÚRICO	LEUCO TOTAIS AC SIALICO PCR HBA1C ADIPONECTINA 8-OXO-DESOXIGUANOSINA PCR	PHQ-2 DSM-IV	3X NA SEMANA POR 6 SEMANAS
MARIJANA V. LOVRENCIC <i>et al</i>	2015	-	-	PROMIS	6X NA SEMANA

Figura 2 – Tabela Final De Extração De Resultados
Fonte: Autora 2024.

6. Resultados e Discussões

Os estudos revisados abordam os efeitos do exercício físico em uma variedade de biomarcadores e escalas psicométricas, ilustrando tanto alterações em marcadores moleculares relacionados ao sistema imune e ao estresse quanto melhorias nos sintomas depressivos. A diversidade nos tipos de marcadores, como BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), IL-6 (interleucina-6), TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa), cortisol, e outros indicadores de inflamação e estresse, evidencia um impacto positivo do exercício físico na depressão.

6.1 Aumento De Biomarcadores E A Relação Com Benefícios Neurológicos.

Alguns dos estudos mais recentes, como os de Marco Calapai et al. (2024) e Paolo M. Cunha et al. (2023), identificaram aumentos significativos de BDNF em pacientes que participaram de um programa de exercícios físicos. O BDNF é fundamental para a neuroplasticidade e tem sido cada vez mais associado a melhorias cognitivas e emocionais em indivíduos com TDM. Esses achados reforçam a hipótese de que o

exercício físico pode induzir mudanças no sistema nervoso central, contribuindo para o alívio dos sintomas depressivos.

Estudos em neurociência mostram que o BDNF é essencial para a plasticidade sináptica e neurogênese, dois processos que envolvem o fortalecimento das conexões e a formação de novos neurônios, especialmente no hipocampo, uma área do cérebro envolvida na regulação do humor e da memória. Ou seja, baixos níveis de BDNF estão frequentemente associados a distúrbios do humor, como é o caso da depressão, enquanto o aumento desse fator neurotrófico promove a manutenção e a plasticidade das células nervosas (Autry et al., 2012).

Esse efeito neurotrófico do BDNF contribui para a resistência do cérebro diante do estresse e da inflamação, fatores etiológicos importantes para a depressão. Podemos destacar que o aumento de BDNF, estimulado pelo exercício físico, pode ajudar a reduzir os efeitos prejudiciais do estresse crônico sobre o cérebro, ajudando a restabelecer o equilíbrio nas redes neurais que participam da regulação do humor (Phillips., 2017).

Além disso, o aumento de BDNF pode melhorar a resposta aos tratamentos convencionais, como os antidepressivos de primeira linha, ao promover a recuperação das funções neurais. Dessa forma, a elevação do BDNF através do exercício físico não apenas auxilia diretamente na melhora dos sintomas depressivos, mas também complementa outros tratamentos ao fortalecer as ações fisiológicas do corpo, necessárias para manter a saúde mental estável (Zhang et al., 2016).

6.2 Redução De Citocinas Pró-Inflamatórias E Efeito Anti-Inflamatório Do Exercício.

Estudos como o de Rikke S. Krawcyk et al. (2019) relatam uma redução em citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa, após intervenções que utilizam o exercício físico como estratégia. Na depressão, níveis elevados de IL-6 têm sido associados a uma inflamação crônica de baixo grau, o que pode aumentar os sintomas e a gravidade da depressão. Já o TNF-alfa, quando em excesso, pode levar a uma inflamação crônica, que tem sido associada a várias condições, incluindo distúrbios de humor como a depressão. A redução desses marcadores inflamatórios pode ser interpretada como um efeito anti-inflamatório do exercício, alinhando assim, com a teoria da hipótese inflamatória da depressão, que sugere que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias podem agravar sintomas depressivos. Esses achados sustentam a ideia de que o exercício físico age como um modulador do sistema imunológico, o que pode ter um papel relevante na melhoria dos sintomas depressivos.

Ainda, altos níveis de IL-6 são facilmente encontrados em pacientes com depressão e estão relacionados a sintomas como fadiga, perda de interesse e dificuldade de concentração. Assim, o exercício físico também pode estar associado a uma melhora na percepção de fadiga de pacientes depressivos que participam de um

programa de exercícios físicos (Marsland et al., 2017).

Já o TNF-alfa, pode intensificar a inflamação em múltiplos sistemas, exacerbando o estado depressivo. Esses achados sustentam a hipótese inflamatória da depressão, que sugere que citocinas pró-inflamatórias elevadas podem piorar os sintomas depressivos (Dowlati et al., 2010).

Com isso, podemos observar que a prática de exercício físico regular, ao reduzir essas citocinas, age como um modulador do sistema neurológico. Dessa forma, o exercício físico pode ter função inibitória sobre esses biomarcadores envolvidos com a etiologia dos sintomas depressivos. Ou seja, o exercício não apenas ameniza os sintomas do TDM, como também ameniza a inflamação sistêmica, sustentando a ideia de atuar melhorando o quadro da hipótese inflamatória da depressão (Pullen et al., 2008).

6.3 Efeitos Sobre Hormônios Do Estresse E O Metabolismo.

De acordo com estudos de Hayley T. Dillon et al. (2022) e Marwa M. Elsayed et al. (2022) o exercício físico regular também atua diretamente na regulação dos hormônios do estresse, como o cortisol e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e pode promover alterações benéficas no metabolismo. Em situações de estresse, os níveis de cortisol podem se manter elevados, o que está relacionado com a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise e com a hipótese inflamatória da depressão.

Um estudo mostrou que o exercício físico de intensidade moderada a vigorosa pode reduzir os níveis de cortisol em repouso e melhorar a resposta ao estresse. Esses efeitos ocorrem porque o exercício aumenta a tolerância do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que regula a liberação de cortisol e ACTH em resposta ao estresse. A regulação desses hormônios pode contribuir para uma maior estabilidade emocional e um melhor controle dos sintomas depressivos (Rimmele et al., 2009).

6.4 Impacto Em Outros Marcadores Metabólicos E Lipídicos.

Alguns estudos, como os de Paolo M. Cunha et al. (2023) e Lingling Wang et al. (2024), indicam que o exercício também influencia marcadores metabólicos, como colesterol total, HDL (lipoproteína de alta densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos. Essas melhorias em parâmetros metabólicos podem ter implicações positivas na saúde geral dos indivíduos acometidos pelo TDM, reduzindo o risco de comorbidades.

Além disso, o perfil lipídico está diretamente ligado ao quadro inflamatório. Níveis elevados de LDL e triglicerídeos, juntamente com baixos níveis de HDL, estão associados a um estado pró-inflamatório crônico. Ademais, o excesso de LDL pode levar à formação de partículas oxidativas e à ativação de vias inflamatórias, resultando no aumento de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa e IL-6. Por outro lado, o HDL tem

propriedades anti-inflamatórias, ajudando a reduzir a inflamação sistêmica (Esser et al., 2014).

A prática regular de exercícios contribui para a melhora do perfil lipídico, reduzindo os níveis de LDL e triglicerídeos, enquanto aumenta o HDL. Essa modulação do perfil lipídico, reduz a ativação de vias inflamatórias e diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias no organismo, o que pode ser realmente benéfico para pacientes com TDM. Isso sugere que o exercício físico não só melhora a saúde metabólica, mas também contribui para a redução da inflamação sistêmica, reforçando a hipótese inflamatória da depressão e o papel benéfico do exercício físico sobre esses desfechos.

Esses achados enfatizam que o controle do perfil lipídico não é apenas uma medida de saúde cardiovascular, mas também um fator importante na diminuição de processos inflamatórios, que contribuem para a resistência dos sintomas depressivos.

6.5 Escalas De Depressão E Avaliação De Saúde Mental.

Além dos biomarcadores, os estudos utilizaram diversas escalas para avaliar sintomas de depressão e qualidade de vida, como a CES-D 10 (Center for Epidemiological Studies Depression Scale), MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) e IDS-C (Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician Rated). Essas escalas são amplamente usadas para medir a gravidade dos sintomas depressivos e o impacto das intervenções na saúde mental.

Estudos recentes, como o de Morres et al. (2018), utilizando a escala HADS, mostraram que o exercício físico regular reduziu significativamente os níveis de ansiedade e depressão em adultos com sintomas moderados a graves em apenas 12 semanas. Além disso, a prática de exercícios não apenas reduz os sintomas depressivos avaliados por essas escalas, mas promove benefícios prolongados, ajudando a prevenir recaídas em casos de TDM (Schuch et al., 2018).

A combinação de avaliações clínicas por meio de escalas psicométricas e análises biomoleculares reforça o potencial do exercício como um tratamento adjuvante eficaz para a melhora do TDM, tanto para os sintomas físicos, como emocionais.

6.6 Tipos De Exercícios E Seus Efeitos No Transtorno Depressivo Maior.

Diferentes modalidades de exercício físico oferecem benefícios específicos e relevantes no tratamento adjuvante da depressão. Entre as modalidades mais estudadas, estão o exercício aeróbico, o treinamento de força e a combinação das duas modalidades.

6.6.1 Exercício Aeróbico.

O exercício aeróbico, como corrida, ciclismo e natação, é amplamente recomendado para indivíduos

com TDM devido aos seus benefícios fisiológicos e psicológicos. De acordo com o estudo de Morres et al. (2019), a prática regular de pelo menos 30 minutos, 3 vezes por semana, está associada à redução de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa, e ao aumento de BDNF.

Essas mudanças ajudam a reduzir a inflamação sistêmica e a promover a neuroplasticidade, fatores cruciais na melhora dos sintomas da depressão. Por esses motivos, o exercício aeróbico é considerado uma das modalidades mais eficazes, especialmente em curto e médio prazo.

6.6.2 Treinamento Resistido.

Já o treinamento resistido, musculação ou exercícios com peso corporal, também têm ganhado atenção tanto pela população em geral como pelos pesquisadores na área da saúde mental. Segundo a pesquisa de Gordon et al. 2018, esse tipo de exercício, além de promover melhorias na força muscular, também atua na elevação da autoestima, o que pode ser um fator importante na redução dos sintomas depressivos. Embora seus efeitos sobre o BDNF sejam menos consistentes quando comparados ao do exercício físico aeróbico, o treinamento resistido entra como forte aliado aos pacientes desmotivados, tendo em vista que exige menos tempo por sessão e promove uma melhora da autoestima.

6.6.3 Exercício Combinado

Programas que combinam exercícios aeróbicos e de resistência oferecem benefícios complementares. Hallgren et al. (2016) relata que essa abordagem potencializa tanto os efeitos anti-inflamatórios quanto os ganhos metabólicos, promovendo resultados mais consistentes a longo prazo. Além disso, a prática pode aumentar a adesão ao tratamento, uma vez que proporciona uma variedade de atividades.

6.7 Considerações Sobre A Duração Dos Efeitos

Uma questão importante observada é o tempo necessário para que o exercício apresente efeitos duradouros nos biomarcadores e na sintomatologia depressiva. Embora alguns estudos mostram efeitos agudos, a maioria sugere que são necessárias várias semanas de prática regular para que as alterações nos marcadores se tornem significativas. Os estudos mostram que o período de intervenção com exercícios físicos necessário para alcançar efeitos significativos sobre biomarcadores e sintomas depressivos pode variar de 6 a 12 semanas na maioria dos casos, no entanto, alguns estudos relatam durações de até 12 meses. Esse intervalo reflete a individualidade e a complexidade do organismo de cada indivíduo.

6.7.1 Períodos Curtos (6 A 8 Semanas)

Achados como o de Joanne Gourgouvelis (2018), que analisaram exercícios físicos com duração de 1 hora, frequência de 3 vezes na semana e realizado por 8 semanas, nos mostram reduções nos níveis de IL-6 e TNF-alfa, sugerindo que, mesmo em períodos mais curtos, o exercício pode estar relacionado com um efeito benéfico sobre o metabolismo e sobre a inflamação. Outro estudo de curta duração foi o de Christian Imboden (2019), que utilizou uma frequência de 3 vezes na semana pelo período de 6 semanas. Esse estudo também mostrou alterações em marcadores, tais como uma redução na PCR e ácido úrico, marcadores relevantes para a inflamação sistêmica.

Embora os períodos curtos possam não ser suficientes para alcançar mudanças metabólicas profundas, como a regulação do perfil lipídico ou aumento sustentado de BDNF, eles ainda proporcionam benefícios importantes. Segundo Herring et al. (2010), a prática de exercícios em períodos curtos pode reduzir sintomas de ansiedade e melhorar o humor, efeitos que ajudam a aumentar a adesão a intervenções mais prolongadas.

Os resultados sugerem que intervenções de 6 a 8 semanas são úteis para iniciar o processo de modulação inflamatória e regulação do estresse, funcionando como um ponto de partida para intervenções de médio e longo prazo, que consolidam esses efeitos.

6.7.2 Períodos Médio (12 Semanas)

O período de 12 semanas foi comum nos estudos revisados e apresentou resultados sólidos para a elevação de BDNF e redução de citocinas inflamatórias. Estudos como o de Chad D. Rethorst et al. (2015) e Paulo M. Cunha et al. (2023), com intervenções com uma frequência de 3 vezes por semana, demonstraram aumentos no BDNF e reduções em marcadores inflamatórios como IL-1B e PCR. Esse período médio parece ser particularmente eficaz para observar efeitos duradouros nos marcadores inflamatórios no cérebro e na melhora dos sintomas depressivos.

Segundo Schuch et al. (2016), intervenções de 12 semanas são suficientes para reduzir significativamente os sintomas depressivos em populações clinicamente diagnosticadas com TDM. Esse período permite adaptações neurológicas e imunológicas significativas, incluindo a estabilização do eixo HPA, redução dos sinais inflamatórios e melhora do metabolismo energético. Além disso, os exercícios regulares são eficazes na criação de uma rotina sustentável, fator crucial para a manutenção dos benefícios ao longo do tempo.

Esses resultados sugerem que 12 semanas representam um tempo ideal para a observação de mudanças significativas, tanto em marcadores periféricos quanto em sintomas clínicos.

6.7.3 Períodos Longos (Acima De 6 Meses)

Em intervenções mais prolongadas, como o proposto no estudo de Janey Peterson et al. (2014), que teve duração de 12 meses, observou-se uma redução mais profunda de marcadores como cortisol e IL-6. Esses períodos longos são particularmente vantajosos para a estabilidade de efeitos no metabolismo e na regulação do estresse, promovendo uma adaptação mais duradoura do sistema imunológico e das respostas hormonais ao exercício.

Pesquisas como as de Pedersen e Saltin (2015) indicam que intervenções mais longas são particularmente eficazes na estabilização de fatores metabólicos, como colesterol total e glicemia, e na manutenção dos níveis de BDNF elevados. Esses efeitos são especialmente importantes em indivíduos com depressão, pois reduzem o risco de comorbidades associadas, como doenças cardiovasculares e metabólicas. Ademais, em protocolos de exercício físico com um período maior do que 6 meses, o impacto psicológico do exercício é mais visível, com melhorias significativas na qualidade de vida e na redução dos sintomas depressivos. Isso ocorre porque períodos mais longos permitem a consolidação de mudanças comportamentais e adaptativas, como maior redução dos níveis de inflamação.

Esses achados mostram que, enquanto períodos médios são eficazes para iniciar mudanças biológicas e clínicas, longos períodos são necessários para consolidar

e manter os benefícios, promovendo um impacto duradouro na saúde física e mental (figura 3).

9. Considerações Finais

Este trabalho investigou os efeitos do exercício físico sobre marcadores periféricos e sua relação com o Transtorno Depressivo Maior (TDM), trazendo uma visão sobre os mecanismos biológicos e psicológicos que sustentam essa intervenção. A revisão dos estudos demonstra que o exercício físico não apenas melhora os sintomas clínicos da depressão, mas também tem um impacto direto e positivo sobre uma ampla gama de biomarcadores, reforçando sua importância como tratamento adjuvante no TDM.

Os resultados mostram que o exercício físico modula marcadores inflamatórios, reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa, ao mesmo tempo que promove um aumento na liberação de citocinas anti-inflamatórias. Além disso, o exercício físico aumenta os níveis de BDNF, um fator essencial para a neuroplasticidade, e que contribui para o fortalecimento das redes neurais. Esses efeitos são complementados pela regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e pela estabilização dos níveis de cortisol, diminuindo assim, o impacto do estresse no organismo.

Ademais, melhorias no perfil lipídico e no metabolismo, como aumento de HDL e redução de LDL e triglicerídeos, indicam que o exercício atua de forma sistêmica, beneficiando não apenas mecanismos específicos, mas sim o corpo como um todo, promovendo benefícios no sistema metabólico, imunológico e nervoso. A análise das intervenções revelou que períodos de 12 semanas, com exercícios aeróbicos, de força ou combinados, realizados no mínimo 3 vezes na semana, são eficazes para alcançar resultados significativos, enquanto períodos mais longos tornam a adesão ao tratamento e os benefícios mais duradouros.

Com base nessas informações, podemos concluir que o exercício físico deve ser considerado não apenas como um tratamento adjuvante para o TDM, mas também como uma abordagem multifatorial que promove a saúde física, mental e psicológica.

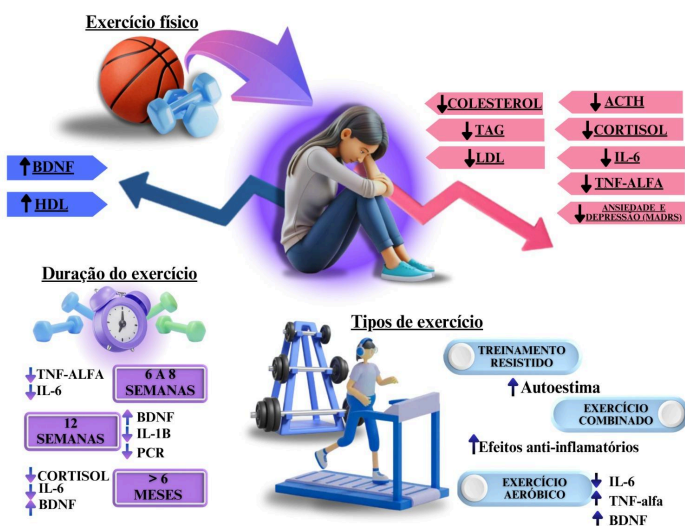


Figura 3 - Contexto geral de visualização dos resultados.

Fonte: Autora 2024.

Referências

1. Autry AE, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. Daws LC, organizador. Pharmacol Rev. abril de 2012;64(2):238-58.
2. Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, Gass P, Riva MA, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. Front Cell Neurosci [Internet]. 22 de dezembro de 2014 [citado 16 de junho de 2024];8.
3. Calapai M, Puzzo L, Bova G, Vecchio DA, Blandino R, Barbagallo A,

et al. Effects of Physical Exercise and Motor Activity on Depression and Anxiety in Post-Mastectomy Pain Syndrome. Life. 2 de janeiro de 2024;14(1):77.

4. Chen Z, Wang X, Teng Z, Liu M, Liu F, Huang J, et al. Modifiable lifestyle factors influencing psychiatric disorders mediated by plasma proteins: A systemic Mendelian randomization study. Journal of Affective Disorders. abril de 2024;350:582-9.

5. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Sig

Transduct Target Ther. 9 de fevereiro de 2024;9(1):30.

6.Cunha PM, Nunes JP, Werneck AO, Ribeiro AS, Da Silva Machado DG, Kassiano W, et al. Effect of Resistance Exercise Orders on Health Parameters in Trained Older Women: A Randomized Crossover Trial. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. janeiro de 2023;55(1):119–32.

7.Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R. Cytokines, stress, and depression. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999.

8.Dillon HT, Saner NJ, Ilesley T, Kliman D, Spencer A, Avery S, et al. Preventing the adverse cardiovascular consequences of allogeneic stem cell transplantation with a multi-faceted exercise intervention: the ALLO-Active trial protocol. *BMC Cancer*. 17 de agosto de 2022;22(1):898.

9.Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. Hills RK, organizador. *PLoS ONE*. 22 de setembro de 2016;11(9):e0163037.

10. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*. março de 2010;67(5):446–57.

11.Elsayed MM, El Refaye GE, Rabiee A, Abouzeid S, Elsis HF. Aerobic exercise with diet induces hormonal, metabolic, and psychological changes in postmenopausal obese women. *Heliyon*. março de 2022;8(3):e09165.

12.Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. agosto de 2014;105(2):141–50.

13.Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. agosto de 2013;246:199–229.

14.Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, Meyer JD, Lyons M, Herring MP. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms: Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 1o de junho de 2018;75(6):566.

15.Gourgouvelis J, Yelder P, Clarke ST, Behbahani H, Murphy BA. Exercise Leads to Better Clinical Outcomes in Those Receiving Medication Plus Cognitive Behavioral Therapy for Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 6 de março de 2018;9:37.

16.Guidi J, Fava GA. Sequential Combination of Pharmacotherapy and Psychotherapy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1o de março de 2021;78(3):261.

17.Hallgren M, Helgadóttir B, Herring MP, Zeebari Z, Lindefors N, Kalso V, et al. Exercise and internet-based cognitive-behavioural therapy for depression: multicentre randomised controlled trial with 12-month follow-up. *Br J Psychiatry*. novembro de 2016;209(5):414–20.

18.Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacol*. janeiro de 2012;37(1):137–62.

19.Herring MP. The Effect of Exercise Training on Anxiety Symptoms Among Patients: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 22 de fevereiro de 2010;170(4):321.

20.Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, et

Disease, and Physical Activity: How Much Exercise Is Enough? *Clinical Therapeutics*. novembro de 2014;36(11):1518–30.

37.Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural*

al. Speed of Response and Remission in Major Depressive Disorder With Acute Electroconvulsive Therapy (ECT): A Consortium for Research in ECT (CORE) Report. *J Clin Psychiatry*. 15 de abril de 2004;65(4):485–91.

21.Ignácio ZM, Da Silva RS, Plissari ME, Quevedo J, Réus GZ. Physical Exercise and Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. *Mol Neurobiol*. dezembro de 2019;56(12):8323–35.

22.Imboden C, Gerber M, Beck J, Eckert A, Pühse U, Holsboer-Trachsler E, et al. Effects of Aerobic Exercise as Add-On Treatment for Inpatients With Moderate to Severe Depression on Depression Severity, Sleep, Cognition, Psychological Well-Being, and Biomarkers: Study Protocol, Description of Study Population, and Manipulation Check. *Front Psychiatry*. 25 de abril de 2019;10:262.

23.Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, McCall WV, Petrides G, Rudorfer MV, et al. Right Unilateral Ultrabrief Pulse ECT in Geriatric Depression: Phase 1 of the PRIDE Study. *AJP*. novembro de 2016;173(11):1101–9.

24.Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. outubro de 2008;455(7215):894–902.

25.Maffioletti E, Minelli A, Tardito D, Gennarelli M. Blues in the Brain and Beyond: Molecular Bases of Major Depressive Disorder and Relative Pharmacological and Non-Pharmacological Treatments. *Genes*. 18 de setembro de 2020;11(9):1089.

26.Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. novembro de 2018;392(10161):2299–312.

27.Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. agosto de 2017;64:208–19.

28.Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and Brain Neurotransmission: *Sports Medicine*. setembro de 1995;20(3):160–88.

29.Mikkelsen K, Stojanovska L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. *Maturitas*. dezembro de 2017;106:48–56.

30.Miller AH. Conceptual Confluence: The Kynurenine Pathway as a Common Target for Ketamine and the Convergence of the Inflammation and Glutamate Hypotheses of Depression. *Neuropsychopharmacol*. agosto de 2013;38(9):1607–8.

31.Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*. maio de 2009;65(9):732–41.

32.Morres ID, Hatzigeorgiadis A, Stathi A, Comoutos N, Arpin-Cribbie C, Krommidas C, et al. Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. janeiro de 2019;36(1):39–53.

33.Murri MB, Amore M, Menchetti M, Toni G, Neviani F, Cerri M, et al. Physical exercise for late-life major depression. *Br J Psychiatry*. setembro de 2015;207(3):235–42.

34.Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*. setembro de 2008;31(9):464–8.

35.Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Med Sci Sports*. dezembro de 2015;25(S3):1–72.

36.Peterson JC, Charlson ME, Wells MT, Altemus M. Depression, Coronary Artery

Plasticity. 2017;2017:1–17.

38.Pullen PR, Nagamia SH, Mehta PK, Thompson WR, Benardot D, Hammoud R, et al. Effects of Yoga on Inflammation and Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. junho de 2008;14(5):407–13.

- 39.Rethorst CD, Greer TL, Toups MSP, Bernstein I, Carmody TJ, Trivedi MH. IL-1 β and BDNF are associated with improvement in hypersomnia but not insomnia following exercise in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 4 de agosto de 2015;5(8):e611–e611.
- 40.Rimmele U, Seiler R, Marti B, Wirtz PH, Ehlert U, Heinrichs M. The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. fevereiro de 2009;34(2):190–8.
- 41.Ross RE, Saladin ME, George MS, Gregory CM. High-Intensity Aerobic Exercise Acutely Increases Brain-derived Neurotrophic Factor. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. agosto de 2019;51(8):1698–709.
- 42.Santos AA, Nascimento FWÁ. DEPRESSÃO E EXERCÍCIO FÍSICO. Em: Científica Digital E, organizador. *Open Science Research X* [Internet]. 1o ed Editora Científica Digital; 2023 [citado 16 de junho de 2024]. p. 466–77.
- 43.Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-Resistant Bipolar Depression: A Randomized Controlled Trial of Electroconvulsive Therapy Versus Algorithm-Based Pharmacological Treatment. *AJP*. janeiro de 2015;172(1):41–51.
- 44.Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *AJP*. 1o de julho de 2018;175(7):631–48.
- 45.Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *Journal of Psychiatric Research*. junho de 2016;77:42–51.
- 46.Steen Krawczyk R, Vinther A, Petersen NC, Faber J, Iversen HK, Christensen T, et al. Effect of Home-Based High-Intensity Interval Training in Patients With Lacunar Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 28 de junho de 2019;10:664.
- 47.Tolentino JC, Schmidt SL. DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice. *Front Psychiatry*. 2 de outubro de 2018;9:450.
- 48.Vučić Lovrenčić M, Pibernik-Okanović M, Šekerija M, Prašek M, Ajduković D, Kos J, et al. Improvement in Depressive Symptoms Is Associated with Reduced Oxidative Damage and Inflammatory Response in Type 2 Diabetic Patients with Subsyndromal Depression: The Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Psychoeducation, Physical Exercise, and Enhanced Treatment as Usual. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:1–11.
- 49.Wang L, Mei F, Min M, He X, Luo L, Ma Y. Adoption of the cardiopulmonary exercise test in the exercise ability and cardiopulmonary function rehabilitation of coronary artery disease (CAD) patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 21 de junho de 2024;24(1):313.
- 50.Zhang J chun, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *CN*. 26 de agosto de 2016;14(7):721–31.

