

RESUMO

Cerca de 350 milhões de pessoas em todo mundo sofrem de depressão. Dados epidemiológicos recentes indicam que a incidência da depressão *major* (DM) pode estar a aumentar entre as pessoas com idade inferior a 20 anos, sugerindo uma potencial ação dos fatores ambientais na modulação da carga/risco desta patologia. Numa sociedade cada vez mais “medicalizada” e “psiquiatrizada”, torna-se imperativo o desenvolvimento de investigação, que vise a obtenção de conhecimento mais extenso acerca das causas e das possíveis alternativas terapêuticas eficazes da depressão. Ao integrar fatores psicológicos e biológicos, o presente estudo pretende contribuir para a compreensão da neurociência do exercício na fisiopatologia da depressão, apresentando um conjunto de evidências que fundamentem uma prescrição racional e individualizada do exercício no tratamento da mesma. Para a concretização da presente revisão da literatura, foi realizada pesquisa, desde Março de 2015 até Janeiro de 2016, a partir de livros de texto, artigos científicos de investigação, revistas, jornais e *websites* de referência, perfazendo um total de 106 referências a citar. Relativamente aos resultados e discussão, numa primeira fase, foram abordadas questões alusivas à eficácia dos diferentes tipos de exercício, em terapia isolada ou como medida coadjuvante da terapêutica farmacológica, analisando e descrevendo, sucintamente, os vários estudos clínicos e revisões que apoiam o uso do exercício no tratamento da depressão e, procedendo, posteriormente, a um sumário da evidência preexistente relativa aos possíveis **mecanismos neurobiológicos** que medeiam os seus efeitos, nomeadamente nos processos associados à Neurotransmissão, Neurogênese e Plasticidade Neuronal, Imunoinflamação e eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), culminando com algumas recomendações, baseadas na evidência supramencionada, para a prescrição do exercício. Em suma, este trabalho pretende, assim, fornecer um contributo para a evolução do pensamento médico, ao fornecer os alicerces

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

neurobiológicos que podem sustentar uma prescrição e uma prática clínica racionais, baseadas nas conclusões, onde é possível constatar o efeito antidepressivo do exercício, condicionado por vários mecanismos neuroendocrinoimunológicos. No entanto, é necessária mais investigação, não só para aumentar o leque de potenciais mecanismos envolvidos na fisiopatologia dos efeitos antidepressivos do exercício, mas também para possibilitar a criação de um modelo que integre os mecanismos biológicos, fisiológicos, neurológicos e psicológicos, associados aos seus efeitos.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão, Exercício físico, Perturbações do Humor, Neurociência, Neurotransmissão, Neurogênese e Plasticidade Neuronal, Imunoinflamação, HHA, Atividade Física, Prescrição do Exercício

ABSTRACT

Nearly 350 million people in the whole world suffer from depression. According to recent epidemiological data, major depression incidence may be increasing among people under the age of 20, suggesting a potential role played by environmental factors in the risk modulation of this pathology. In an ever so more “drugged” and “psychiatrized” society, the development of research aiming at obtaining further knowledge as regards to the causes of depression and the efficient therapeutic alternatives available, is this thus of utmost importance. By linking both psychological and biological factors, this study intends to contribute to the understanding of the neuroscience exercise in depression physiopathology, presenting us with proof that corroborates a rational and individualized exercise prescription for the treatment of depression. For this literature review, searches were performed, since 2015 March till 2016 January, as from reference text books, scientific research articles, magazines, journals and websites, making a total of 106 references to

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

quote. On discussion and results, and at an early stage, issues regarding the efficiency of different types of exercise, either as isolated or joint pharmacological therapy measures, as well as the detailed description of clinical trials and subsequent reviews that support the use of exercise in the treatment of depression, were dealt with. This was followed by a summary of the preexistent evidence, related to the potential **neurobiological mechanisms** that mediate the effect of exercise in the several deregulated ways which can characterize depression, namely in the processes associated with Neurotransmission, Neurogenesis and Neuronal Plasticity, Imunoinflammation and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, ending with some evidence-based recommendations for the prescription of exercise. In short, this work aims to broaden medical thinking, on this matter by providing the neurobiological foundations to support a rational clinical practice and prescription, which in turn is based on the conclusions, which point out the antidepressant effect of exercise, related to several neuroimmunoendocrine mechanisms. Nevertheless, more research in this area is needed not only to increase the range of potential mechanisms involved in the antidepressant physiopathology of exercise, but also to enable the creation of a model that could include the biological, physiological, neurological and psychological mechanisms, linked to its effects.

KEY-WORDS: Depression, Physical Exercise, Mood disorders, Neuroscience, Neurotransmission, Neurogenesis and Neuronal Plasticity, Imunoinflammation, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, Physical Activity, Exercise Prescription

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

Men think epilepsy divine, merely because they do not understand it. But if they called everything divine which they do not understand, why, there would be no end of divine things.

Hippocrates, 400 a.C.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
MATERIAL E MÉTODOS	22
RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
Exercício na depressão	24
I. Neurotransmissão.....	33
II. Neurogênese e Plasticidade Neuronal	38
III. Imunoinflamação.....	45
IV. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA).....	53
V. Síntese.....	59
PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO	60
CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES FUTURAS	68
AGRADECIMENTOS	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

ABREVIATURAS E SIGLAS

DM	depressão <i>major</i>
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
OMS	Organização Mundial de Saúde
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
Tab	tabela
ISRS	inibidores seletivos da recaptação de serotonina
Fig	figura
vs	<i>versus</i>
NA	noradrenalina
5-HT	serotonina (5-hidroxitriptamina)
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
DA	dopamina
MAO-A	monoamina oxidase A
DAT	depleção aguda do triptofano
BHE	barreira hematoencefálica
TH	triptofano hidroxilase
IMAO	inibidores da monoamina oxidase
5-HHTLPR	região polimórfica 5 do transportador da serotonina
NE	norepinefrina

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

D2	recetor dopaminérgico 2
PET	tomografia por emissão de positrões
TC	tomografia computadorizada
RM	ressonância magnética
TrkB	tirosina quinase B
BrdU	bromodeoxiuridina
proBDNF	isoforma imatura do BDNF
matBDNF	isoforma madura do BDNF
mRNA	RNA mensageiro
IGF-I	fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1/ <i>insuline growth factor I</i>
SNC	sistema nervoso central
Met	metionina
Val	valina
Val66Met	polimorfismo Valina66Metionina
W_{máx}	potência máxima
AEA	anandamida
2-AG	2-araquidonilglicerol
IL	interleucina
CRH	hormona libertadora de corticotrofina
IFN-γ	interferão gama
NK	<i>natural killer</i>
CA²⁺	cálcio

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

LPS	lipopolissacarídeo
IDO	indolamina 2,3-dioxigenase
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa
NMDA	N-metil-D-aspartato
KAT	quinurenina aminotransferase
GR	recetor glucocorticoide
DCX	<i>doublecortin</i>
MAP2	<i>microtubule-associated protein 2</i>
ACTH	hormona adrenocorticotrófica
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
JPP	<i>Journal of Psychiatric Practice</i>
FCmáx	frequência cardíaca máxima

INTRODUÇÃO

Atualmente, sabe-se que cerca de 350 milhões de pessoas sofrem de depressão (1), uma doença mental de etiologia multifatorial (2 p210), que pertence ao grupo das perturbações do humor (3 p53), afetando aproximadamente 7% da população mundial (4).

Dados epidemiológicos recentes indicam que a incidência da depressão *major* (DM) pode estar a aumentar entre as pessoas com idade inferior a 20 anos (5 p349), sugerindo uma potencial ação dos fatores ambientais na modulação da carga/risco (6), até porque a vulnerabilidade genética, isoladamente, não é suficiente para determinar a expressão da doença psiquiátrica (7 p192-193).

Clinicamente, a depressão afeta, de forma negativa, várias esferas do funcionamento global do indivíduo (3). Grande parte dos atos suicidas resultam de um contexto depressivo (3 p55). Cerca de 2/3 de todos estes doentes apresentam ideação suicida e 10 a 15% cometem suicídio (5 p366), constituindo esta a segunda principal causa de morte entre os 15 e os 29 anos de idade (1).

A atual recessão económica, marcada pelo aumento do desemprego, aumento das dívidas e instabilidade, tem sido associada à produção/precipitação de uma variedade de perturbações da saúde mental (8 p15), incluindo a depressão. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) classificam-na como a principal causa de invalidez em todo o Mundo, constituindo também um contributo *major* para a carga global de doença (1). A DM apresenta hoje maior prevalência (de quase 17%) do que qualquer outra doença psiquiátrica (5 p348).

Os antidepressivos constituem-se como o grupo farmacológico de eleição no tratamento da depressão (3 p70). No entanto, devido à sua eficácia limitada, a remissão não é, habitualmente, atingida com a administração do primeiro tratamento antidepressivo (7 p512). Na verdade, apenas

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

30 a 40% dos doentes deprimidos, que iniciam uma medicação ou psicoterapia, vão atingir a remissão (9 p47).

Continua, portanto, a existir uma clara necessidade de encontrar novas estratégias terapêuticas, com maior eficácia e relação custo-benefício favorável (3 p75), surgindo o exercício como uma terapêutica emergente (10–13).

Por conseguinte, e tendo em conta a alarmante evolução/progressão da doença a nível epidemiológico (1,8), importantes questões se levantam acerca das graves consequências sistémicas, não apenas para o doente, mas também, para o contexto socioeconómico mundial (4), tornando crucial o desenvolvimento de um trabalho que reforce o papel de medidas não farmacológicas no tratamento da depressão.

Um estilo de vida fisicamente ativo ajuda as pessoas a manterem ou ganharem uma perspetiva mais otimista no futuro e em si mesmas (14). No entanto, e apesar do maior ênfase dado atualmente à relação atividade física/exercício/depressão, continuam a existir lacunas na investigação, mais concretamente no que diz respeito às suas especificações enquanto “medidas profiláticas” no desenvolvimento da depressão (15).

Assim, apesar de, ao longo dos anos, o exercício ter vindo a ser visto como uma estratégia terapêutica antidepressiva eficaz, isto é algo que não se reflete nas *guidelines*, pelo que o aumento da atividade física não é, por rotina, encorajado na gestão desta patologia, na prática clínica corrente (6).

A razão mais óbvia para a ausência de progresso no âmbito do tratamento das doenças mentais reside na profunda complexidade do cérebro humano (5 p1). No geral, existem muitas hipóteses neurobiológicas que explicam a variedade de respostas observadas no exercício (16),

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

existindo evidência que até pequenas doses de atividade física podem apresentar efeitos protetores contra a depressão (15).

Desta forma, ao integrar fatores psicológicos e biológicos, o presente estudo contribui para a compreensão da neurociência do exercício na fisiopatologia da depressão, apresentando um conjunto de evidências que fundamentam uma prescrição racional e individualizada do exercício no seu tratamento, até porque a identificação das diferenças nas respostas individuais aos tratamentos tem sido uma tendência bastante atual (17).

A inovação deste trabalho advém essencialmente da abordagem dos diversos mecanismos, alguns ainda pouco conhecidos, subjacentes à redução dos sintomas depressivos através da prática de exercício físico, objetivando encontrar bases empíricas que fundamentem a prescrição do exercício no tratamento dos doentes deprimidos.

Para isso, começámos por uma breve fundamentação teórica, onde foram desenvolvidos assuntos relativos à definição, critérios de classificação e tratamento da depressão. Posteriormente e ainda em termos mais genéricos, foi apresentada alguma evidência que suporta o exercício no tratamento da depressão, respondendo a questões relativas à eficácia dos seus diferentes tipos, em terapia isolada ou como medida coadjuvante da terapêutica farmacológica, passando depois ao desenvolvimento dos possíveis mecanismos neurobiológicos mediados pelo exercício físico, nomeadamente, a nível da Neurotransmissão, Neurogénese e Plasticidade Neuronal, Imunoinflamação e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA).

Por fim, o trabalho termina propondo recomendações baseadas na evidência para a prescrição do exercício, culminando com algumas considerações práticas relacionadas com a sua

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

prescrição no mundo real e num futuro próximo, esperando em última instancia encontrar um novo sentido à expressão de David Perlmutter ‘exercite o seu cérebro’ (18).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O humor é um sentimento generalizado e sustentado (2 p205), que influencia o comportamento da pessoa e condiciona a sua perceção de como estar no Mundo (5 p347). No deprimido, o humor não só está diminuído, como deixa de ser controlável pelo indivíduo (3 p53).

Atualmente considera-se que as perturbações do humor englobam dois padrões de sintomas básicos (depressivo e maníaco) (5 p361), podendo ser subdivididas em vários tipos: a DM (com apenas episódios depressivos), a perturbação bipolar (com a coexistência de episódios depressivos e maníacos) e as respetivas formas menos graves (distímia e ciclotímia) (2 p205).

Contudo, a história da classificação das perturbações do humor é marcada pela controvérsia, apesar dos sistemas internacionais de classificação das doenças mentais atualmente em vigor (3 p56). Se, por um lado, a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) começa por dividir as perturbações do humor em dois grandes grupos (“Perturbações Bipolares e Relacionadas” e “Perturbações Depressivas”) (19), a 10ª revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) subdivide o capítulo das perturbações do humor em sete grupos: “Episódio maníaco”; “Perturbação afetiva bipolar”; “Episódio depressivo”; “Perturbação depressiva recorrente”; “Perturbações persistentes do humor” (onde se encontram a ciclotímia e a distímia); “Outras perturbações do humor” e “Perturbações do humor sem especificação” (20), onde é assim evidente uma ausência da diferenciação do binómio unipolar/bipolar da depressão.

Por outro lado, na classificação do DSM-5, o capítulo “Perturbação Depressiva” (unipolar) vai subdividir-se em vários grupos: “perturbação disruptiva por desregulação do humor”; “DM”; “perturbação depressiva persistente” (onde se encontra a distímia); “perturbação disfórica

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

pré-menstrual”; “perturbação depressiva induzida por fármacos/substâncias”, “perturbação depressiva devido a outras condições médicas”; “outras perturbações depressivas especificadas” e “outras perturbações depressivas não especificadas” (Tab1), as quais se encontram agrupadas neste capítulo devido à partilha de sintomas-chave (como a tristeza, sensação de vazio ou humor irritável), com alterações cognitivas e somáticas associadas (19).

A DM constitui uma das perturbações do humor mais comuns, definida pela ocorrência de pelo menos um episódio depressivo *major* (embora a recorrência seja frequente) (7 p455), constituindo uma síndrome heterogénea em termos de etiologia, resposta ao tratamento, neurobiologia e fisiopatologia (9 p47). O DSM-5 caracteriza esta patologia como tendo episódios de pelo menos duas semanas de duração com envolvimento do afeto, cognição e funções neurovegetativas e remissões interepisódicas (19). Por outro lado, nos episódios depressivos típicos (leves, moderados ou graves), a CID-10 refere existir uma oscilação discreta do humor deprimido, que não reage às alterações do meio, podendo ser acompanhado pelos chamados sintomas “somáticos” (20), o que condiciona um sofrimento acentuado e um prejuízo no funcionamento interpessoal, social e ocupacional do doente (2).

A distímia apresenta um quadro clínico semelhante ao da DM, porém com sintomatologia atenuada e duração crónica (2 p208). Trata-se de uma doença depressiva persistente, na qual o humor deprimido ocorre durante a maior parte do dia, em número de dias superior àqueles em que não está presente, por um mínimo de dois anos (no adulto) ou um ano (em crianças ou adolescentes). Apesar da semelhança com o quadro sintomatológico apresentado na DM, apenas são necessários dois sintomas para estabelecer o seu diagnóstico (19).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

Na tabela 1, é feita uma comparação entre a terminologia adotada pelo DSM-5 e a CID-10 na classificação das perturbações depressivas. No entanto, apenas a perturbação depressiva (unipolar) e, mais em concreto, a DM, serão abordadas ao longo desta revisão da literatura.

Tabela 1. Comparação entre a terminologia adotada pelo DSM-5 e a CID-10¹	
<u>DSM-5</u>	<u>CID-10</u>
Perturbação DM (episódio único)	Episódio depressivo
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Leve</u> • <u>Moderado</u> • <u>Grave</u> • <u>Com características psicóticas</u> • <u>Em remissão parcial</u> • <u>Em remissão completa</u> • <u>Não especificado</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Leve</u> (sem/com sintomas somáticos) • <u>Moderado</u> (sem/com sintomas somáticos) • <u>Grave</u> (sem/com sintomas psicóticos) • Outros episódios depressivos • Episódio depressivo não especificado
Perturbação DM (episódio recorrente)	Perturbação Depressiva Recorrente
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Leve</u> • <u>Moderado</u> • <u>Grave</u> • <u>Com características psicóticas</u> • <u>Em remissão parcial</u> • <u>Em remissão completa</u> • <u>Não especificado</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Episódio atual leve</u> (sem/com sintomas somáticos) • <u>Episódio atual moderado</u> (sem/com sintomas somáticos) • <u>Episódio atual grave</u> (sem/com sintomas psicóticos) • Atualmente em remissão • Outras perturbações depressivas recorrentes • Perturbação depressiva recorrente sem especificação
Perturbação depressiva persistente	Perturbações do humor (afetivas) persistentes
<ul style="list-style-type: none"> • Distímia 	<ul style="list-style-type: none"> • (Ciclotímia) • Distímia

¹ Adaptado a partir de Bastos e colegas (3 p58).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

(a Ciclotimia encontra-se no capítulo das “Perturbações Bipolares e Relacionadas”)	<ul style="list-style-type: none">• Outras perturbações do humor persistentes• Perturbação do humor persistente não especificada
Outras perturbações do humor (especificadas)	Outras perturbações do humor
Outras perturbações do humor (não especificadas)	Perturbação do humor sem especificação

Atualmente, o diagnóstico da depressão e dos seus vários subtipos deriva da avaliação dos sinais e sintomas do doente, da sua evolução no tempo e impacto psicossocial (3 p75). O DSM-5 e a CID-10 apresentam também algumas diferenças na abordagem das perturbações depressivas. Na primeira, tipicamente, o indivíduo com DM experiencia cinco ou mais sintomas de uma lista que inclui (Tab2): 1) humor deprimido ou 2) perda de interesse ou prazer (pelo menos um destes sintomas tem que estar presente); alterações no apetite ou peso; alterações no sono e atividade psicomotora; falta de energia; sentimentos de culpa; dificuldades no pensamento, concentração e tomadas de decisão e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio (19). Contudo, a CID-10 faz ainda referência à baixa de autoestima enquanto sintoma a considerar, no quadro clínico de doentes com episódios depressivos (20).

Tabela 2. Critérios diagnósticos de DM de acordo com o DSM-5²

A – Estão presentes cinco (ou mais) dos seguintes sintomas, durante o mesmo período de duas semanas, e representam uma alteração do funcionamento prévio; pelo menos um dos sintomas é 1) humor depressivo ou 2) perda do prazer ou do interesse:

Nota: não incluir os sintomas que são claramente atribuíveis a outras condições médicas.

² Adaptado a partir da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (19).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

1. Humor depressivo durante a maior parte do dia, quase todos os dias, como indicado, quer pelo relato subjetivo (sentimentos de tristeza e vazio, por ex.), quer pela observação feita por outros. (**Nota:** Em crianças e adolescentes o humor pode ser irritável);
2. Diminuição marcada do interesse ou prazer em todas, ou quase todas as atividades, durante a maior parte do dia, quase todos os dias (indicado pelo relato subjetivo ou pela observação);
3. Perda de peso significativa (quando não está a fazer dieta) ou aumento de peso (por exemplo, uma alteração de mais de 5% do peso corporal num mês), ou diminuição ou aumento do apetite, durante quase todos os dias. (**Nota:** Em crianças, deve ser considerado o não atingimento do peso expectável para a idade);
4. Insónia ou hipersónia, presente quase todos os dias;
5. Agitação ou lentificação psicomotora, durante quase todos os dias (observável por outros, e não meramente pelo relato subjetivo);
6. Fadiga ou perda de energia, em quase todos os dias;
7. Sentimentos de desvalorização ou culpa excessiva ou inapropriada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente autocensura ou culpa sobre o facto de estar doente);
8. Diminuição da capacidade de pensamento/concentração, ou indecisão, presente quase todos os dias (quer pelo relato, quer pela observação de outros);
9. Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B – Os sintomas causam sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo a nível do funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes.

C – Os sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

Nota: Os critérios de A-C representam um episódio depressivo *major*.

D – A ocorrência do episódio depressivo *major* não é melhor explicada pela doença esquizoafetiva, esquizofrenia, doença esquizofreniforme, doença delirante ou outra patologia (específica ou não específica) do espectro da esquizofrenia e outras doenças psicóticas.

E – Nunca existiu um episódio maníaco ou hipomaníaco.

Nota: Exceto se atribuíveis a episódios induzidos por substâncias ou a efeitos fisiológicos/outras condições médicas.

De acordo com a OMS (1) e baseada na classificação do episódio depressivo/perturbação depressiva recorrente da CID-10 em ligeira, moderada ou severa (Tab1), é possível fazer a distinção entre o indivíduo com depressão ligeira e o indivíduo com depressão severa, analisando as dificuldades que estes apresentam na manutenção das atividades socioprofissionais, mantendo ou cessando a função por completo (nomeadamente, a nível das atividades sociais, profissionais ou até mesmo domésticas).

Relativamente ao quadro clínico destes doentes, sabe-se que existe uma continuidade entre a tristeza normal, situacionalmente proporcional, e a depressão clínica. Só as formas mais graves de depressão apresentam uma diferença qualitativa evidente (3 p53). O humor deprimido e a falta de interesse/prazer são os seus principais sintomas (5 p361). No entanto, uma pequena percentagem dos doentes não relata humor deprimido, podendo a depressão manifestar-se por apatia ou ausência de tristeza (2 p206).

Para além disso, os sintomas da linha ansiosa são também comuns na depressão, afetando 90 % de todos os doentes deprimidos (5 p361), muitas vezes sobrepondo-se aos próprios sintomas nucleares e, por isso, dificultando o seu diagnóstico (5 p369). Um enorme número de substâncias

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

de abuso, algumas medicações prescritas e várias condições médicas, incluindo o déficit de atenção e a hiperatividade (com especial interesse na criança), podem estar associadas ao fenómeno *depression-like*, constituindo assim importantes parâmetros a equacionar no momento do estabelecimento de diagnósticos diferenciais (19).

Por outro lado, os doentes podem também apresentar-se com queixas álgicas e sintomas físicos, na ausência de doença (2 p208), sabendo-se hoje que, a presença de sintomas como as cefaleias ou as dores abdominais sem uma base orgânica identificada, se encontra fortemente correlacionada com as perturbações do humor (3 p55).

Numa primeira consulta, os doentes deprimidos raramente se queixam de alterações do humor ou se mostram recetivos a um possível diagnóstico de depressão (9 p7). No entanto e apesar de poder ser negada numa primeira fase, a tristeza pode ser percebida através da entrevista ou inferida através do comportamento e expressão facial (19).

“Numa sociedade cada vez mais ‘medicalizada’ e ‘psiquiatrizada’, corremos o risco de diagnosticar e instaurar tratamentos farmacológicos em indivíduos que experienciam uma ‘tristeza normal’ ” (2 p210). É por isso imperativo saber distingui-la da tristeza patológica, a qual apresenta um carácter invasivo, apoderando-se de toda a vida psíquica do indivíduo, conferindo uma tonalidade negativa e pessimista ao passado, ao presente e ao futuro (3 p54). Para além disso, na tristeza patológica não existe necessariamente relação com um estímulo, as reações a um evento de vida/quotidiano são geralmente desproporcionadas e a sua duração independente (2 p210).

O tratamento dos doentes com perturbações do humor deve estabelecer vários objetivos (5 p372). Os profissionais de saúde podem oferecer tratamentos psicológicos (como psicoterapia interpessoal e ativação/terapia cognitiva comportamental) (19).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

Geralmente, a gestão otimizada da depressão acarreta mais que uma abordagem terapêutica, visto não existir um tratamento em particular capaz de constituir uma panaceia (9 p19), apresentando diferentes objetivos e intervenções, consoante se está em fase aguda ou de manutenção do tratamento (2 p213). É possível obter um diagnóstico baseado num único episódio depressivo (19). Contudo, a depressão tende a ser crónica, com recaídas, especialmente quando não é tratada (1). Doentes hospitalizados por episódio inaugural de DM apresentam cerca de 50% de probabilidade de recuperar no primeiro ano, o que diminui com hospitalizações recorrentes (5 p370). É, portanto, essencial estabelecer um correto diagnóstico e proceder à avaliação da gravidade dos sintomas, antes de iniciar o tratamento, de modo a que seja possível elaborar um plano terapêutico faseado e personalizado (9 p20-21).

Os antidepressivos de segunda geração, nomeadamente os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), são considerados tratamento de primeira linha na depressão (2 p214). O seu objetivo deve ser a remissão sintomatológica, visto que doentes com sintomas residuais tendem a experienciar episódios depressivos recorrentes e distúrbios na dinâmica quotidiana normal (5 p374). Para além disso, o tratamento deve também apresentar como objetivo o restabelecimento da função e a prevenção de mais alterações neurobiológicas estruturais, dado que os efeitos progressivos da DM crónica e recorrente podem ser potenciados por tais alterações (21). Contudo, várias questões relativas ao efetivo carácter progressivo (ou não) da DM continuam por responder (7 p472).

Ainda relativamente ao tratamento, é importante manter presente a atual falta de uniformidade da resposta individual à terapêutica antidepressiva, o que vem mais uma vez reforçar a importância de uma abordagem multidisciplinar, faseada e individualizada (9 p19). Por outro lado, há também que manter presentes os riscos da administração da terapia antidepressiva,

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

principalmente, no que diz respeito ao risco de suicídio no início do tratamento, graças ao desaparecimento da lentificação psicomotora, num doente que mantém humor deprimido e ideação suicida (2 p214). Os antidepressivos não são a primeira linha nos casos de depressão ligeira ou nos casos de depressão em adolescentes, não devendo ser usados em crianças (1).

A depressão continua a ser uma das mais importantes perturbações psiquiátricas (3 p75), estando associada a uma elevada taxa de mortalidade, substancialmente devida ao suicídio (1, 3 p55, 5 p366), mas não só. Indivíduos com DM encontram-se em risco aumentado de vir a desenvolver outras patologias ou comorbilidades, geralmente relacionadas com o abuso de substâncias, perturbação de pânico, perturbação obsessivo-compulsiva, distúrbios alimentares e perturbação de personalidade *borderline* (19). O rastreio da DM em doentes selecionados, na presença de fatores de risco e/ou mediante uma apresentação clínica sugestiva, pode constituir uma estratégia intermédia eficiente (9 p12). Por outro lado, deve começar a investir-se em medidas custo-efetivas no âmbito da profilaxia da depressão, pelo que os próximos capítulos vêm resumir a evidência preexistente acerca dos benefícios do exercício nesse campo e enquanto estratégia terapêutica da depressão.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a concretização da presente revisão da literatura, foi realizada pesquisa desde Março de 2015 até Janeiro de 2016, a partir de livros de texto, artigos científicos de investigação, revistas, jornais e *websites* de referência, acerca do presente tema. Para isso foi efetuada uma pesquisa eletrônica na base de dados *Pubmed*, abrangendo artigos publicados entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2015. Foram obtidas 297 entradas após pesquisa inicial (Fig1), utilizando várias combinações das seguintes palavras-chave: *depression, mood disorders, affective disorders, bipolar disease, physical exercise, physical activity, well-being, mental health, inflammation, stress, neuroscience*. Os *abstracts* foram selecionados de acordo com o ano, língua da publicação (inglesa, portuguesa, portuguesa do Brasil) e adequação do título para o trabalho em questão. Neste momento, foram também eliminados os artigos referentes à doença bipolar, o que permitiu, no total, a exclusão de 250 artigos (Fig1). Os restantes foram lidos em versão integral e utilizados ao longo desta revisão, de acordo com o tipo de publicação (artigo de revisão vs meta-análise vs ensaio clínico) e a relevância da informação para o trabalho. Neste campo, foram referenciados, preferencialmente, trabalhos de revisão que dessem uma visão mais abrangente do tema, sempre que possível, reservando a citação a artigos originais apenas para alguns aspetos pontuais mais específicos. Por fim, a lista de referências dos artigos mais relevantes foi também examinada, permitindo aumentar a lista bibliográfica através de pesquisa manual de referências cruzadas, abrangendo agora artigos publicados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2015, o que possibilitou a inclusão de 43 artigos (Fig1). Adicionalmente, foram vários os livros consultados, com informação relevante no âmbito da Psiquiatria e Farmacologia, como é o caso do “Manual de Psiquiatria Clínica”, “*Stahl’s Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*”, “*The Physician’s Guide to DEPRESSION & BIPOLAR DISORDERS*”, “*Synopsis*

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

of Psychiatry”, “Psiquiatria Fundamental”, “Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição” e a “Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição”. Por fim, a informação disponibilizada por alguns *websites*, como a Organização Mundial de Saúde (*WHO*) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (*NICE*), foi também utilizada, perfazendo um total de 106 referências a citar.

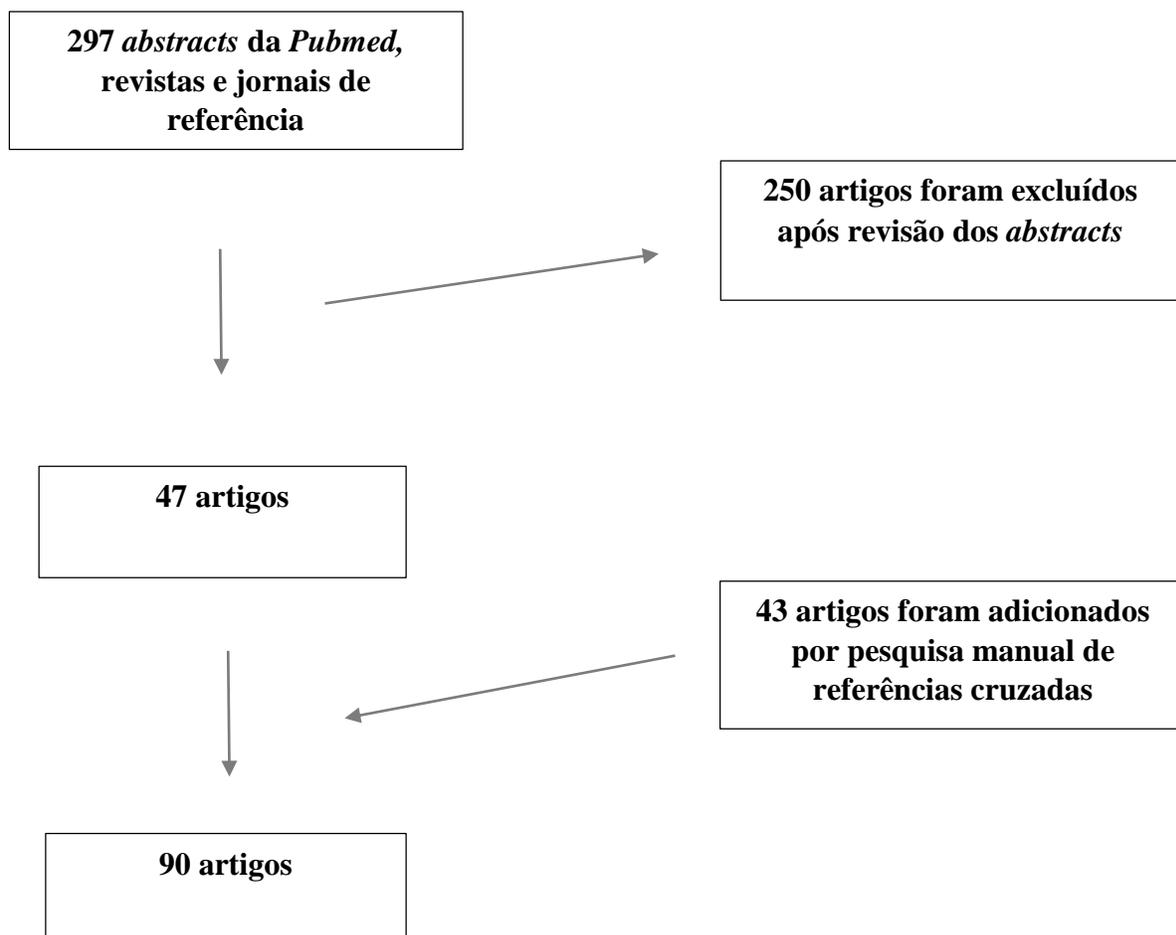


Figura 1. Diagrama de fluxo acerca da inclusão dos artigos de investigação científica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Exercício na depressão

Atualmente sabe-se que as anomalias genéticas, não sendo capazes de codificar, diretamente, as doenças mentais, o comportamento ou a personalidade, podem, em vez disso, conferir ao indivíduo uma suscetibilidade aumentada para o seu desenvolvimento (7 p180-182). Assim, as bases neurobiológicas não implicam necessariamente um reducionismo ou uma causalidade estritamente biológica para o adoecer físico ou mental, antes possibilitando modelos de causalidade múltipla (22 p328).

A vulnerabilidade genética do indivíduo desempenha, juntamente com a sua vulnerabilidade ao *stress*³, um papel fundamental na iniciação da cascata das alterações neurobiológicas subjacentes à disrupção de um sistema dinâmico (21). Existe um grande interesse em definir o momento exato no qual se iniciam estas alterações, com repercussões diretas na investigação dos seus mecanismos patogénicos, até porque existe um crescente número de doenças neuropsiquiátricas que ocorre durante o desenvolvimento cerebral (incluindo a depressão) (5 p31).

Em alguns casos, os genes podem produzir proteínas geneticamente alteradas (algumas com importantes funções nas vias do neurodesenvolvimento ou neurotransmissão cerebral) que, por sua vez, codificam anomalias moleculares subtis (estas sim, apresentando uma possível ligação com o desenvolvimento de sintomatologia psiquiátrica) (7 p179-181).

³ Fator ambiental (geralmente no seguimento de eventos de vida complicados, como experiências abusivas na infância ou períodos difíceis na vida adulta, como o divórcio) ou biológico (associado a vírus, toxinas ou outras doenças), que geralmente faz com que o risco herdado, até então silencioso, se transforme em doença manifesta (7 p185-186).

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

Com a crescente compreensão do modelo neurobiológico subjacente à fisiopatologia da depressão, os profissionais de saúde são cada vez mais capazes de distinguir os fatores envolvidos, quer na gênese, quer na manutenção dos episódios depressivos (21). Desta forma, o conhecimento dos problemas moleculares associados à desregulação das vias citadas pode gerar as bases lógicas para o desenvolvimento de uma terapia direcionada para a profilaxia e tratamento das doenças psiquiátricas (e da depressão), inclusive através de medidas não farmacológicas, com fortes implicações para o futuro da prática clínica.

Como já mencionado, hoje sabe-se que é importante atingir a remissão total na abordagem da depressão. Clinicamente, um atraso no seu diagnóstico, associado à disfunção prolongada da neurotransmissão, pode exacerbar as perturbações do humor e aumentar o risco de recorrência/cronicidade (9 p6).

A avaliação dos diversos fatores psicossociais, ambientais e de estilo de vida do doente constitui a base da medicina psicossomática (5 p791), a qual vem ao encontro das recentes hipóteses acerca da etiopatogenia dos distúrbios psiquiátricos e que integram, no mínimo, quatro elementos chave (Fig2): a vulnerabilidade genética; a hipótese da diátese-*stress*; a personalidade (como tampão ou amplificador do *stress*) e a associação entre o grau de anomalia genética e a intensidade dos fatores ambientais a que o indivíduo é sujeito (7 p177-194).

São vários os estudos que mostram os benefícios da atividade física/exercício físico na sintomatologia depressiva, com efeitos comparáveis aos tratamentos antidepressivos (10,11,23). No entanto, é importante diferenciar o significado de ambos os termos, antes de proceder a quaisquer considerações acerca dos seus efeitos. De acordo com a *American College of Sports Medicine*, o exercício físico é definido como um tipo de atividade física que consiste num

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

movimento repetitivo, estruturado e planejado, praticado com o objetivo de melhorar ou manter um ou mais componentes da aptidão física⁴. Por sua vez, a atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pela contração dos músculos esqueléticos, que resulta num aumento substancial no gasto energético em repouso (24 p2). Para a presente revisão da literatura, a diferenciação do binómio atividade física/exercício físico não é destacada, na medida em que os seus efeitos na fisiopatologia da depressão parecem bastante semelhantes.

Descobertas recentes sugerem que mesmo doses relativamente baixas de atividade física podem apresentar um efeito benéfico na prevenção da depressão (15). Por outro lado, também em adultos sem depressão clínica, existe evidência acerca dos benefícios de intervenções com atividade física na redução da sintomatologia depressiva (25).

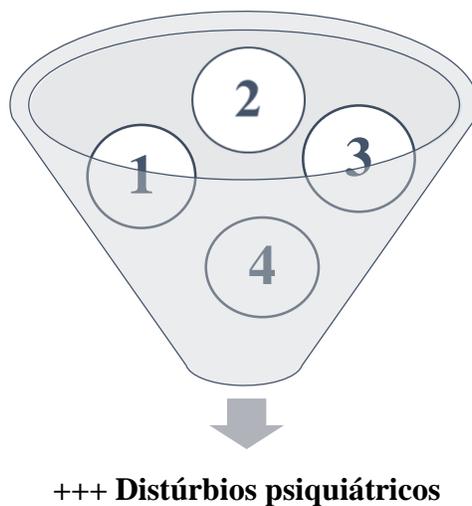


Figure 2. Esquema ilustrativo da ação sinérgica das várias hipóteses atuais, relativas à etiopatogenia dos distúrbios psiquiátricos (1- vulnerabilidade genética; 2- hipótese da diátese-*stress*; 3- personalidade; 4- dicotomia anomalias genéticas/fatores ambientais).

⁴ Conjunto de atributos ou características que as pessoas possuem ou atingem, relacionadas com a saúde e com a habilidade para a prática de atividades atléticas (24 p2).

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

Blumenthal e colegas, num estudo realizado em 202 adultos sedentários com DM, randomizados por quatro grupos (*supervised exercise, home-based exercise, sertraline e placebo pill*), verificou que os efeitos do exercício aeróbio parecem ser semelhantes aos efeitos da Sertralina na remissão de doentes com DM, após um período de quatro meses de tratamento (10). No *follow-up*, dez anos depois, as taxas de remissão aumentariam de 46% no pós-tratamento para 66%, nos 172 doentes disponíveis (85% da amostra inicial), sugerindo que a manutenção do exercício durante este período pudesse prolongar os benefícios do exercício a curto prazo, para além de poder também potenciar os efeitos benéficos do uso dos antidepressivos (11). No entanto, há que manter uma posição crítica quanto aos resultados obtidos, visto que, em primeiro lugar, a amostra é pequena (n=202) e, por outro lado, o tamanho da perda do *follow-up* (de cerca de 15%) pode estar na base da melhoria dos resultados obtidos no estudo longitudinal.

Também no estudo de Trivedi e colegas, o exercício constitui uma estratégia coadjuvante eficaz na redução da sintomatologia em doentes que sofrem de DM, com resposta parcial ao tratamento farmacológico *standard* (26). Contudo, trata-se de um estudo realizado numa amostra inicial pouco significativa (n=17), que acabou por se reduzir para menos de metade (apenas oito doentes concluíram o estudo). Para além disso, não existiu um grupo controlo, o que impossibilita a determinação da influência da intervenção e do impacto da variável independente, pelo que estes resultados devem ser interpretados com cautela.

Várias meta-análises apresentam igualmente notórios benefícios do exercício no tratamento da depressão. Se, por um lado, Silveira e colegas mostram que o exercício físico constitui um tratamento complementar eficaz, aumentando em 49% a probabilidade de resposta ao tratamento farmacológico (12), Rethorst e colegas apresentam evidência de nível I, grau A, que apoia o uso do exercício moderado a vigoroso no alívio dos sintomas depressivos (em contexto de

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

doença depressiva) ao conduzirem uma meta-análise que inclui 58 ensaios randomizados, com amostras cumulativas de quase 3000 participantes. Neste estudo, os resultados mostraram que os doentes tratados com exercício (em terapia isolada) apresentavam *scores* de depressão significativamente mais baixos que o grupo controlo, independentemente do tipo de exercício praticado (27).

Existe também vasta evidência acerca de benefícios múltiplos (psicológicos e sociais) da participação das crianças e adolescentes em atividades desportivas (28). Os efeitos parecem ser mais promissores no que diz respeito à autoestima (pelo menos a curto prazo) (29). Num recente estudo desenvolvido na Universidade da Basileia foram comparados quatro tipos de exercício (aeróbio, com bola, dança e levantamento de pesos), numa amostra constituída por 451 estudantes universitários suíços, para avaliar a relação entre o *stress*, os sintomas depressivos e o tipo de exercício praticado. Quanto aos resultados obtidos, se por um lado, elevados níveis de *stress* constituíram fortes indicadores de suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento de sintomatologia depressiva, por outro lado, alguns exercícios apresentaram maior capacidade para moderar a relação *stress*/sintomas depressivos, do que outros. De sublinhar que nenhum dos tipos de exercício estudados demonstrou estar associado ao inverso, isto é, à presença de sintomas depressivos mais elevados em estudantes sob mais *stress*, constituindo este um achado bastante positivo, na medida em que estes estudantes apresentam maior vulnerabilidade para os efeitos nefastos do *stress* (inclusive àqueles que podem advir da prática de exercício sob *stress*) (30). Um outro estudo, também realizado em estudantes universitários, mostrou que níveis mais elevados de atividade física estiveram associados a uma menor frequência da sintomatologia depressiva e ideação suicida (31).

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

Apesar da associação atividade física/saúde mental nos jovens ser evidente, os modelos de investigação continuam fracos e os efeitos são pequenos a moderados (29), o que limita a capacidade de tirar conclusões. Existem duas importantes limitações a considerar: em primeiro lugar, muitos dos estudantes universitários podem apresentar depressão clínica não diagnosticada até ao momento das intervenções; em segundo lugar, os participantes podem experienciar sintomas tipo depressão, mas não atingir o nível de depressão diagnóstica nos questionários acerca dos sintomas depressivos (31). Para além disso, impõe-se a questão da interação social como variável de confundimento neste tipo de estudos e que raramente é considerada (29).

As intervenções físicas envolvem geralmente contacto interpessoal, sendo difícil separar os efeitos do exercício vs a interação social (32), o que levanta outras questões, sobretudo acerca dos benefícios psicossociais do exercício relacionados com o aumento do bem-estar psicológico (24 p10). Num estudo longitudinal, foi observada uma relação de proporcionalidade inversa entre a prática de atividade física moderada a vigorosa (de pelo menos 2.5h/semana) e a emergência do desespero em homens de meia-idade, quando comparados com o grupo sedentário, quatro anos mais tarde. Os resultados foram ajustados para fatores de confundimento como idade, hábitos tabágicos, hábitos etílicos, doença cardiovascular e *status* económico, o que aumentou a significância estatística dos resultados obtidos ($p=0.047$). Contudo, no segundo *follow-up*, 11 anos depois, foram avaliados 509 indivíduos (cerca de 80% da amostra inicial), tendo os resultados revelado uma notória diminuição deste efeito (14). Os benefícios sociais do exercício surgem da socialização e sensação de inclusão, bem como da melhoria da autoimagem dos praticantes (33). Apesar de todas as formas de desporto, no geral, contribuírem para a promoção da saúde física, o desporto em equipa parece apresentar benefícios adicionais, quando comparado com as suas formas individualizadas, devido à natureza social da sua participação (28), pelo que deve manter-

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

se presente a ponderação do domínio psicossocial na avaliação dos benefícios antidepressivos do exercício.

Em oposição, num outro estudo que examinou a relação entre quatro variáveis (sintomatologia depressiva, insatisfação na performance do exercício, insatisfação com a imagem corporal e exercício físico) numa amostra de 895 estudantes universitários, a variável “insatisfação na performance do exercício” foi positivamente associada com a depressão em ambos os géneros, enquanto o exercício físico foi negativamente associado com a depressão nos homens, mas não nas mulheres (34). Relativamente à variável “insatisfação na performance do exercício”, os resultados obtidos evidenciam uma componente “menos benéfica” do exercício, invertendo o nexo-causalidade geralmente pré-estabelecido (neste caso, o exercício passa a ser “pró-depressivo”), enfatizando, mais uma vez, a importância do domínio psicológico na mediação dos seus efeitos e que, devido à sua importância, não deve ser esquecida. Por outro lado, os resultados díspares acerca da relação exercício/depressão podem ser devidos à heterogeneidade da amostra em estudo (61% mulheres e 49% homens), pelo que estes dados devem ser interpretados com alguma crítica.

Com o envelhecimento global da população, é imperativo proceder à identificação dos fatores que possam contribuir para o alívio dos sintomas depressivos na população idosa. As intervenções físicas baseadas em programas de caminhada têm demonstrado resultados muito promissores no alívio dos sintomas da DM em idosos e na melhoria da função cognitiva, enfatizando a importância da inclusão deste tipo de intervenção em futuros programas de reabilitação de base comunitária (35). Num outro estudo, foi investigada a associação longitudinal entre a frequência de caminhada e os sintomas depressivos em idosos. *Scores* mais elevados de depressão estiveram relacionados com menos dias de caminhada, mas a frequência da caminhada

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

não preveniu sintomas depressivos em pontos de tempo subsequentes (36). Estes resultados podem ser explicados pela grande importância que o componente somático assume nos estados depressivos (3 p55) com redução da energia, fadiga e motivação diminuída, o que constitui um desafio à implementação do uso de exercício como modalidade terapêutica (26). Para além disso, no plano motor, observa-se que grande parte dos doentes desenvolve uma inibição do nível normal de atividade, com lentificação dos movimentos corporais, o que pode também contribuir para este efeito (3 p55-56). Apesar disso, é razoável apresentar o exercício físico como uma alternativa ao tratamento farmacológico no idoso com DM (em casos selecionados), o que pode auxiliar no alívio da sobrecarga das unidades de saúde ao diminuir a prescrição e o número de hospitalizações (12).

O exercício oferece múltiplos benefícios em doentes com distúrbios mentais, visto que estes tendem a sofrer de uma ou mais comorbilidades adicionais (5 p349), podendo constituir um meio eficaz, tanto na abordagem terapêutica da depressão (aguda e crónica) na população geral, como nos doentes com doença cardiovascular e hipertensiva (23). No entanto, existem também limitações metodológicas na investigação atual. Em primeiro lugar, os investigadores tendem a considerar o *usual care* como uma condição controlo, tendo em conta as vantagens acerca das questões éticas. No entanto, este não constitui um grupo controlo “fidedigno”, quando comparado com o grupo placebo/não tratamento (37). Em segundo lugar, existe uma relação bidirecional entre a depressão e as variáveis do quotidiano, nas quais incluímos o exercício, criando assim um potencial ciclo de influência vicioso (38), como já havia sido mencionado. Por outro lado, estes estudos envolvem voluntários que, normalmente, são menos deprimidos do que aqueles que procuram ajuda médica, sendo, por isso, mais motivados e menos inclinados para desistir (32). Um outro problema na investigação da epidemiologia da depressão prende-se com o fato dos diferentes investigadores poderem definir e explorar os sintomas de forma diversa (3 p64).

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

Finalmente, apesar dos efeitos benéficos do exercício terem vindo a ser sistematicamente descritos na revisão da literatura acerca da depressão, os mecanismos precisos envolvidos continuam “obscuros”. Várias hipóteses neurobiológicas foram propostas para explicar a associação entre a atividade física e a depressão (16,38,39). Ao contrário dos estudos anteriores que focam apenas os efeitos agudos/imediatos do exercício, esta revisão pretende também explorar os efeitos da exposição crónica à atividade e ao exercício físico, bem como explorar os possíveis mecanismos neuroendocrinoimunológicos que desempenham um papel ativo na fisiopatologia da depressão e de que forma o exercício constitui um meio clinicamente eficaz para os contornar (Fig3).

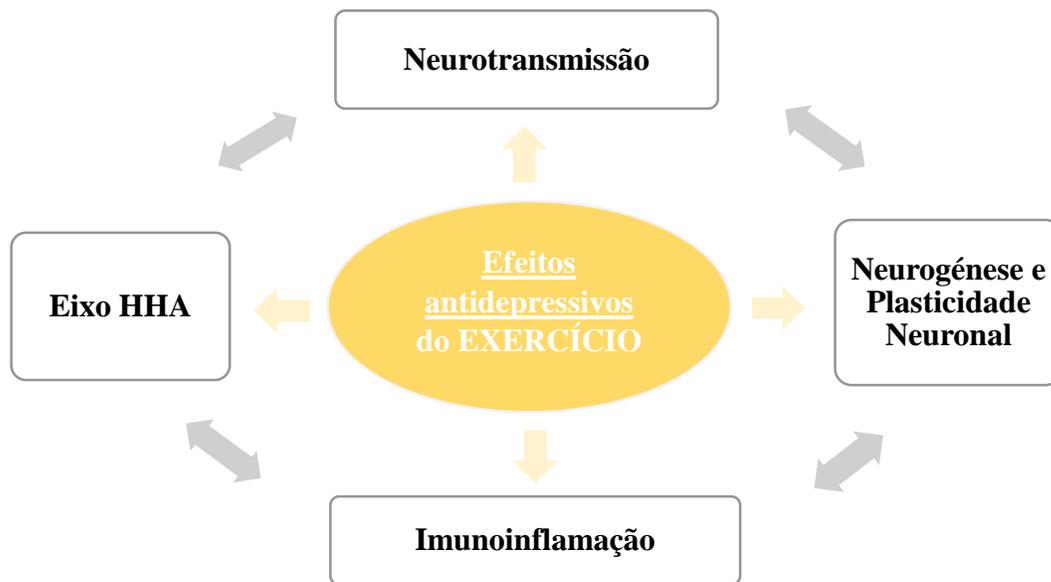


Figura 3. Vários mecanismos neuroendocrinoimunológicos subjacentes aos efeitos antidepressivos do exercício físico.

I. Neurotransmissão

Numa perspetiva biológica, a hipótese monoaminérgica foi o primeiro modelo conceptual sugerido para explicar a etiologia da depressão (3 p66), propondo que esta resultaria duma deficiência de neurotransmissores monoaminérgicos, principalmente da noradrenalina (NA) e serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] (7,21). Este modelo esteve subjacente ao desenvolvimento dos antidepressivos de que atualmente dispomos (3 p66), existindo evidência que sugere a importância do aumento da neurotransmissão da 5-HT ou da NA na função específica dos diferentes antidepressivos (40). O efeito associado ao aumento dos níveis das monoaminas [dopamina (DA), 5-HT e NA] no *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) e nos fatores de crescimento pode constituir um dos mecanismos envolvidos na produção da resposta antidepressiva (21). Meyer e colegas constataram que doentes com DM não tratada apresentavam elevada densidade global de recetores para a monoamina oxidase A (MAO-A) (enzima que metaboliza a 5-HT, NA e DA) (41).

O efeito dos ISRS no tratamento da DM colocou em evidência a importância da associação entre a 5-HT e a depressão (42). Num estudo que avaliou o papel da 5-HT e das variáveis psicológicas na relação entre o exercício e a saúde mental foi realizada uma intervenção física com sete semanas de duração. Os participantes foram randomizados por dois grupos: um grupo de exercício aeróbio e um grupo de alongamento (controlo), fazendo jejum durante a noite para evitar potenciais efeitos da dieta na 5-HT, com todas as colheitas de sangue efetuadas pela manhã, entre as 08:30 e 11:30h, de modo a minimizar os efeitos do ritmo circadiano. Os resultados mostraram que o grupo do exercício aeróbio apresentou níveis mais baixos de depressão e uma redução percentual mais significativa da 5-HT, do que o grupo controlo. Esta redução, após o exercício, foi semelhante aos efeitos dos ISRS. Contudo, uma das limitações deste estudo residiu no facto de a

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

disponibilidade aumentada da 5-HT não indicar necessariamente um aumento da sua ligação central, constituindo, por isso, uma medição indireta (43).

A síntese de 5-HT é influenciada por fatores como: a concentração de triptofano livre no plasma; a quantidade de triptofano livre que atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) e a atividade da enzima triptofano hidroxilase (TH) (44), o que sugere que a depleção do triptofano plasmático pode modular a atividade cerebral e o humor (45) (Fig4). Variações nos genes que codificam a TH 1 e 2 foram associadas a comportamentos *depression-like* em ratos e a DM nos adultos (46).

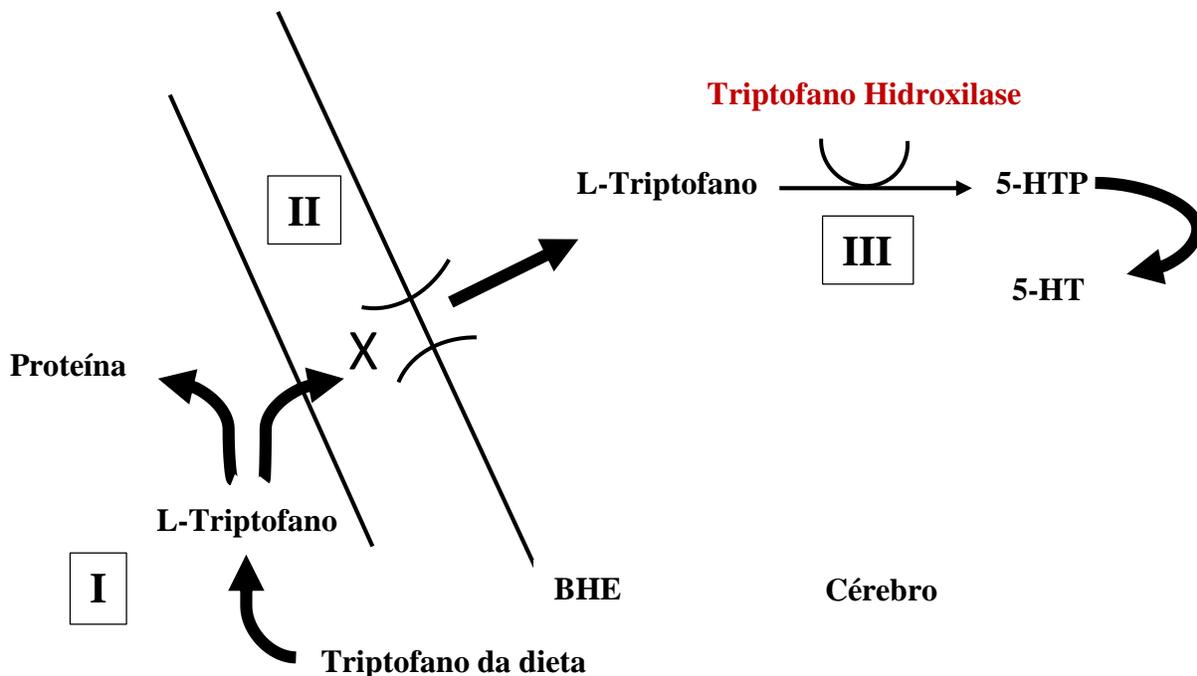


Figura 4. Fatores que determinam a taxa de síntese da 5-HT: I. Disponibilidade do Triptofano; II. Transporte ativo na BHE; III. Síntese (através da atividade da Triptofano Hidroxilase). BHE – Barreira hematoencefálica; 5-HTP – 5-Hidroxitriptofano; 5-HT – Serotonina. Adaptado a partir de Hood e colegas (44 p559).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

Hood e colegas apresentam evidência acerca da ação da depleção aguda do triptofano (DAT) no sistema serotoninérgico, a qual leva a uma alteração compensatória destes recetores nos controlos saudáveis, mas não nos indivíduos vulneráveis (com depressão ou antecedente pessoal de depressão), uma vez que estes não são capazes de compensar o desafio induzido pela DAT, refletindo a vulnerabilidade biológica do seu sistema 5-HT (44). Esta vulnerabilidade pode ser o resultado de efeitos genéticos, efeitos ambientais, devido a “cicatriz” por episódio prévio de depressão ou uma combinação destes (40).

A depleção do triptofano fornece uma ferramenta útil na compreensão do envolvimento da 5-HT no mecanismo de ação de fármacos como ISRS, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), lítio e, inclusive, nos tratamentos não farmacológicos (45). Vários estudos demonstraram ainda que a DAT resultou numa reversão transitória da melhoria sintomatológica, verificada em doentes que tinham respondido ao tratamento com ISRS, IMAO e fototerapia (40).

O desfasamento entre o aumento dos níveis das monoaminas (causado pelos antidepressivos) e a sua repercussão na sintomatologia depressiva (7 p520-521) fez deslocar o foco de interesse dos neurotransmissores para os próprios recetores pré e pós-sinápticos (2 p211). Carr e colegas, numa extensa revisão de ensaios em modelos animais acerca da influência dos diferentes subtipos de recetores 5-HT nos efeitos dos ISRS, mostrou que os agonistas dos recetores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄ e 5-HT₆ produzem efeitos semelhantes aos ISRS. Por sua vez, o antagonismo dos recetores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ foi também capaz de produzir efeitos *antidepressão-like*, constituindo esta informação adicional acerca das potenciais alterações no comportamento subjacentes ao bloqueio de subtipos específicos de recetores 5-HT, provavelmente envolvendo diversos mecanismos, dado que existe sobreposição dos subtipos de recetores que apresentam efeitos *antidepressão-like*, quando sob efeito de agonistas ou antagonistas (47).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

Os efeitos do exercício no alívio da sintomatologia depressiva parecem ser mediados pelo genótipo da região polimórfica 5 do transportador da serotonina (5-HTTLPR). Um estudo que pretendeu avaliar os efeitos antidepressivos do exercício neste polimorfismo, verificou maior redução nos sintomas depressivos em indivíduos com pelo menos um alelo l (longo), quando comparados com os indivíduos homozigóticos para o alelo s (curto), o que faz com que este polimorfismo deva ser considerado aquando da determinação da abordagem terapêutica a adotar (17). Por fim, os níveis de 5-HT podem também ser influenciados pelas alterações no sono induzidas pelo exercício (27).

Para além dos efeitos no sistema serotoninérgico, existe também evidência de que o exercício afeta as vias noradrenérgica e dopaminérgica. Num estudo animal, Kim e colegas mostraram que o exercício condicionou um aumento da expressão do BDNF e da tirosina hidroxilase [enzima envolvida na síntese da DA e norepinefrina (NE)], em modelos animais (48). Foley e colega reuniram evidência acerca do efeito estimulante do exercício nas alterações do sistema dopaminérgico nos gânglios da base, também em modelos animais (49). Vučković e colegas, em modelos animais da Doença de Parkinson, concluíram que a corrida de alta intensidade (na passadeira) facilitou a neuroplasticidade, através da expressão aumentada dos recetores dopaminérgicos 2 (D2) no estriado (processo este mais evidente num cérebro “lesionado”) (50). Os mecanismos envolvidos nas alterações do sistema dopaminérgico induzidas pelo exercício continuam desconhecidos, embora seja possível existir uma relação com o BDNF (49). Um outro estudo, agora em modelos humanos, que pretendeu avaliar os efeitos do exercício na libertação de DA no estriado numa amostra composta por 12 adultos saudáveis, voluntários, com história de exercício físico regular, a partir de imagens de tomografia por emissão de positrões (PET) captadas a dois tempos, não encontrou alterações significativas na concentração sináptica de DA (51).

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

Parece, pois, que disfunções na fisiologia de qualquer um dos vários alvos críticos da 5-HT podem contribuir para o desenvolvimento de patologia psiquiátrica (47). Aumentar a neurotransmissão da 5-HT e da NE pode iniciar uma verdadeira recuperação ao restabelecer o suporte neurotrófico, a sinalização glucocorticoide e a regulação neuroendócrina (21). Os efeitos do exercício nos níveis sanguíneos de 5-HT são semelhantes aos efeitos dos ISRS (43). Uma forma de maximizar o tratamento inicial poderá passar pela aplicação de tratamentos que potenciem múltiplos sistemas monoaminérgicos, até porque o uso de inibidores de recaptção duplos aumenta a probabilidade de remissão (21).

Em suma, existe evidência crescente acerca do papel da disfunção da neurotransmissão na etiopatogenia da depressão, baseada na depleção das monoaminas (hipótese monoaminérgica), sendo a 5-HT a mais estudada. Esta hipótese está subjacente ao mecanismo de ação dos antidepressivos de que atualmente dispomos, os quais elevam os níveis de monoaminas, possivelmente através de mecanismos mediados pelo BDNF. Contudo, há que considerar os fatores que conferem vulnerabilidade biológica aumentada para esta disfunção, nomeadamente através da manutenção de baixos níveis de 5-HT, como acontece em alguns genótipos da 5-HTTLPR (17). A literatura apresenta evidência de que o exercício condiciona alterações neurobiológicas significativas, não só no sistema serotoninérgico, mas também nas vias noradrenérgica e dopaminérgica. No entanto, mais investigação é necessária, numa tentativa de esclarecer quais os mecanismos envolvidos na disfunção da neurotransmissão e de que forma o exercício pode contribuir para reverter estes estados. Ao conhecermos as vias desreguladas na depressão e os efeitos específicos de cada tipo de exercício na neurotransmissão, não poderá esta constituir uma forma complexa de abordar esta patologia, num futuro próximo?

II. Neurogênese e Plasticidade Neuronal

Sabe-se, atualmente, que os neurónios e as células da glia desempenham um papel preponderante no desenvolvimento primário dos sistemas anatómicos e neuroquímicos subjacentes à formação das funções cognitiva, social, emocional e sensoriomotora do sistema nervoso maduro (5 p18). Assim, é compreensível que uma alteração do normal desenvolvimento/manutenção dos neurónios e sinapses possa estar na base de uma perturbação cerebral (7 p21-49). Vários estudos associam o comprometimento da neurogênese e plasticidade neuronal à depressão (52–57). Recentemente, foi feita uma notável descoberta acerca da neurogênese no adulto (5 p33-34), com a formação de novos neurónios em determinadas áreas cerebrais em animais adultos (incluindo nos humanos) (58). Numa exaustiva revisão acerca da hipótese da neurogênese no adulto, são vários os estudos que apontam para a sua ocorrência, maioritariamente na zona subgranular do giro dentado do hipocampo e, em menor extensão, na zona subventricular adjacente aos ventrículos laterais (52).

Numa perspetiva funcional, a geração e/ou sobrevivência de novos neurónios está fortemente correlacionada com variações na aprendizagem e experiência (5 p34). No entanto, um estudo animal apresentou resultados que indicam que a neurogênese no hipocampo diminui maioritariamente antes da meia-idade (59). Assim, apesar da crescente aceitação da teoria da plasticidade neuronal no cérebro “envelhecido”, hoje sabe-se que existe deterioração do córtex pré-frontal e do hipocampo na vida adulta, precedendo e conduzindo a défices da função executiva e da memória (60).

Estudos imagiológicos cerebrais com tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) têm encontrado várias alterações em doentes que sofrem de perturbações do

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

humor (2 p209). Uma meta-análise que analisou informação proveniente de 32 estudos de imagem de RM acerca do volume do hipocampo em doentes com DM mostrou que, em média, os doentes com depressão apresentavam volumes do hipocampo cerca de 4% inferiores aos respetivos grupos de controlo (no hipocampo esquerdo e direito). Estes dados apontam para uma possível associação entre o tamanho diminuído do hipocampo e a sintomatologia depressiva. Contudo, apenas os doentes com DM com duração superior a dois anos ou com mais de um episódio apresentavam diferenças no seu volume, evidenciando o papel da cronicidade na promoção da disfunção neuronal (61).

Por outro lado, existe evidência acerca do efeito positivo do exercício físico no volume do hipocampo nos humanos, particularmente através do aumento da neurogênese (60). Um estudo animal propôs que a atividade física pode “preparar” a região neurogénica do giro dentado para aumentar a neurogênese (no caso do animal ser exposto a um estímulo cognitivo adicional) (62). Um outro estudo animal concluiu que correr promove tanto a proliferação, como a saída das células progenitoras tardias (tipo-3) do ciclo celular, possivelmente através da estimulação preferencial da última divisão celular (63).

Estas observações vêm reforçar o conceito de que a depressão pode ter subjacente uma deficiência pseudomonoaminérgica com origem na deficiência da transdução do sinal a jusante do neurotransmissor, no seu neurónio pós-sináptico, mesmo na presença de quantidades normais de neurotransmissor e recetor (2 p211,7 p489). Vários estudos têm associado a etiopatogenia da depressão a alterações do BDNF (39,52,60), um membro da família das neurotrofinas que regula múltiplos processos celulares durante o desenvolvimento e maturação dos neurónios, incluindo a proliferação, promoção da sobrevivência, migração, processos de crescimento e plasticidade neuronais (5 p18). A vulnerabilidade induzida pelo *stress* diminui a expressão de genes que

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

codificam fatores neurotróficos, como o BDNF (7 p489). Diminuições na expressão do BDNF foram associadas a pobre função do hipocampo e a taxas aumentadas de depressão geriátrica (Fig5) (60). Existe também evidência que defende que o mecanismo de ação dos antidepressivos pode envolver a promoção da neurogênese (52) e de que níveis reduzidos de BDNF podem ser normalizados pelo tratamento antidepressivo (54). Na verdade, estes fármacos atuam ao nível da ativação dos genes que codificam estes fatores neurotróficos, revertendo a diminuição da sua expressão (7 p489).

O exercício físico está associado a níveis elevados de BDNF (52,60) e coloca em movimento vários fatores de crescimento que, por sua vez, têm a capacidade de estimular a neurogênese, modificar a plasticidade sináptica, aumentar a função cognitiva, atenuar os mecanismos que fomentam mais depressão e melhorar a perfusão cerebrovascular (65,66). Laske e colegas verificaram que uma única sessão de exercício (com duração de 30 minutos) condicionou uma sobre-regulação/*up-regulation* significativa e normalização transitória dos níveis séricos de BDNF em idosos do sexo feminino, com DM em remissão (67). Os efeitos derivados da prática do exercício (aumento da função executiva e da memória e redução da atrofia do hipocampo na idade avançada) podem ser parcialmente mediados pela via do BDNF (16,60).

podem diferenciar em neurónios maduros nos animais de meia-idade, o que foi substancialmente mais notório no grupo de corrida na passadeira (59). Em suma, estes dados constituem evidência adicional acerca dos efeitos neurobiológicos do exercício no tratamento da depressão, ao apontar para o favorecimento da sobrevivência e da diferenciação dos neurónios recém-formados no grupo “corrida na passadeira” em modelos animais.

Existem também outros fatores potencialmente envolvidos na promoção da neurogênese e sobrevivência neuronal, induzidos pelo exercício, no giro dentado de animais adultos, como é o caso das β -endorfinas (52) e que devem também ser considerados. No entanto, o aumento do BDNF e da expressão dos TrkB constitui um dos efeitos mais consistentes do exercício na função cerebral (60). De acordo com a hipótese neurotrófica de Yin e Yang, as isoformas imaturas do BDNF (proBDNF) tendem a apresentar efeitos pró-apoptose e anti plasticidade neuronais, ao contrário das respetivas isoformas maduras (matBDNF), que promovem a sobrevivência e plasticidade neuronais, através da sua ligação preferencial aos TrkB (68). Um estudo em modelos animais conduzido por Sartori e colegas vem, no decorrer desta hipótese, fornecer dados adicionais ao associar três fatores essenciais (atividade física, efeitos antidepressivos e cognitivos e níveis de matBDNF). Desta forma, foi possível verificar que a atividade física voluntária nos ratos induziu um efeito antidepressivo, bem como uma melhoria nas funções cognitivas e memória espacial e um aumento nos níveis da matBDNF e dos RNA mensageiros (mRNAs) do tPA e do p11 (duas moléculas envolvidas na clivagem do proBDNF) (69), o que vem reforçar, mais uma vez, o efeito antidepressivo do exercício através da promoção da plasticidade e neurogênese cerebrais, via um mecanismo subjacente à elevação da matBDNF.

Mais recentemente, a investigação sugere que o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1/*insuline-like growth factor* I (IGF-I) derivado do sistema nervoso central (SNC) está

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

envolvido na fisiopatologia do exercício, associado às alterações da plasticidade sináptica e cognitiva. A sinalização do IGF-I pode constituir uma hipótese explicativa, através da qual os mecanismos ativados pelo exercício interagem com sistemas cerebrais específicos no hipocampo (como o BDNF), para melhorar a função cognitiva (53).

No entanto, existem outros fatores a equacionar quando se pretende clarificar a associação entre o exercício e o BDNF no tratamento da depressão, sendo o polimorfismo do BDNF um deles. A título de exemplo, pode-se apresentar um estudo conduzido numa amostra constituída por 82 adolescentes do sexo feminino, saudáveis, que foram genotipadas para o polimorfismo Val66Met (Valina66Metionina) e que mostrou que o exercício físico foi benéfico para as raparigas com elevado risco genético para desenvolver depressão [por ex., aquelas portadoras do alelo metionina (Met) do BDNF], mas não para aquelas com baixo risco [por ex., homozigóticas para o alelo valina (Val) do BDNF] (70), colocando em evidência um potencial efeito mediador do polimorfismo Val66Met no efeito antidepressivo do exercício. Contudo, um outro estudo acerca dos efeitos deste polimorfismo, agora numa amostra $n = 1072$, não encontrou uma associação entre o genótipo, a atividade física e a sintomatologia depressiva, em adultos de meia-idade. Não obstante, os portadores do alelo Met reportaram níveis mais elevados de sintomatologia depressiva quando comparados com os homozigóticos Val e, para além disso, o alelo Met conferiu um risco aumentado para o desenvolvimento de sintomatologia depressiva nos homens, mas não nas mulheres (64), o que vem enfatizar a necessidade de mais investigação nesta área, de modo a esclarecer o papel do alelo Met na fisiopatologia da depressão e do exercício enquanto antidepressivo.

A via do BDNF pode também apresentar uma associação com o sistema endocanabinóide. Heyman e colegas estudaram os efeitos de uma sessão de exercício intenso [60 min em 55%,

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

seguido por 30 min em 75% de potência máxima ($W_{m\acute{a}x}$] nos nívéis plasmáticos de dois endocanabinóides [anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG)] numa amostra de 11 ciclistas do sexo masculino, saudáveis e a sua possível ligação com o BDNF plasmático. Foi notável uma correlação positiva entre os valores de AEA e BDNF no final do exercício e após 15 minutos de recuperação, o que levou os autores a sugerir que o incremento de AEA durante o exercício pode constituir um dos fatores envolvidos no aumento dos nívéis periféricos de BDNF e que os nívéis elevados de AEA, durante a recuperação, podem atrasar o restabelecimento dos nívéis basais de BDNF. No entanto, os nívéis de BDNF diminuíram durante os 15 minutos de recuperação (71), os quais, após uma sobre-regulação/*up-regulation* significativa, podem ser, em parte, devidos à passagem do BDNF do plasma para o cérebro, através da BHE (67). Em suma, foi possível verificar que o BDNF pode constituir o mecanismo através do qual a AEA influencia os efeitos antidepressivos do exercício, sendo contudo, necessária mais investigação neste âmbito.

Existem, no entanto, algumas limitações a considerar. Atualmente, a maior fraqueza da hipótese da neurogênese no adulto reside no facto da depressão ser uma condição humana (52) e termos apenas estudos em roedores que manipularam o BDNF e examinaram o efeito da sua manipulação na memória e na fisiologia do hipocampo em animais envelhecidos (60), o que faz com que continue a existir um hiato na relação denexo-causalidade entre o BDNF, a atrofia do hipocampo e os efeitos do exercício, nos humanos.

Em suma, apesar de recentes descobertas defenderem a hipótese da neurogênese no adulto, hoje sabe-se que esta diminui antes da meia-idade, apresentando uma relação com a atrofia do hipocampo. O comprometimento da neurogênese e plasticidade neuronal tem sido ligado à depressão. Alguns dos efeitos antidepressivos do exercício físico podem ser explicados pelo aumento da neurogênese e plasticidade neuronal e redução da atrofia hipocampal, potencialmente

devidos ao aumento do BDNF (uma neurotrofina que promove a sobrevivência e diferenciação neuronal). Existem vários mecanismos relacionados com os seus efeitos, especificamente o IGF-I, o sistema endocanabinoide e inclusive, os polimorfismos do genoma do indivíduo que fazem com que exista uma heterogeneidade na resposta individual.

Urge investir em estudos que vão além desta associação já conhecida e que estabeleçam os mecanismos causais envolvidos, particularmente através do desenvolvimento de técnicas que possibilitem o estudo do BDNF e dos seus efeitos no hipocampo, *in vivo*, nos humanos. No futuro, os níveis plasmáticos de BDNF poderão constituir marcadores úteis na avaliação da resposta clínica ou melhoria da sintomatologia depressiva, em vez de um marcador diagnóstico na DM (55). O leque de aplicações desta neurotrofina deve ser aumentado através da investigação, apresentando também como alvo outras áreas da neuropsiquiatria, devido às diversas e complexas vias e sistemas que abrange, com importantes repercussões neuroanatomofuncionais, visando, em última instância, o desenvolvimento de um modelo que consiga integrar todas as vias de ação do BDNF na fisiopatologia da depressão e que, por conseguinte, possibilite o estabelecimento de alvos de ação específicos.

III. Imunoinflamação

O organismo humano depende do funcionamento competente do sistema imune (5 p68). Os mecanismos neuroimunológicos desempenham um papel ativo na patogénese da depressão (72). Tanto os fármacos antidepressivos (73), como o exercício físico (74) induzem alterações significativas nos níveis de citocinas de doentes com DM. A prática de exercício aeróbio de intensidade moderada, a longo prazo, melhora o perfil imunológico, aumenta a apolipoproteína A e promove alterações anti-inflamatórias e anti-aterogénicas (13).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

Quando o indivíduo sofre de uma doença física ou quando está sujeito a *stress* psicológico crónico, os seus sistemas imune e nervoso estabelecem complexas interações que promovem uma constelação de alterações do comportamento induzidas pelo sistema imune (5 p68). No geral, são vários os estudos que têm revelado uma elevação dos parâmetros imunes em doentes com depressão (72,75,76). Estes dados vêm apoiar a teoria da inflamação, a qual se baseia na ação pró-inflamatória das citocinas para explicar a ocorrência do *sickness behaviour* em doentes deprimidos (77,78) e que inclui alterações como disforia, anedonia, fadiga, isolamento social, hiperalgesia, anorexia, alterações do padrão do sono e disfunção cognitiva (5 p68).

Um estudo que analisou os níveis serológicos de Interleucina (IL) 1 β em três grupos de indivíduos com idades superiores a 60 anos (grupo com DM, grupo com depressão subclínica e grupo controlo) encontrou inclusivamente uma forte correlação entre os níveis mais elevados de IL-1 β e a maior severidade da sintomatologia, a curto prazo (76). Estes dados são a favor da ativação da via inflamatória na DM (5 p69), particularmente relacionada com a depressão endógena ou melancólica, a qual é caracterizada pela presença de sintomas vegetativos como anedonia, humor deprimido não reativo a estímulos agradáveis, despertar precoce, agravamento matinal, lentificação ou agitação psicomotora, anorexia, perda ponderal e diminuição marcada da libido (2 p208 ,3 p59-60). A própria resposta ao *stress* inibe os processos vegetativos, que impedem a sobrevivência numa situação ameaçadora de vida (como o sono, a atividade sexual, etc.) (79). Este perfil sintomatológico, com sobreposição parcial àquele apresentado para o *sickness behaviour*, associado à sua etiopatogenia constitucional (característica), coloca em evidência a potencial importância do papel da inflamação e dos efeitos do sistema imune neste tipo particular de depressão. Na melancolia, parece inclusive existir uma resposta hiperativa ao *stress*, com hiperativação do sistema da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e uma possível

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

diminuição da atividade das hormonas de crescimento e dos eixos reprodutivos. A ativação concomitante dos sistemas da CRH e da NE pode potenciar a intensidade de futuras respostas ao *stress* devido à desregulação de um sistema de resposta adaptativo essencial (79). Em oposição, um outro estudo que pretendeu traçar o perfil imunológico de uma amostra de mulheres com diferentes subtipos de DM (incluindo mulheres com depressão melancólica) não medicadas, não encontrou diferenças significativas nos níveis de IL-1 β , IL-6 e Interferão gama (IFN- γ), relativamente ao grupo controlo (antes do tratamento) (80), o que pode ser devido ao tamanho reduzido da amostra (n=87), pelo que devemos manter um pensamento crítico quanto a estes resultados.

Por outro lado, parece também existir uma desregulação da resposta imunológica humoral e celular na depressão. Euteneuer e colegas, numa amostra composta por 38 participantes com DM, 26 participantes com síndrome de somatização e 47 controlos saudáveis, reportaram que, nos doentes com DM, em T0, as células *natural killer* (NK) (CD3-CD16/CD56+) tendiam a estar diminuídas, enquanto que as células T-ativadas (CD3+ CD25+) tendiam a estar aumentadas (81). Contudo, devido ao tamanho pouco representativo da amostra e devido ao facto deste não ser um estudo controlado, os resultados devem também ser avaliados criticamente. Numa meta-análise recente (72), são vários os estudos clínicos que associam o *stress* crónico a diversas alterações imunológicas, como aumento da imunossenescência, níveis mais baixos de linfócitos T-*helpers* CD4+, níveis mais elevados de linfócitos T supressores CD8+ e aumento dos linfócitos T ativados CD8+/CD57+. No geral, existe uma ativação do sistema imune na DM (82). No entanto, o *stress* crónico foi também associado a um aumento da função celular das NK (72), o que constitui um resultado contraditório relativamente àquele apresentado por Euteneuer e colegas (81). No fundo, uma possível interpretação destes dados pode ser a favor do estado pró-inflamatório na depressão,

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

com uma concomitante resposta inflamatória ineficaz, subjacente aos efeitos do *stress* crónico. No entanto, mais estudos são necessários para clarificar o perfil imunológico pró/anti-inflamatório associado aos efeitos do *stress* crónico e à etiopatogenia da depressão

Mas de que forma pode o distúrbio imunológico condicionar as alterações neuropsiquiátricas e as perturbações do humor? Um estudo em meios de cultura mostrou que a exposição crónica a IL-6 pode alterar as propriedades elétricas e o equilíbrio intracelular do cálcio (Ca^{2+}), mesmo na ausência de alterações morfológicas significativas (83). De acordo com Eyre e colegas, existe evidência científica que sugere uma relação denexo-causalidade entre o *stress* crónico e o desenvolvimento da sintomatologia depressiva e das várias alterações neuroimunológicas (72). Dados de um estudo que negou a existência de diferenças significativas nos valores de citocinas entre o grupo DM e o grupo controlo (em T0) atribuem a elevação (posterior ao tratamento) dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, numa amostra de doentes com DM, ao potencial efeito do *stress* agudo subjacente à hospitalização e não à DM *per se* (80), o que vem ao encontro da teoria apresentada. Elevados níveis de citocinas podem mediar efeitos inflamatórios centrais, a partir da disfunção do eixo HHA ou ativar o eixo HHA, através de efeitos hipotalâmicos diretos (76). Um estudo em animais tratados com lipopolissacarídeo (LPS), um potente simulador da ação pró-inflamatória das citocinas, revelou uma associação entre a cronicidade desta inflamação periférica e a redução significativa nos níveis de BDNF e TrkB no hipocampo (84), colocando também em evidência a potencial ação do BDNF na mediação da resposta inflamatória na etiopatogenia da depressão. Todos estes dados vêm mais uma vez apoiar a necessidade de criar um modelo etiológico integrativo, que abranja as múltiplas teorias abordadas ao longo desta revisão.

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

São vários os estudos que sugerem os efeitos anti-inflamatórios do exercício no tratamento da depressão (13,38,72). O exercício físico mobiliza cascatas de fatores de crescimento (periféricos e centrais), que atuam sinergicamente e direcionam respostas cerebrais (65). Um estudo (já citado) em doentes com DM e síndrome de somatização, que investigou o efeito da atividade física nas contagens de linfócitos e monócitos circulantes, mostrou que uma semana de atividade física aumentada foi capaz de elevar o número de monócitos no grupo controlo (saudável), mas não nos doentes com DM. Não obstante, foi verificada uma redução da sintomatologia depressiva e da sintomatologia somatoforme em ambos os grupos (doentes com DM e doentes com síndrome de somatização), o que foi especulado por Euteneuer e colegas como sendo o resultado de uma resposta diminuída dos seus recetores β -adrenérgicos e que levou a uma menor mobilização dos monócitos pelo exercício (81). Num outro estudo que avaliou os efeitos do exercício aeróbio moderado no sono, depressão, cortisol e marcadores da função imune em doentes com insónia primária, os eritrócitos, leucócitos totais, monócitos e linfócitos típicos diminuíram significativamente após uma intervenção física com duração de quatro meses, tendo também sido observadas diminuições significativas nas contagens de CD4 e CD8 (13). Os efeitos do exercício na depressão e no *stress* crónico são esquematizados no diagrama da figura 6.

A inflamação constitui um mecanismo comum a muitos dos fatores de risco periféricos para o declínio da função cognitiva, interferindo com a sinalização dos fatores de crescimento na periferia e a nível central (65). Num estudo em animais tratados com LPS, o exercício na passadeira foi capaz de contrariar os efeitos do LPS periférico, nomeadamente a nível da neurogénese no hipocampo e dos processos de aprendizagem e memória (84).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

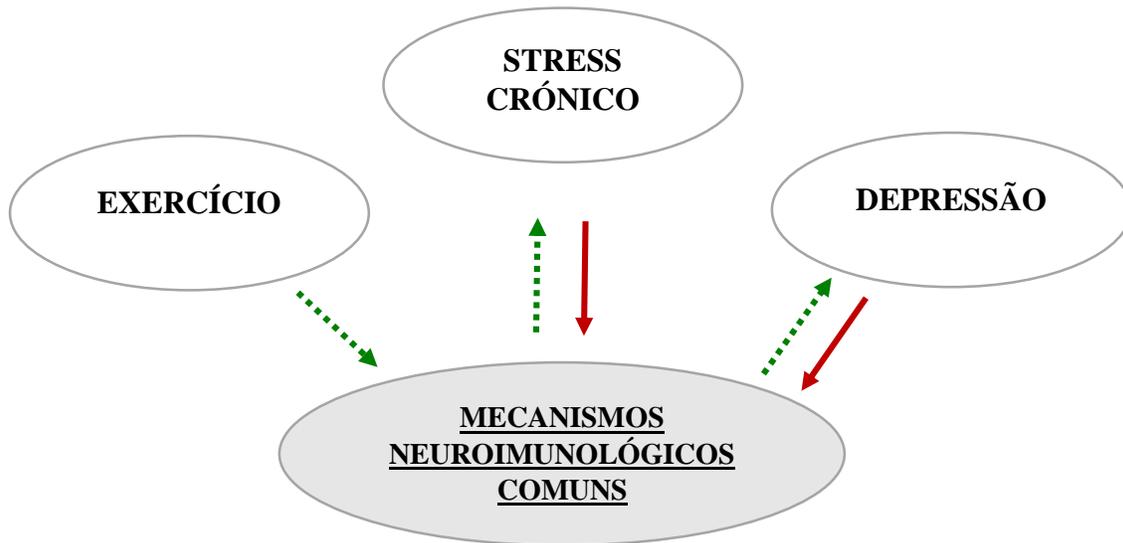


Figura 6. Efeitos neuroimunológicos do exercício na depressão. O exercício exerce um efeito positivo no *stress* crónico e na depressão, que, por sua vez, exercem efeitos negativos sobre o mesmo, através de mecanismos neuroimunológicos comuns. Adaptado de Eyre e colegas (72 p254)

Por outro lado, existe evidência recente que sugere uma íntima relação entre o sistema imune, a regulação da via da quinurenina e a fisiopatologia imunoinflamatória da depressão (82,85).

Como podemos ver na Figura 7, a quinurenina é o produto da degradação do triptofano, através da indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), cuja ação é regulada por citocinas pró-inflamatórias, como o INF- γ , o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ou a IL-6 (38). A via da quinurenina constitui a principal via, através da qual o triptofano é metabolizado nos tecidos periféricos, levando à produção de metabolitos intermédios neuroativos, como o ácido quinurénico e o ácido quinolínico (82), com efeitos neuroprotetores e neurotóxicos, respetivamente (Fig7).

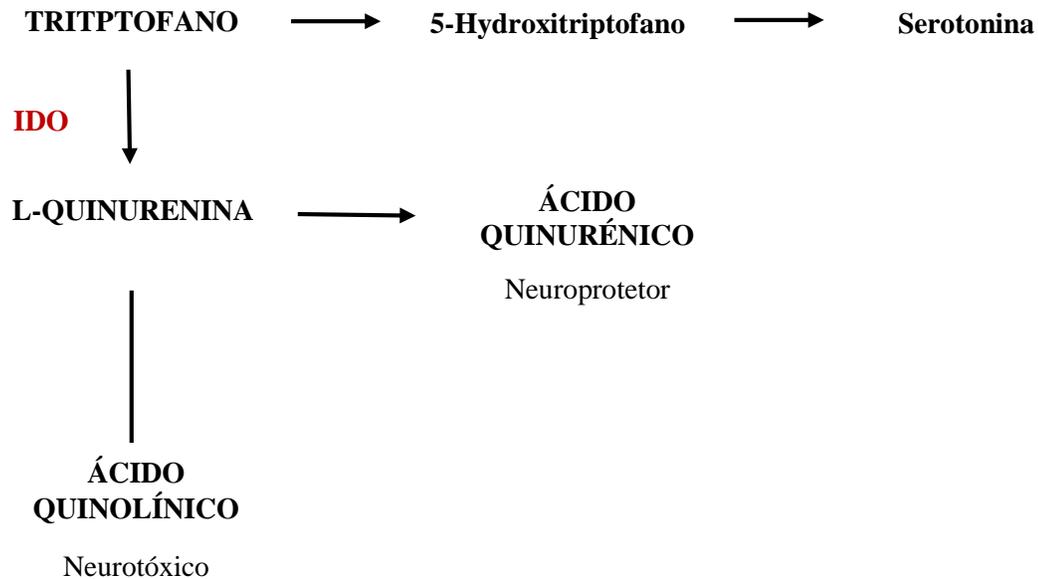


Figure 7. Via da quinurenina e os seus metabolitos. IDO – indolamina 2,3-dioxigenase. Adaptado de Lopresti e colegas (38 p15).

Enquanto o ácido quinolínico atua como um metabolito pró-depressivo, ao constituir um agonista dos recetores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), acontece exatamente o contrário com o ácido quinurénico, ao antagonizar estes mesmos recetores (82). A quinurenina aminotransferase (KAT) converte a quinurenina periférica em ácido quinurénico, limitando os níveis de quinurenina disponível para atravessar a BHE (86). Um estudo, que pretendeu avaliar a relação entre os metabolitos neurotóxicos da quinurenina e as reduções na espessura do córtex pré-frontal medial direito encontradas na DM, apresentou resultados concordantes com a possibilidade de um distúrbio relativo entre os níveis de ácido quinurénico e os metabolitos neurotóxicos da quinurenina poderem mediar parcialmente estas alterações (85). Assim, apesar de existir evidência que associa o metabolismo preferencial da quinurenina em ácido quinolínico à presença de sintomatologia depressiva, o mesmo não acontece com o ácido quinurénico (82).

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

Num estudo recente, Agudelo e colegas identificaram um mecanismo, através do qual a atividade do músculo esquelético pode apresentar efeitos neuroprotetores, particularmente no que diz respeito ao desenvolvimento da DM induzida pelo *stress*, em ensaios com ratos transgênicos. A proteína PGC-1 α 1, produzida pelo músculo esquelético durante o exercício, altera o metabolismo da via do triptofano-quinurenina. Juntamente com os fatores de transcrição PPAR α e PPAR δ , esta proteína induz uma expressão aumentada das KAT, promovendo a conversão periférica da quinurenina em ácido quinurénico (86). Desta forma, é possível atribuir o efeito antidepressivo do exercício à sua capacidade de limitar a quantidade de quinurenina que chega ao cérebro. Evidência preexistente acerca da associação entre o treino aeróbio e a elevação da PGC-1 α 1, PPAR α / δ e da expressão da KAT (em ratos e humanos) é apontada por Agudelo e colegas como um dado que confere relevância adicional ao mecanismo proposto (86).

Resumindo, parece existir uma associação entre a inflamação e a DM, a qual tem sido a patologia neuropsiquiátrica melhor caracterizada, no que diz respeito ao estudo da influência do sistema imune no cérebro e vice-versa (5 p69). O estado pró-inflamatório verificado em alguns estados depressivos pode estar subjacente aos efeitos do *stress* crônico, que por sua vez, podem condicionar uma resposta ineficaz à agressão/inflamação ou uma vulnerabilidade aumentada aos seus efeitos nefastos. Foi verificada uma associação entre estes estados inflamatórios e a redução dos níveis de BDNF no hipocampo, potencialmente revertidos pelos efeitos do exercício, o qual pode melhorar a sinalização dos fatores de crescimento por duas vias: quer pelo aumento direto dos níveis de fatores de crescimento, quer pela redução das condições pró-inflamatórias (65). Uma recente teoria relativa ao metabolismo da quinurenina e à ativação do co ativador transcripcional PGC-1 α 1 no músculo esquelético durante a atividade física representa uma nova vertente acerca dos seus mecanismos anti-inflamatórios. No entanto, mais investigação deve ser levada a cabo,

para tentar descodificar quais os mecanismos específicos envolvidos na teoria da inflamação subjacente à etiopatogenia da depressão e, de que forma o exercício os pode contornar, visando a obtenção de um modelo simplificado que consiga integrar todas as vertentes supramencionadas, em modelos humanos.

IV. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA)

Os distúrbios no eixo HHA têm sido relacionados com elevados níveis de *stress* psicossocial (87), cuja desregulação envolve fatores genéticos, constitucionais e ambientais, contribuindo para as manifestações clínicas e bioquímicas da DM (79), o que pode levantar questões acerca dos efeitos adversos do *stress*, nomeadamente nos primórdios do desenvolvimento, durante a infância e adolescência. Numa extensa revisão da literatura, Sanchez constata que disrupções precoces na ligação mãe/filho (como acontece nas crianças que são maltratadas ou separadas das mães) constituem eventos com importante impacto no desenvolvimento dos infantes primatas, classificando o *stress* como um fator fortemente preditor, a longo prazo, de suscetibilidade para alterações a nível da fisiologia do *stress* e comportamento socioemocional (88). Pariante e colegas concluíram que a hiperatividade do eixo HHA pode não ser consequência da depressão *per se*, mas sim uma manifestação do distúrbio neurobiológico persistente, que predispõe à depressão (89), enquanto Apter-Levi e colegas, num estudo longitudinal, obtiveram resultados sugestivos de uma associação positiva entre a depressão crónica materna e o comprometimento da adaptação socioemocional da criança, através da diminuição da flexibilidade do sistema HHA (90).

Tanto o *stress* como a depressão estão associados a uma hipersecreção da CRH (2,42,89), que é também ativada na resposta inflamatória (42) (Fig8). Como a CRH e os glucocorticoides são

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

neurotóxicos, uma perda progressiva, crítica, de tecido pode teoricamente ocorrer (79). A hiperatividade do eixo HHA e a hipercortisolémia podem reduzir a atividade do BDNF (Fig8) (55). No entanto, Gold e Chrousos reúnem evidência concordante com a presença de uma regulação negativa do eixo HHA e uma deficiência de CRH na depressão atípica, enfatizando a necessidade de estudar cada subtipo de depressão em separado (79). Pariante e colegas sugerem o envolvimento dos recetores glucocorticoides (GR) na fisiopatologia da depressão, apresentando a resistência aos glucocorticoides e a subsequente hiperatividade do eixo HHA como seus potenciais agentes etiológicos (91).

O efeito dos antidepressivos está associado à sua capacidade para normalizar o eixo HHA (92). Num estudo que usou células progenitoras do hipocampo humano, foi utilizado um protocolo de tratamento com Sertralina durante 3-10 dias em linhagens celulares multipotentes e os resultados demonstraram um aumento, tanto dos neuroblastos imaturos [*Doublecortin-positives* (DCX+)] como dos neurónios maduros [*Microtubule-Associated Protein 2 - positives* (MAP2+)]. Perante a administração de Sertralina + Dexametasona [agonista dos recetores glucocorticoides (GR)], verificou-se um aumento da incorporação celular de BrdU, o que traduziu um aumento da proliferação dos progenitores celulares. Em oposição, estes efeitos foram abolidos com a administração de RU486 (antagonista dos GR), sugerindo que o efeito dos antidepressivos induz o aumento da neurogénese, via um mecanismo dependente dos GR(93).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

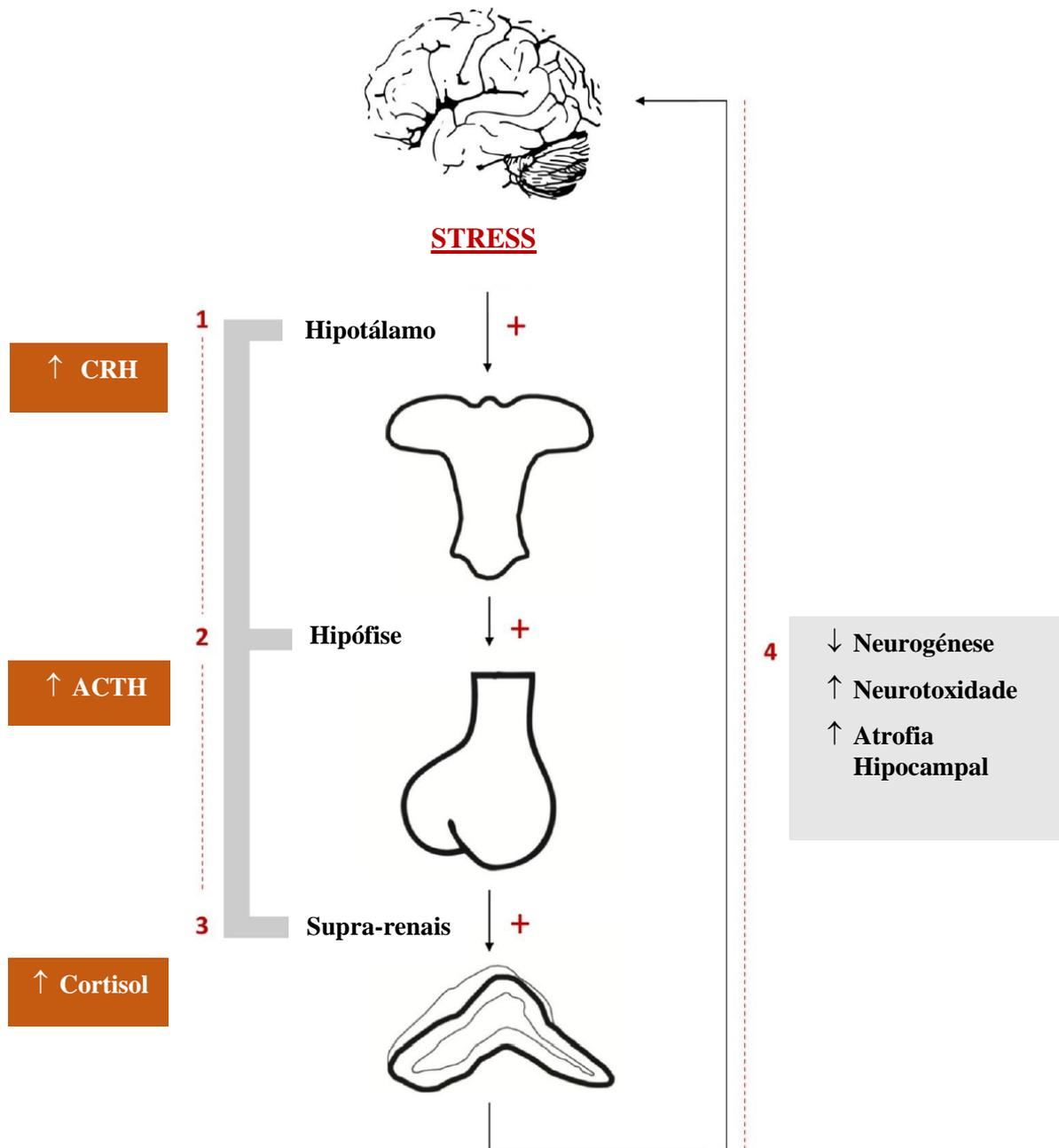


Figure 8. Representação esquemática da influência do *stress* na etiopatogenia da depressão. O indivíduo sob *stress* está sujeito a uma hiperativação do eixo HHA, ocorrendo, em primeiro lugar, um aumento da liberação de CRH pelo hipotálamo [1], seguida da liberação de ACTH pela hipófise [2], que por sua vez condiciona a liberação de cortisol pelas supra-renais [3]. O estado de hipercortisolémia gera uma multiplicidade de alterações cerebrais, mais concretamente a nível do hipocampo, onde se destaca a diminuição da neurogênese, a neurotoxicidade e a atrofia cerebrais [4]. Adaptado a partir de Reis 2012 (94 p19).

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

Por outro lado, uma meta-análise, que analisou a associação entre a depressão e a resposta do cortisol ao *stress* psicológico, mostrou uma diminuição/atenuação da reatividade do cortisol ao *stress/blunted cortisol stress reactivity*, mais pronunciada nos doentes com DM mais idosos e/ou naqueles com depressão mais severa (87). Um ensaio clínico, conduzido numa amostra composta por mulheres de diferentes idades e condições físicas, testou esta hipótese do envelhecimento, tendo demonstrado que, apesar de no geral, todas as mulheres exibirem respostas similares nos níveis de cortisol durante o ensaio e no período de recuperação, as mulheres mais velhas acabaram por exibir uma diminuição mais lenta dos níveis de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), sugerindo uma sensibilidade reduzida para os mecanismos de *feedback* negativo (95).

O efeito do exercício no eixo HHA apresenta diferenças significativas, consoante avaliamos os efeitos agudos de um episódio isolado ou os efeitos adjacentes à cronicidade da sua prática. Existe evidência que associa o exercício agudo à elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona, em todos os mamíferos estudados (42). Num estudo desenvolvido numa amostra composta por 11 ciclistas do sexo masculino, saudáveis, os resultados de uma sessão de exercício físico intenso (60 min a 55%, seguido de 30 min a 75 W_{máx}) provocaram um aumento significativo dos níveis plasmáticos de cortisol, os quais continuaram a aumentar após a recuperação. Estes dados, associados à elevação de AEA, fazem com que o cortisol seja considerado um possível *trigger* na produção de AEA durante o exercício (a qual, por sua vez, já havia sido positivamente correlacionada com os valores de BDNF sérico, no subcapítulo da Neurogénese e Plasticidade Neuronal) (71). No entanto, um estudo longitudinal, que comparou os valores de cortisol em dois grupos (indivíduos saudáveis e indivíduos com DM), em dois tempos diferentes, não encontrou quaisquer efeitos do exercício, tanto nos níveis de cortisol em repouso (expectáveis no final dos quatro meses de intervenção física), como na resposta imediata ao *stress* do exercício agudo, o que

foi atribuído ao relativamente baixo impacto do exercício em estudo (96). Continua assim a existir uma necessidade de clarificação da resposta glucocorticoide, tanto no que diz respeito aos efeitos agudos de uma sessão única de atividade física, como aos efeitos crónicos subjacentes à sua prática continuada ao longo do tempo.

Em oposição, um estudo em indivíduos sedentários com insónia primária crónica (n=21) mostrou diminuições dos níveis de cortisol, correlacionadas com algumas melhorias no sono e redução da sintomatologia depressiva, após quatro meses de intervenção com exercício aeróbio de intensidade moderada (13). Para além disso, um outro programa de exercício baseado na prática de *jogging* em grupo, com duração de oito semanas e conduzido numa amostra constituída por 49 adolescentes voluntárias com sintomas depressivos leves a moderados, reduziu o seu estado depressivo e a excreção de cortisol e epinefrina urinários, o que corrobora os dados anteriormente apresentados (97). No entanto, a ausência de controlo e o tamanho reduzido da amostra em ambos os estudos faz com que estes dados devam ser criticamente avaliados. Quanto à relação entre o exercício e a hipersecreção de CRH, não há uma evidência direta acerca da sua existência, dado que esta não pode ser medida na circulação sistémica, uma vez que é secretada no sistema porta (inacessível) da hipófise e aí, é rapidamente degradada (42), tratando-se, portanto, de uma associação meramente teórica.

Para concluir, hoje sabe-se que existe uma ligação entre a hiperatividade do eixo HHA e a depressão, o que parece estar também relacionado com os efeitos do *stress* crónico no indivíduo (Fig8) (desde os primórdios do seu neurodesenvolvimento). Mais uma vez, existe uma interligação com outros mecanismos já abordados, como os efeitos do BDNF na neurogénese e plasticidade neuronal, o que enfatiza a necessidade da criação de um modelo que integre todos estes mecanismos. O exercício físico pode apresentar diferentes resultados, consoante falamos numa

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

prática isolada, em sessão única (com efeitos agudos associados a um hipercortisolismo) ou numa prática continuada ao longo do tempo (com melhoria da sintomatologia depressiva e da resposta hormonal ao *stress*). No entanto, mais estudos são necessários, numa tentativa de esclarecer os distúrbios do eixo HHA associados à fisiopatologia da depressão e de que forma os próprios antidepressivos atuam (para os reverter), permitindo encontrar novos alvos terapêuticos. Por fim, é também necessário descobrir fatores genéticos que aumentem a suscetibilidade individual para os distúrbios do eixo HHA, de modo a possibilitar a criação de medidas direcionadas/individualizadas.

V. Síntese

NO DEPRIMIDO

<p>↓ Monoaminas</p> <p>↓ Neurotrofinas (BDNF)</p> <p>↓ Neurogênese e Plasticidade Neuronal</p>	<p>Ativação do eixo HHA</p> <p>↑ Cortisol</p>	<p>↑ Citoquinas pró-inflamatórias</p> <p>↑ Relação ácido quinolínico/ácido quinurénico</p>
---	---	--

NO EXERCÍCIO FÍSICO

<p>↑ Monoaminas</p> <p>↑ Neurotrofinas (BDNF)</p> <p>↑ Neurogênese e Plasticidade Neuronal</p>	<p>Estabilização do eixo HHA</p> <p>↓ Cortisol</p>	<p>↓ Citoquinas pró-inflamatórias</p> <p>↑ Citoquinas anti-inflamatórias</p> <p>↑ PGC-1α1</p> <p>↑ Ácido quinurénico</p>
---	--	--

Tabelas 3 e 4. Quadros síntese das alterações neuroendocrinoimunológicas subjacentes à depressão e respectivas alterações, associadas ao exercício físico.

PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO

De acordo com as *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicadas em Outubro de 2009, indivíduos com sintomas depressivos *subthreshold* ou depressão leve a moderada devem considerar a participação num programa estruturado de atividade física em grupo (98). Os doentes devem exercitar-se pelo menos três vezes por semana, durante 45 a 60 minutos (Tab4) (99), com subsequente ganho significativo no desempenho cardiovascular, autoestima e qualidade de vida, para além das evidentes alterações no humor e na depressão (5 p799). Estas recomendações parecem ser eficaz como coadjuvantes numa variedade de intervenções, incluindo o uso de medicação, psicoterapia e terapia electroconvulsiva (100).

De acordo com as *guidelines* da *American Psychiatric Association* (APA) para o tratamento de doentes com DM, uma abordagem terapêutica apropriada deve equacionar a severidade da sintomatologia, os antecedentes patológicos pessoais (psiquiátricos), a disponibilidade do sistema de apoio e o nível funcional do doente (evidência de nível I) (101 p16).

Seguindo estas considerações, hoje sabe-se que o estabelecimento de um programa de exercício supervisionado durante as primeiras semanas de tratamento, com posterior adaptação para regime de exercício autodidata, fornece a informação e o apoio necessários para aumentar a adesão e a eficácia do tratamento (99,102). É muito importante estabelecer e manter uma aliança terapêutica sólida, colaborar com o doente na tomada de decisão e atender às suas preferências e preocupações acerca do tratamento (101 p15). As estratégias psicossociais desempenham também um papel preponderante na promoção da adesão (97,99,101 p18).

Ainda de acordo com as *guidelines* da APA, intervenções terapêuticas devem valorizar a otimização da capacidade funcional do doente, o estabelecimento de objetivos específicos

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

(apropriados aos prejuízos funcionais) e a severidade da sintomatologia (101 p26). Desta forma, a individualização da terapêutica assume uma importância fulcral na prescrição da atividade/exercício físico, incluindo a ponderação de diversas variáveis, como a modalidade a adotar, frequência, intensidade e duração (da sessão e da intervenção longitudinal) (98,24 p165). Na tabela 5, foram reunidas algumas das recomendações mais pertinentes, baseadas na evidência, para esta prescrição.

São vários os estudos que apontam para os benefícios do exercício aeróbio no tratamento da DM (10–12). Os exercícios aeróbios, rítmicos, que envolvem grandes grupos musculares estão recomendados para a melhoria da capacidade cardiovascular (Tab6) (24 p163). A tabela 6 reúne algumas recomendações para a prescrição do exercício aeróbio.

Tabela 5. Recomendações para a prescrição do exercício na DM⁵	
Especificações	Recomendações
Modalidade	Treino aeróbio ou de resistência
Frequência	3 a 5 sessões/semana
Intensidade	50-80% FC _{máx} (aeróbio) ou 80% 1-RM (resistência)
Duração	
– Sessão	45 a 60 minutos
– Longitudinal	Pelo menos 10 semanas
FC _{máx} : Frequência Cardíaca máxima; 1-RM: de uma repetição máxima; peso máximo que pode ser levantado numa única repetição para um dado exercício.	

⁵ Adaptado a partir de Rethorst e Trivedi (99 p208).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

A quantidade ou volume de exercício praticado é função da sua frequência, intensidade e duração (24 p154). Blumenthal e colegas encontraram uma associação linear de proporcionalidade inversa entre o nível de exercício praticado e a severidade da sintomatologia apresentada em doentes com DM (evidente entre o minuto 0 e, aproximadamente, os 180 minutos de exercício semanal), com associação mais fraca (cl clinicamente significativa) após os 180 minutos, sugerindo uma possível diminuição dos benefícios antidepressivos do exercício após uma média de três horas semanais (11).

Tabela6. Recomendações para a prescrição do exercício aeróbio⁶		
Descrição do exercício	Grupo alvo	Exemplos
Atividades de resistência, que requerem destreza/ <i>skill</i> ou aptidão física mínima para a sua prática	Todos os adultos	<ul style="list-style-type: none">• Caminhar• Ciclismo de lazer• Dança (em modo lento)
Atividades de resistência, de intensidade vigorosa, que requerem destreza/ <i>skill</i> mínima	Adultos com um programa de exercício regular e/ou, pelo menos, aptidão física dentro da média	<ul style="list-style-type: none">• <i>Jogging</i>• Corrida• Remo• Elítica• <i>Stepping</i>• Dança (em modo rápido)
Atividades de resistência, que requerem destreza/ <i>skill</i> para a sua prática	Adultos com habilidade/ <i>skill</i> adquirida e/ou, pelo menos, níveis de aptidão física médios	<ul style="list-style-type: none">• Natação• Andar de <i>skate</i>
Desportos recreativos	Adultos com um programa de exercício regular e, pelo menos, aptidão física mediana	<ul style="list-style-type: none">• Desportos com raquete• Futebol

⁶ Adaptado de *American College of Sports Medicine 2010* (24 p164).

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

Resultados recentes mostram que a melhor resposta no humor é obtida através da prática de exercício de intensidade moderada (12). Na tabela 7, é feita uma classificação da intensidade da atividade física, em função da FC_{máx} (Frequência Cardíaca máxima) (%).

Tabela 7. Classificação da intensidade da atividade física, em função da FC_{máx}(%)⁷	
Intensidade	FC_{máx}(%)
<u>Muito leve</u>	<50
<u>Leve</u>	50-63
<u>Moderada</u>	64-76
<u>Vigorosa</u>	77-93
<u>Muito vigorosa</u>	≥94
<u>Máxima</u>	100

De acordo com as recomendações publicadas pelo *Journal of Psychiatric Practice* (JPP) em 2013, os doentes devem praticar exercício com intensidade compreendida entre 50 a 80% de FC_{máx} (no caso do exercício aeróbio) (Tab5) (99). No entanto, Teychenne e colegas reuniram evidência que apoia a possibilidade de não existir uma intensidade ótima para a profilaxia da depressão (15). É, contudo, importante garantir um nível de intensidade que seja suficientemente elevado para induzir as alterações pretendidas (102).

Na verdade, planos de exercício de baixa intensidade (como atividades de ciclismo recreativo ou caminhadas) são mais fáceis de integrar no quotidiano dos doentes, constituindo

⁷ Adaptado a partir de *American College of Sports Medicine 2010* (24 p5).

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

alvos com interesse crescente na investigação, devido às potenciais implicações na adesão e prescrição individualizada do exercício (103).

Por outro lado, existe também evidência contra a maior eficácia do exercício aeróbio em relação com atividades como o relaxamento e a meditação (104), o que pode constituir matéria de controvérsia acerca da “predileção” por esta modalidade.

Quanto aos efeitos longitudinais do exercício, apesar dos doentes poderem sentir uma melhoria na sintomatologia depressiva logo após quatro semanas de tratamento, existe uma necessidade em manter o programa de exercício pelo menos durante 10 a 12 semanas, para obter um efeito antidepressivo mais significativo (99). Uma extensa meta-análise de ensaios randomizados, com uma amostra significativa ($n = 2982$), verificou que as melhorias máximas são atingidas nas primeiras 16 semanas de treino e que, apesar das intervenções com duração entre 10-16 semanas resultarem num efeito antidepressivo mais significativo do que aquelas que duram apenas 4-9 semanas, o mesmo não se verifica nas intervenções com mais de 16 semanas de duração, podendo este facto ser potencialmente atribuído a um *floor effect* da população geral (27). Uma outra revisão sistemática, mais recente, reuniu evidência que defende o uso do exercício aeróbio supervisionado por um mínimo de nove semanas no tratamento da depressão (100). Não obstante, é preciso manter alguma crítica quanto a este último resultado, na medida em que os ensaios clínicos analisados apresentavam grupos de comparação (que não eram, obrigatoriamente, grupos controlo).

Finalmente, foram encontradas diferenças significativas no que diz respeito à frequência ótima do exercício numa extensa meta-análise de ensaios randomizados, tendo a sua prática, numa base semanal de cinco vezes por semana, resultado num efeito substancialmente mais significativo

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

na população clinicamente deprimida, do que apenas duas a quatro vezes por semana (27). Contudo, as recomendações publicadas em 2013 pelo JPP referem apenas que os doentes devem praticar exercício, pelo menos, três vezes por semana (Tab5) (99).

Quanto ao exercício de resistência, um componente essencial de qualquer programa de treino, geralmente traduzido por levantamento de pesos (apesar de poder incluir outros aparelhos) (24 p165), embora os achados sejam positivos, continua a existir investigação limitada referente a esta modalidade (99). Apesar de tudo, sessões de exercício que combinem treino aeróbio e de resistência podem resultar em efeitos mais significativos do que aqueles que derivam do exercício aeróbio ou de resistência, isoladamente (27).

A resposta do doente ao tratamento deve ser cuidadosa e sistematicamente monitorizada (101 p27). Apoio profissional (numa base semanal ou bissemanal) está recomendado para garantir a adesão e chamar a atenção para quaisquer questões relacionadas com a dose de exercício (26). Duas questões se impõem durante esta fase: em primeiro lugar, assegurar a *compliance* do doente à intervenção física e, em segundo lugar, garantir a sua manutenção, após o término da intervenção (102). A monitorização continua de condições médicas e/ou psiquiátricas concomitantes é também essencial para desenvolver e redefinir o plano de tratamento individual (101 p27) e os doentes devem ser instruídos para registar a frequência, duração e modalidade do exercício, para todas as sessões (numa base semanal) (26), podendo inclusive criar diários do exercício e do humor (102).

Aquando da implementação da intervenção física, existem também outras questões a equacionar, especialmente relacionadas com a heterogeneidade da população clinicamente deprimida. Nas Unidades de Cuidados Primários, os doentes que sofrem de DM são aqueles que apresentam mais dor e mais doença física, com importantes repercussões na condição física e

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO: CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

social (19), o que pode constituir um desafio à implementação/manutenção do exercício enquanto modalidade terapêutica, para além dos sintomas vegetativos (mencionados no capítulo “Exercício na depressão”).

Prescrever a quantidade mínima de exercício eficaz pode promover uma melhor *compliance* inicial (100). A informação deve ser enquadrada de uma forma positiva, encorajada como uma atividade agradável e não em forma de tarefa/obrigação adicional (33).

Por outro lado, é também crucial enfatizar o papel do exercício enquanto potencial alternativa para a promoção da prevenção primária **precoce** da DM na criança, visando a melhoria da saúde mental no adulto. Num estudo longitudinal que considerou a trajetória dos sintomas depressivos durante a adolescência como fator preditor da atividade física nos adultos jovens, mostrou que, aqueles que reportavam mais sintomas depressivos (ou em crescimento) durante a adolescência, apresentavam menores índices de participação em atividades físicas de intensidade moderada e tendiam a participar menos em desportos em equipa, quando comparados com os adultos jovens que apresentavam sintomas de depressão estáveis ou razoavelmente baixos durante a adolescência (105). Estes dados são importantes, na medida em que expõem a intensidade dos sintomas depressivos na adolescência enquanto fator preditor de um estilo de vida fisicamente pouco ativo no adulto jovem, o que, em última instância, pode fomentar mais depressão, constituindo assim um ciclo “vicioso”. Desta forma, o “rastreamento” dos sintomas depressivos na criança e o estabelecimento da prática precoce do exercício físico podem contribuir para contrariar este efeito, prevenindo o desenvolvimento de depressão no adulto jovem.

O exercício eficaz no tratamento da depressão não é substancialmente diferente daquele recomendado para a população saudável ou para aqueles com Diabetes tipo II (100), devendo

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

também ser recomendado aos sobreviventes de cancro que experienciam sintomatologia depressiva (106). Não obstante, deve sempre manter-se presente a ideia de que o exercício pode ter diferentes efeitos em indivíduos com diferentes condições e patologias mentais (99).

Relativamente ao risco de recidiva do episódio depressivo, existe evidência que sugere um efeito protetor (inclusive dos efeitos agudos/imediatos do exercício de baixa intensidade) na resposta ao *stress* emocional crónico/repetitivo (103).

Contudo, este tipo de tratamento pode não ser apropriado para todos os doentes (37). A título de exemplo, estão os casos de DM com inibição psicomotora (3 p54), nos quais a instituição de qualquer programa de exercício físico (numa fase inicial) pode constituir um desafio para o médico.

Apesar do desenvolvimento das neurociências durante as últimas décadas, não se tem verificado um verdadeiro avanço no tratamento das doenças mentais (5 p1), pelo que devem ser criados novos alvos de investigação, sendo um deles o exercício, para o tratamento dos distúrbios psiquiátricos, através de uma descodificação crescente dos mecanismos neurobiológicos descritos, visando a edificação de planos terapêuticos cada vez mais direcionados e individualizados.

CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES FUTURAS

É possível concluir que o exercício físico e a atividade física podem apresentar um efeito antidepressivo significativo. São várias as hipóteses neurobiológicas que podem explicar as diversas respostas ao exercício, dentro das quais se destacam quatro em particular e as quais viriam a constituir o objetivo central deste trabalho: os seus efeitos na **Neurotransmissão, Neurogênese e Plasticidade Neuronal, Imunoinflamação e eixo HHA**. Mediante uma extensa revisão da literatura, foi possível concluir que o efeito antidepressivo do exercício se deve a uma série de mecanismos complexos, com ação reparadora ao nível das vias neurobiológicas, que se encontram desreguladas na depressão. No entanto, apesar destas quatro teorias englobarem informação bastante pertinente acerca da fisiopatologia do exercício na depressão, existe uma plêiade de outros tópicos bastante relevantes, os quais devem constituir potenciais alvos de investigação, nomeadamente no âmbito das β -endorfinas, sistema endocanabinóide, efeito na mitocôndria, *stress* oxidativo, etc.

Este trabalho pretende assim contribuir para uma evolução no pensamento do médico, ao fornecer os alicerces neurobiológicos que podem sustentar uma prescrição e uma prática clínica racionais, baseadas na evidência. Deverá o médico resignar-se perante as taxas de insucesso no tratamento da depressão, em vez de tentar a sua remissão?

Questões associadas aos benefícios do exercício nas diferentes faixas etárias assumem extrema importância, não só a nível dos seus efeitos curativos, mas também devido à questão da prevenção, com pertinentes associações longitudinais, como é o caso da prática do exercício na criança e a promoção da saúde mental no adulto ou a melhoria da função cognitiva no idoso, associada à prática de exercício a longo prazo. Para além disso, existem também benefícios

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

associados à interação social e à melhoria da saúde física/mental no geral, com rebote essencial em diversos domínios da medicina.

No entanto, é fundamental saber interpretar os dados apresentados e adequá-los ao contexto da prática clínica real, nunca descurando a importância da terapêutica farmacológica, a qual deve continuar a assumir a primeira linha nos episódios depressivos *major* e onde os benefícios do exercício entram, maioritariamente, enquanto estratégias coadjuvantes na abordagem destes doentes depressivos.

Por fim, para uma melhor compreensão acerca da influência do exercício na sintomatologia depressiva, é importante conseguir apresentar, num futuro próximo, um modelo que integre os mecanismos biológicos, fisiológicos, neurológicos e psicológicos associados aos efeitos do exercício físico, com importantes repercussões, não só na abordagem terapêutica da depressão, mas abrindo também caminho para outras áreas de investigação, especialmente no âmbito das doenças neurodegenerativas.

AGRADECIMENTOS

A concretização desta tese de mestrado contou com o apoio e incentivo de várias pessoas, sem as quais não teria sido possível torna-la real.

Ao Professor Doutor Carlos Manuel Braz Saraiva e ao Professor Doutor Carlos Alberto Fontes Ribeiro, pela orientação, total apoio e disponibilidade, opinião e pensamento crítico, fundamentados pela vasta sabedoria e experiência clínica, fornecendo assim um suporte essencial ao longo da edificação e retificação deste trabalho.

À Doutora Emília Albuquerque, pelo apoio e disponibilidade incondicionais, para além de toda a instrução e orientação baseada no diálogo/debate crítico, com elevados padrões de exigência e rigor científico, o que constituiu uma verdadeira mais-valia para este trabalho.

Ao Doutor José Luís Nunes, pelo conhecimento, sabedoria e amor pela Psiquiatria, que sempre me tentou transmitir e que, de certa forma, inspirou/direcionou a escolha desta área e deste tema.

Aos meus pais e restante família, aos meus amigos e em particular, a Diana Campos, Diana Breda e Margarida Ferreira pelo apoio incondicional, incentivo e amizade que demonstraram durante toda esta longa jornada, a qual detém uma extrema importância a nível pessoal, na medida em que constitui o encerrar do meu percurso académico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Depression [Internet]. WHO; 2015 [cited 2015 Dec 8]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
2. Pereira SG, Saraiva CB. Perturbações depressivas. In: *Psiquiatria Fundamental*. Lisboa: LIDEL; 2014. p. 205–38.
3. Bastos L, Ferreira D, Guerra A. Perturbação depressiva. In: *MANUAL DE PSIQUIATRIA CLÍNICA*. Lidel; 2014. p. 51–77.
4. Kofi Annan Foundation. The Global Crisis of Depression [Internet]. 2014 [cited 2015 Oct 1]. Available from: <http://kofiannanfoundation.org/newsroom/speeches/2014/11/global-crisis-depression>
5. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Synopsis of Psychiatry*. 11th ed. Wolters Kluwer; 2015. 1-72, 347-386, 791, 799 p.
6. Jacka FN, Berk M. Depression, diet and exercise. *Med J Aust*. 2013;199(6 Suppl):21–3.
7. Stahl SM (University of C at SD). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3rd ed. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS; 2008. 1-223, 453-666 p.
8. World Federation For Mental Health. DEPRESSION: A Global Crisis [Internet]. 2012 [cited 2015 Oct 5]. Available from: http://wfmh.com/wp-content/uploads/2013/11/2012_wmhday_english.pdf
9. Evans DL, Charney DS, Lewis L. *The Physician's Guide to DEPRESSION & BIPOLAR*

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

- DISORDERS. Foltin J, Naglieri C, editors. The McGraw-Hill Companies; 2005. 3-48, 474-475 p.
10. Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2007;69(7):587–96.
 11. Hoffman BM, Babyak MA, Craighead WE, Sherwood A, Doraiswamy PM, Coons MJ, et al. Exercise and Pharmacotherapy in Patients With Major Depression: One-Year Follow-Up of the SMILE Study. *Psychosom Med.* 2011;73(2):127–33.
 12. Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ESF, Laks J, Deslandes A. Physical Exercise and Clinically Depressed Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychobiology.* 2013;67(2):61–8.
 13. Passos GS, Poyares D, Santana MG, Teixeira AAS, Lira FS, Youngstedt SD, et al. Exercise Improves Immune function, Antidepressive Response and Sleep Quality in Patients with Chronic Primary Insomnia. *Biomed Res Int.* 2014;2014:7.
 14. Valtonen M, Laaksonen DE, Laukkanen J, Tolmunen T, Rauramaa R, Viinamäki H, et al. Sedentary lifestyle and emergence of hopelessness in middle-aged men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(5):524–9.
 15. Teychenne M, Ball K, Salmon J. Physical activity and likelihood of depression in adults: A review. *Prev Med.* 2008;46(5):397–411.
 16. Portugal EMM, Cevada T, Monteiro-Junior RS, Guimarães TT, Rubini EC, Lattari E, et al. Neuroscience of exercise: From neurobiology mechanisms to mental health.

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

- Neuropsychobiology. 2013;68(1):1–14.
17. Rethorst CD, Landers DM, Nagoshi CT, Ross JTD. Efficacy of exercise in reducing depressive symptoms across 5-HTTLPR genotypes. *Med Sci Sport Exerc.* 2010;42(11):2141–7.
 18. Perlmutter D. Cérebro de Farinha. lua de papel; 2013. 375 p.
 19. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. 5th ed.; 2013 [cited 2015 Oct 1]. 155-188 p. Available from: http://encore.llu.edu/iii/encore/record/C__Rb1280248__SDSM-V__P0,2__Orightresult__X3;jsessionid=ABB7428ECBC4BA66625EDD0E0C5AAFA5?lang=eng&suite=cobalt \n<http://books.google.com/books?id=ElbMlwEACAAJ&pgis=1>
 20. WHO. ICD-10 Version: 2016 [Internet]. 2016 [cited 2015 Nov 15]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F33.2>
 21. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract.* 2007;61(12):2030–40.
 22. Ouakinin S. Perturbações Mentais Secundárias a um Estado Físico. In: *MANUAL DE PSIQUIATRIA CLÍNICA.* 2014. p. 325–39.
 23. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci.* 2011;180(2):319–25.
 24. American College of Sports Medicine. ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 2-8, 152-180 p.
 25. Conn VS. Depressive Symptom Outcomes of Physical Activity Interventions: Meta-analysis

- Findings. *Ann Behav Med.* 2010;39(2):128–38.
26. Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, Chambless HO, Jordan AN. Exercise as an Augmentation Strategy for Treatment of Major Depression. *J Psychiatr Pract.* 2006;12(4):205–13.
 27. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The Antidepressive Effects of Exercise: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Med.* 2009;39(6):491–511.
 28. Eime RM, Young JA, Harvey JT, Charity MJ, Payne WR. A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for children and adolescents: informing development of a conceptual model of health through sport. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2013;1:98.
 29. Biddle SJH, Asare M. Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. *Br J Sports Med.* 2011;45(11):886–95.
 30. Gerber M, Brand S, Elliot C, Holsboer-Trachsler E, Pühse U. Aerobic exercise, ball sports, dancing, and weight lifting as moderators of the relationship between stress and depressive symptoms: an exploratory cross-sectional study with swiss university students. *Percept Mot Ski Exerc Sport.* 2014;119(3):679–97.
 31. Elliot CA, Kennedy C, Morgan G, Anderson K, Morris D. Undergraduate Physical Activity and Depressive Symptoms: A National Study. *Am J Health Behav.* 2012;36(2):230–41.
 32. Donaghy M, Taylor AH. Should practitioners promote physical activity as a treatment for depression? *J R Coll Physicians Edinb.* 2010;40(2):132–5.
 33. Sinnott C, Quigley F, Morris M. Promoting exercise in patients with depression: lessons

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

- learned from a brief educational intervention. *Eur J Gen Pract.* 2014;20(1):32–5.
34. Edman JL, Lynch WC, Yates A. The Impact of Exercise Performance Dissatisfaction and Physical Exercise on Symptoms of Depression Among College Students: A Gender Comparison. *J Psychol.* 2014;148(1):23–35.
 35. Maki Y, Ura C, Yamaguchi T, Takahashi R, Yamaguchi H. Intervention using a community-based walking program is effective for elderly adults with depressive tendencies. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1590–1.
 36. Julien D, Gauvin L, Richard L, Kestens Y, Payette H. Longitudinal Associations Between Walking Frequency and Depressive Symptoms in Older Adults: Results from the VoisiNuAge Study. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(12):2072–8.
 37. Josefsson T, Lindwall M, Archer T. Physical exercise intervention in depressive disorders: Meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24(2):259–72.
 38. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. *J Affect Disord.* 2013;148(1):12–27.
 39. van Praag H. Neurogenesis and Exercise: Past and Future Directions. *NeuroMolecular Med.* 2008;10(2):128–40.
 40. Bell CJ, Hood SD, Nutt DJ. Acute tryptophan depletion. Part II: clinical effects and implications. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005;39(7):565–74.
 41. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A, et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:1209–16.

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

42. Mastorakos G, Pavlatou M, Diamanti-Kandarakis E, Chrousos GP. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)*. 2005;4(2):73–89.
43. Wipfli B, Landers D, Nagoshi C, Ringenbach S. An examination of serotonin and psychological variables in the relationship between exercise and mental health. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21(3):474–81.
44. Hood SD, Bell CJ, Nutt DJ. Acute tryptophan depletion. Part I: Rationale and methodology. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(7):558–64.
45. Toker L, Amar S, Bersudsky Y, Benjamin J, Klein E, Agam G. The biology of tryptophan depletion and mood disorders. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010;47(1):46–55.
46. Matthes S, Mosienko V, Bashammakh S, Alenina N, Bader M. Tryptophan hydroxylase as novel target for the treatment of depressive disorders. *Pharmacology*. 2010;85(2):95–109.
47. Carr GV, Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacol*. 2011;213(2-3):265–87.
48. Kim H, Heo HI, Kim DH, Ko IG, Lee SS, Kim SE, et al. Treadmill exercise and methylphenidate ameliorate symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder through enhancing dopamine synthesis and brain-derived neurotrophic factor expression in spontaneous hypertensive rats. *Neurosci Lett*. 2011;504(1):35–9.
49. Foley TE, Fleshner M. Neuroplasticity of Dopamine Circuits After Exercise: Implications for Central Fatigue. *NeuroMolecular Med*. 2008;10(2):67–80.
50. Vučković MG, Li Q, Fisher B, Nacca A, Leahy RM, Walsh JP, et al. Exercise Elevates Dopamine D2 Receptor in a Mouse Model of Parkinson's Disease: In Vivo Imaging with

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

- [18 F]Fallypride. *Mov Disord J.* 2010;25(16):2777–84.
51. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Franceschi D, Logan J, Pappas NR, et al. PET Studies of the Effects of Aerobic Exercise on Human Striatal Dopamine Release. *J Nucl Med.* 2000;41(8):1352–6.
 52. Ernst C, Olson AK, Pineda JP, Lam RW, Christie BR. Antidepressant effects of exercise: Evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci.* 2006;31(2):84–92.
 53. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience.* 2006;140(3):823–33.
 54. Eyre H, Baune BT. Neuroplastic changes in depression: A role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(9):1397–416.
 55. Lee BH, Kim YK. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig.* 2010;7(4):231–5.
 56. Liu W, Xu Y, Lu J, Zhang Y, Sheng H, Ni X. Swimming exercise ameliorates depression-like behaviors induced by prenatal exposure to glucocorticoids in rats. *Neurosci Lett.* 2012;524(2):119–23.
 57. Van der Borght K, Kóbor-Nyakas DE, Klauke K, Eggen B JL, Nyakas C, Van der Zee EA, et al. Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature: Temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis. *Hippocampus.* 2009;19(10):928–36.
 58. Leuner B, Kozorovitskiy Y, Gross CG, Gould E. Diminished adult neurogenesis in the

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

- marmoset brain precedes old age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(43):17169–73.
59. Wu CW, Chang YT, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Wu SY, et al. Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1585–94.
60. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The Aging Hippocampus: interactions between Exercise, Depression, and BDNF. *Neuroscientist*. 2012;18(1):82–97.
61. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(1):41–54.
62. Fabel K, Wolf SA, Ehninger D, Babu H, Leal-Galicia P, Kempermann G. Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *Front Neurosci*. 2009;3:50.
63. Brandt MD, Maass A, Kempermann G, Storch A. Physical exercise increases Notch activity, proliferation and cell cycle exit of type-3 progenitor cells in adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*. 2010;32(8):1256–64.
64. Gujral S, Manuck SB, Ferrell RE, Flory JD, Erickson KI. The BDNF Val66Met polymorphism does not moderate the effect of self-reported physical activity on depressive symptoms in midlife. *Psychiatry Res*. 2014;218(1-2):93–7.
65. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *TRENDS Neurosci*. 2007;30(9):464–72.
66. Vivar C, Potter MC, van Praag H. All About Running: Synaptic Plasticity, Growth Factors

- and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;15:189–210.
67. Laske C, Banschbach S, Stransky E, Bosch S, Straten G, Machann J, et al. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(5):595–602.
68. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev | Neurosci*. 2005;6(8):603–14.
69. Sartori CR, Vieira AS, Ferrari EM, Langone F, Tongiorgi E, Parada CA. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience*. 2011;180:9–18.
70. Mata J, Thompson RJ, Gotlib IH. BDNF Genotype Moderates the Relation Between Physical Activity and Depressive Symptoms. *Heal Psychol*. 2010;29(2):130–3.
71. Heyman E, Gamelin FX, Goekint M, Piscitelli F, Roelands B, Leclair E, et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans - Possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):844–51.
72. Eyre H, Baune BT. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav Immun*. 2012;26(2):251–66.
73. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines : A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452–9.
74. Hallberg L, Janelidze S, Engstrom G, Wisén AGM, Westrin Å, Brundin L. Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;126(1-

2):262–7.

75. Liu Y, Ho RCM, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2012;139(3):230–9.
76. Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in Interleukin- β in Late-Life Depression. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):175–7.
77. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46–56.
78. Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, et al. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3):305–11.
79. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 2002;7:254–75.
80. Marques-Deak AH, Neto FL, Dominguez WV., Solis AC, Kurcgant D, Sato F, et al. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2007;41(1-2):152–9.
81. Euteneuer F, Schwarz MJ, Schmidmaier R, Hennings A, Riemer S, Stapf TM, et al. Blunted exercise-induced mobilization of monocytes in somatization syndromes and major depression. *J Affect Disord.* 2014;166:156–64.

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

82. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*. 2007;12(11):988–1000.
83. Nelson TE, Ur CL, Gruol DL. Chronic Interleukin-6 Exposure Alters Electrophysiological Properties and Calcium Signaling in Developing Cerebellar Purkinje Neurons in Culture. *J Neurophysiol*. 2002;88(1):475–86.
84. Wu CW, Chen YC, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Huang AM, et al. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. *J Neurochem*. 2007;103(6):2471–81.
85. Meier TB, Drevets WC, Wurfel BE, Ford BN, Morris HM, Victor TA, et al. Relationship between neurotoxic kynurenine metabolites and reductions in right medial prefrontal cortical thickness in major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015 Nov 4 [Epub ahead of print].
86. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Gojny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal Muscle PGC-1 α 1 Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression. *Cell*. 2014;159(1):33–45.
87. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(9):846–56.
88. Sanchez MM. The impact of early adverse care on HPA axis development: Nonhuman primate models. *Horm Behav*. 2006;50(4):623–31.
89. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):464–8.

**EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA**

90. Apter-Levi Y, Pratt M, Vakart A, Feldman M, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Maternal depression across the first years of life compromises child psychosocial adjustment; relations to child HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;64:47–56. [Epub ahead of print].
91. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor : Pivot of depression and of antidepressant treatment ? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(3):415–25.
92. Barden N. Implication of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29(3):185–93.
93. Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, Carvalho LA, Garabedian MJ, Thuret S, et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2011;16(7):738–50.
94. Reis JSMS. Atividade Física: um complemento a considerar no tratamento da depressão [Tese]. Universidade da Beira Interior; 2012.
95. Traustadóttir T, Bosch PR, Cantu T, Matt KS. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Response and Recovery from High-Intensity Exercise in Women: Effects of Aging and Fitness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3248–54.
96. Krogh J, Nordentoft M, Mohammad-Nezhad M, Westrin A. Growth hormone, prolactin and cortisol response to exercise in patients with depression. *J Affect Disord*. 2010;125(1-3):189–97.
97. Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, Junprasert S, Yamamoto H, Arita M, et al. Effects

- of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *Eur J Public Health*. 2005;16(2):179–84.
98. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management: 1.4.2 Low-intensity psychosocial interventions [Internet]. 2009 [cited 2015 Nov 1]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-recommendations>
99. Rethorst CD, Trivedi MH. Evidence-Based Recommendations for the Prescription of Exercise for Major Depressive Disorder. *J Psychiatr Pract*. 2013;19(3):204–12.
100. Stanton R, Reaburn P. Exercise and the treatment of depression: A review of the exercise program variables. *J Sci Med Sport*. 2014;17(2):177–82.
101. American Psychiatric Association. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder [Internet]. 3rd ed. 2010 [cited Nov 15]. 152 p. Available from: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
102. Wolff E, Gaudlitz K, von Lindenberger BL, Plag J, Heinz A, Ströhle A. Exercise and physical activity in mental disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(Suppl 2):S186–91.
103. Mata J, Hogan CL, Joormann J, Waugh CE, Gotlib IH. Acute Exercise Attenuates Negative Affect Following Repeated Sad Mood Inductions in Persons Who Have Recovered From Depression. *J Abnorm Psychol*. 2013;122(1):45–50.

EXERCÍCIO NA DEPRESSÃO:
CONTRIBUTO PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA

104. Danielsson L, Noras AM, Waern M, Carlsson J. Exercise in the treatment of major depression: a systematic review grading the quality of evidence. *Physiother Theory Pract.* 2013;29(8):573–85.
105. Sabiston CM, O’Loughlin E, Brunet J, Chaiton M, Low NC, Barnett T, et al. Linking depression symptom trajectories in adolescence to physical activity and team sports participation in young adults. *Prev Med (Baltim).* 2013;56(2):95–8.
106. Craft LL, Vanlertson EH, Helenowski IB, Rademaker AW, Courneya KS. Exercise Effects on Depressive Symptoms in Cancer Survivors : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):3–19.