Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Instituto de Psiquiatria

Cristiana Carvalho Siqueira

**Eficácia terapêutica do exercício físico associado à farmacoterapia na depressão
maior**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2015

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Instituto de Psiquiatria

Cristiana Carvalho Siqueira

Eficácia terapêutica do exercício físico associado à farmacoterapia na depressão maior

Dissertação apresentada à Faculdade Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de título
de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Machado Vieira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Siqueira, Cristiana Carvalho

Eficácia terapêutica do exercício físico associado a farmacoterapia na depressão maior / Cristiana Carvalho Siqueira. -- São Paulo, 2015.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Psiquiatria.

Orientador: Rodrigo Machado Vieira.

Descritores: 1.Transtorno depressivo maior 2.Exercício 3.Antidepressivos 4.Teste de esforço 5.Consumo de oxigênio 6.Ensaio clínico controlado aleatório

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Henrique, companheiro de vida, pelo apoio, incentivo, paciência e carinho.

Aos meus pais, que me transmitiram o valor da educação e abdicaram de muitos projetos pessoais para que eu tivesse a oportunidade de estudar e de ter uma boa formação profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Machado - Vieira, por acreditar e incentivar minha ideia de pesquisa, além de estimular meu desenvolvimento, com serenidade e paciência. Seu exemplo me fez uma profissional melhor.

Ao Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno, pela amizade, conselhos e principalmente pelo modo especial com que me transmitiu vários ensinamentos.

Ao meu irmão, Fabio, pela amizade e companheirismo.

Ao fisiologista, Dr. Paulo Roberto Santos Silva, por sua indispensável colaboração ao projeto. Minha eterna admiração.

À Geórgia Di Natale, educadora física excepcional. Sua prontidão e disposição foram fundamentais nesse trabalho. Minha afetuosa gratidão.

A toda equipe do laboratório de Neurociências (LIM-27) e Gruda (Grupo de transtornos afetivos), pelo suporte e parceria que possibilitou o desenvolvimento da pesquisa.

Aos psiquiatras, Rafael Sousa, Leandro Valiengo, Hélio Elks e Dóris Hupfeld Moreno por toda supervisão e ensinamentos.

Aos voluntários que participaram da pesquisa, pela disponibilidade e persistência em participar da pesquisa.

Às secretárias do programa de pós-graduação, Eliza Fukushima e Isabel Ataíde por toda ajuda e carinho durante meu mestrado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por me conceder auxílio financeiro através da bolsa de mestrado.

À FAPESP por financiar minha pesquisa, que resultou na criação do Centro de Treinamento Físico do Instituto de Psiquiatria.

Mente sã em um corpo são, é uma descrição curta, mas completa, de uma condição feliz neste mundo. Aquele que tem ambos têm muito pouco mais a desejar; e aquele que deseja ambos, será um pouco melhor em tudo.

-- John Locke

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Características Clínicas e Tratamento da depressão.....	3
1.2. Exercícios Físicos – Aspectos neurobiológicos e potencial terapia associada ao TDM ...	6
1.3. Adaptações fisiológicas do treinamento físico aeróbio.....	11
2. JUSTIFICATIVA.....	14
3. HIPÓTESES.....	16
4. OBJETIVOS.....	18
4.1. GERAL.....	19
4.2. ESPECÍFICOS	19
5. MÉTODOS	20
5.1. Aspectos Éticos.....	21
5.2. Desenhos do estudo.....	21
5.3. Sujeitos e critérios de elegibilidade.....	22
5.3.1. Grupos de Tratamento	24
5.4. Estratégias de recrutamento.....	24
5.5. Estratégias de aderência.....	25
5.6. Materiais.....	25
5.6.1 Teste de esforço.....	26
5.6.2 Teste Ergoespiométrico	28
5.7. Parâmetros avaliados.....	30
5.8. Programa de Treinamento Físico Aeróbio	33

5.9. Cálculo amostral.....	34
5.10. Procedimentos	34
6. PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO	37
7. RESULTADOS.....	39
7.1. Caracterização da amostra.....	40
7.2. Dose de antidepressivos nos grupos.....	43
7.3. Análise das variáveis em estudo no início e ao final do tratamento	44
7.4. Análise das variáveis em estudo entre os grupos.....	48
7.5. Análise de resposta e remissão entre os grupos	50
7.6. Correlações entre as diferentes variáveis delta em estudo.....	50
7.7. Análises de variáveis preditoras de resposta (Análise do modelo Delta HAM-D-17 para o grupo intervenção)	52
8. DISCUSSÃO	53
8.1. Influência do Exercício Físico nos Sintomas de Depressão.....	55
8.2. Resposta e Remissão	56
8.3. Aptidão Cardiorrespiratória.....	57
8.4. Correlações entre parâmetros cardiorrespiratórios e melhora da sintomatologia depressiva.....	58
8.5. Predição de Resposta	59
8.6. Protocolo de treino aeróbio utilizado.....	59
8.7. Outros achados	60
8.8. Aspectos Clínicos	61
8.9. Limitações	62
8.10. Perspectivas.....	63
9. CONCLUSÕES	64
10. ANEXOS	66
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

Resumo

Siqueira CC. Eficácia terapêutica do exercício físico associado à farmacoterapia na depressão maior [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: O Transtorno depressivo maior (TDM) acarreta malefícios na saúde física e na vida social do paciente levando-os ao isolamento, reduzindo sua capacidade física e profissional e aumentando o risco de morte. Sabe-se também da importância do exercício físico na manutenção da qualidade de vida e, mais recentemente sugerido como terapêutica adjuntiva na depressão. A maioria dos indivíduos deprimidos pode ser beneficiada com a prática de exercícios físicos, uma vez que sob o ponto de vista fisiológico, estes indivíduos apresentam uma capacidade aeróbica debilitada e alta propensão para a síndrome metabólica. Neste sentido, evidências apontam para o papel do exercício físico aeróbio como regulador dos níveis de monoaminas, cortisol e fatores neurotróficos, mecanismos semelhantes aos dos antidepressivos. Também são conhecidos seus efeitos na melhora de parâmetros cardiopulmonares, funções cognitivas, promoção da autoestima, interação social, entre outros benefícios na promoção do estado de saúde desses indivíduos. Entretanto, a maioria dos estudos realizados com objetivo de entender a real condição do exercício físico frente à melhora dos sintomas de depressão é criticada por falhas metodológicas e limitações, além de serem imprecisos quanto ao período e intensidade necessária de treino para que ocorram adaptações positivas. Portanto, este estudo propôs-se a minimizar estas críticas recorrentes avaliando uma amostra homogênea de pacientes com TDM e observando eventuais modificações em parâmetros biológicos, após treinamento físico aeróbio sistematizado associado à farmacoterapia. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia clínica do exercício físico supervisionado associado à farmacoterapia no tratamento da depressão maior. **MÉTODOS:** 40 pacientes de ambos os sexos (31 mulheres), idades entre 18 e 55 anos ($38,65 \pm 9,96$) iniciaram monoterapia com sertralina e foram avaliados por quatro semanas. A amostra foi dividida em grupo intervenção (GI- n=20) que foram medicados e participaram do treinamento físico aeróbio, e grupo controle (GC- n=20) que utilizou apenas a farmacoterapia. Os pacientes foram avaliados no início e fim do programa por

meio da escala de Hamilton-17 itens (HAM-D-17), Inventário de Depressão de Beck (BDI), escala de Impressão Clínica Global (CGI) e parâmetros de aptidão cardiorrespiratória. Para se obter a melhor expressão dos índices de avaliação funcional dos pacientes de ambos os grupos usamos a ergoespirometria, teste que determinou as variáveis respiratórias, metabólicas e cardiovasculares de cada paciente.

RESULTADOS: Após 4 semanas de exercício aeróbico supervisionado houve redução significativa ($p < 0,05$) nas escalas de HAM-D-17 e BDI, entre os momentos inicial e final, tanto no GI como no GC. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos quanto à resposta ao tratamento ($p > 0,99$) ou remissão do episódio depressivo ($p = 0,695$). Entretanto, a redução dos sintomas de depressão foi mais acentuada no GI (-43,2%) mesmo este grupo tendo utilizado uma dose de antidepressivo menor que o GC ($p = 0,004$). Houve alteração significativa dos parâmetros cardiopulmonares no GI [$(VO_{2\text{máx}} - p < 0,001, PO_2 - p = 0,008, LV_2 (VO_2) - p = 0,010)$]. Não foi encontrada correlação entre o delta HAM-D-17 e o delta $VO_{2\text{máx}}$. ($r = -0,179; p = 0,270; n = 40$), mas, uma correlação significativa ($p < 0,05$) foi observada entre as variáveis delta $LV_2 (VO_2)$ e delta BDI, no GI ($r = -0,458; p = 0,042$). Quanto à predição de resposta, o índice de massa corpórea (IMC) inicial apresentou relação linear com o delta HAM-D-17 ($p = 0,01$). **CONCLUSÃO:** Embora não tenha havido uma associação significativa entre o programa regular de exercício supervisionado e a melhora dos escores de depressão, estes dados preliminares mostraram efeitos diretos do exercício físico na aptidão cardiorrespiratória dos pacientes com TDM. Entretanto, cabe ressaltar que a diferença encontrada na dose de antidepressivo utilizada nos grupos ($p = 0,04$) pode significar uma interferência positiva do exercício físico.

Descritores: transtorno depressivo maior; exercício; antidepressivos; teste de esforço; consumo de oxigênio; ensaio clínico controlado aleatório.

Abstract

Siqueira CC. Therapeutic efficacy of physical exercise associated with pharmacotherapy in maior depression [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

INTRODUCTION: Major depressive disorder (MDD) causes harmful effects on physical health and social life of the patient taking them to isolation, reducing their physical and professional capacity and increasing the risk of death. It is also known the importance of supervised exercise in maintaining quality of life and, most recently as adjunctive therapy in depression. Most depressed individuals could have benefits with physical exercises training, once under the physiological point of view, these individuals have an impaired aerobic capacity and high propensity for metabolic syndrome. In this sense, evidences links the role of aerobic exercise as a factor regulating the levels of monoamines, cortisol and neurotrophic factors, mechanisms similar to those of antidepressants. It is also known its effects on improvement of cardiopulmonary parameters, cognitive functions, promoting self-esteem, social interaction, among other benefits in promoting health state of these individuals. However, most studies conducted in order to understand the underlying mechanisms of physical exercise to improve symptoms of depression is criticized for methodological flaws and limitations, in addition to inaccuracy about the period and intensity needed for training leading to positive adaptations. Therefore, this study proposed to minimize these criticisms by assessing a homogeneous sample of patients with MDD and evaluating changes in biological parameters, after systematized aerobic physical training associated with antidepressant pharmacotherapy. **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical efficacy of physical exercise associated with pharmacotherapy in the treatment of MDD. **METHODS:** 40 patients of both genders (31 women), aged between 18 and 55 years (38, 65±9, 96), in monotherapy treatment with sertraline were evaluated for four weeks. The sample was divided into intervention group (IG n = 20) that receive exercise training and antidepressant pharmacotherapy, and control group (CG n = 20) only with pharmacotherapy. Patients were evaluated at the beginning and at the end of the program by the Hamilton Depression Rating Scale - 17 items (HAM-D-17), Beck Depression Inventory (BDI) Global Clinical impression (CGI) and scale parameters of

cardiorespiratory fitness. To obtain the best expression of functional evaluation indexes we used ergospirometry to determine respiratory, metabolic and cardiovascular each patient. **RESULTS:** After 4 weeks of supervised aerobic exercise, there was a significant reduction ($p < 0.05$) in the scale of HAM-D-17 and BDI between the initial and final evaluations. There was no significant difference between groups regarding response to antidepressant pharmacotherapy ($p > 0.99$) and episode remission ($p = 0.695$). The reduction of symptoms of depression was more marked in the IG (-43.2 percent) even though this group having used a dose of antidepressant less than the CG ($p = 0.004$). There was a significant change of cardiopulmonary parameters in IG [VO_2max - $p < 0.001$, PO_2 - $p = 0.008$, $\text{LV}_2 (\text{VO}_2)$ - $p = 0.010$]. No correlation was found between the delta HAM-D-17 and delta VO_2max . ($r = -0.179$; $p = 0.270$; $n = 40$), but a significant correlation ($p < 0.05$) was observed between variables delta $\text{LV}_2 (\text{VO}_2)$ and delta BDI, in IG ($r = -0.458$ $p = 0.042$). As for the prediction of response, initial body mass index presented linear relationship with the Delta HAM-D-17 ($p = 0.01$). **CONCLUSION:** Although there has not been a significant association between regular supervised exercise program and improvement of depression scores, our results shows a direct effects of supervised physical exercise on cardiorespiratory fitness of patients with MDD. However, it is noteworthy that the difference found in the dose of an antidepressant used in the groups ($p = 0.04$) can be due to a positive interference of supervised physical exercise.

Descriptors: depressive disorder, major; exercise; antidepressive agents; exercise test; oxygen consumption; randomized controlled trial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Eletrocardiograma computadorizado (HeartWare, Ergo 13, Belo Horizonte, BRA) utilizado na avaliação cardiovascular no LEM-IOT/HCFMUSP.	26
Figura 2. Esteira h/p/cosmos, pulsar utilizada na avaliação ergoespiométrica dos indivíduos no LEM-IOT/HCFMUSP.....	27
Figura 3. Escala de Borg	28
Figura 4. Analisador metabólico de gases computadorizado respiração-a-respiração (CPX/D, MedGraphics®, Saint Paul, MN, [EUA]) utilizado na avaliação ergoespiométrica no LEM-IOT/HCFMUSP.....	29
Figura 5. Fluxograma do estudo	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características metodológicas de estudos selecionados da metanálise de Silveira et al (2013)	10
Tabela 2. Cronograma do estudo Eficácia terapêutica do exercício físico associado à farmacoterapia na depressão maior.....	36
Tabela 3. Caracterização e comparação do GI e do GC quanto às variáveis sexo, fumante, escolaridade e situação profissional	42
Tabela 4. Caracterização e comparação do GI e GC quanto às variáveis idade e tempo de doença.....	43
Tabela 5. Caracterização e comparação do GI e GC quanto a dose final de antidepressivo. ...	43
Tabela 6. Comparação das variáveis em estudo entre o início e o final do protocolo no GC e no GI.....	44
Tabela 7. Comparação entre o GI e o GC, quanto às variáveis em estudo.....	49
Tabela 8. Caracterização e comparação da Resposta e Remissão no GC e no GI.	50
Tabela 9. Coeficientes de correlação de Pearson entre variáveis clínicas e cardiopulmonares	51
Tabela 10. Anova do modelo final.....	52
Tabela 11. Informações sobre as estimativas dos parâmetros do modelo final para preditores de resposta.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Variação da HAM-D-17 no GI durante o tratamento (exercício aeróbio+farmacoterapia).....	46
Gráfico 2. Variação da HAM-D-17 no GC durante o tratamento (farmacoterapia)	46
Gráfico 3. Variação do VO_2 máx no GI durante o tratamento (exercício aeróbio+farmacoterapia)	47
Gráfico 4. Variação do VO_2 máx no GC durante o tratamento (farmacoterapia)	47
Gráfico 5. Correlação entre o delta HAM-D-17 e o delta VO_2 máx	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI	<i>Beck Depression Inventory</i> - Inventário de depressão de Beck
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CGI	Escala de Impressão Clínica Global
CO₂	Dióxido de carbono
DSM- IV	Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder - 4º edição
DSM-V	Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder - 5º edição
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FC_{máx}	Frequência cardíaca máxima
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
HAM-D -17 Itens	Escala de Hamilton de 17 itens
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IMC	Índice de massa corpórea
IL-1β	Interleucina1 beta
IL-6	Interleucina 6
ISRS	Inibidores seletivos de receptação de serotonina
LV₂	Segundo limiar ventilatório ou limiar anaeróbio
LV₂ (VO₂)	Consumo de oxigênio no segundo limiar ventilatório
MC	Massa corpórea
M.I.N.I	<i>Mini Internacional Neuropsychiatric Interview</i>
N₂	Nitrogênio

O₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PETCO₂	Pressões expiradas de dióxido de carbono
PO₂	Pulso de oxigênio
SM	Síndrome metabólica
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
VO₂	Consumo de oxigênio
VO₂máx	Capacidade aeróbia máxima ou consumo máximo de oxigênio
5-HT	Serotonina

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das doenças que mais apresenta efeitos deletérios na saúde e na vida social do paciente. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2006), os transtornos depressivos são considerados a quarta causa global de incapacidade, devendo-se tornar a segunda causa até o ano de 2020 (Kessler et al., 2005), atrás apenas da doença isquêmica do coração. No Brasil, a prevalência estimada do TDM é de 18,4% e na cidade de São Paulo, anualmente, em torno de 10% (Andrade et al., 2012). Estes números coincidem com a média mundial de 15,1% de pacientes deprimidos, constituindo a primeira causa de anos vividos com incapacidade (Pilar-Cuellar et al., 2013). Importante ressaltar que o TDM inicia-se na fase mais produtiva do indivíduo, com média de idade para o primeiro episódio aos 27 anos (Kessler et al., 2010) e com distribuição heterogênea entre os gêneros, onde mulheres apresentam risco cerca de duas vezes maior que os homens (Bromet et al., 2011). Ainda, segundo Kessler et al., 2010), a duração média do episódio depressivo é de 26 a 27 semanas, sendo que, mais de um terço dos indivíduos apresentam quadro de intensidade grave e 49,3% a 65% descreveram grave comprometimento ocupacional. Por apresentar um curso crônico, além dos prejuízos funcionais, os pacientes estão mais suscetíveis a comorbidades clínicas, desde doenças cardíacas e diabetes *mellitus* até demências, sendo que, a depressão agrava e complica a doença de base (Frasure-Smith et al., 2003; Sareen et al., 2006). Sabe-se que a depressão aumenta o tempo de internação por qualquer doença, complica cirurgias e prolonga os dias em CTI, causando, nesses ambientes, maior mortalidade de pessoas com depressão do que de pessoas com o mesmo problema médico, mas sem esse distúrbio (Gill et al., 1994; Crown et al., 2002; Stein et al., 2006). Também apresentam frequentemente pensamentos de morte, sendo que a taxa de suicídio entre estes é de 15 a 20 vezes maior que a média da população em geral (Chachamovich et al., 2009). Portanto, considerando o sua alta prevalência e impacto nos âmbitos econômico e psicossocial, faz-se considerar o TDM um problema de saúde pública (Fleck et al., 2012).

À luz do grande ônus econômico e social da depressão e das possibilidades de tratamento atuais, alguns autores argumentaram que o exercício físico pode apresentar-se como medida preventiva e ter boa relação custo-efetividade (Rupp A, 1995, Hamre et al., 2010, Blumenthal et al., 2012).

A literatura sobre esse tema tem aumentado nas últimas décadas demonstrando os efeitos positivos do exercício físico como preventivo de depressão e como intervenção no tratamento desta patologia. Daley (2008) descreve com meta-análise uma síntese das evidências sobre a eficácia do exercício na depressão em adultos, e os resultados indicaram que o exercício físico como tratamento para a depressão é mais eficaz do que nenhum tratamento, tão eficaz como as intervenções tradicionais em alguns casos e, representa uma abordagem promissora para depressão com taxas de aderência equivalentes à medicação. Apesar da ampla evidência bibliográfica, o autor levanta preocupações sobre a qualidade metodológica dos ensaios disponíveis, assinalando possíveis vieses de aferição, consequência da falta de dados relativos a tratamentos de longo prazo. Assim como o autor citado, mais recentemente, Cooney et al., 2013 também concluíram que os estudos de revisão bibliográfica demonstram resultados inconclusivos e debatidos, levantando preocupação sobre a qualidade metodológica dos mesmos. Entre as falhas de metodologia, as mais citadas são a randomização e ocultação de alocação inadequada, cegamento, uso de classes de medicação distintas, amostras compostas por paciente com outros diagnósticos além da depressão maior, como depressão bipolar e distímia (Greer et al., 2009; Rethorst et al., 2009; Rimer et al., 2012; Cooney et al., 2013; Silveira et al., 2013; Mura et al., 2014). Outro aspecto a ser considerado é que a maioria dos estudos foi realizada em paciente com depressão de intensidade leve à moderada (Silveira et al., 2013).

1.1. Características Clínicas e Tratamento da depressão

O TDM é caracterizado por uma série de alterações comportamentais, cognitivas e emocionais, com forte base endógena envolvendo menor atividade dos neurotransmissores monoaminérgicos (Cheik et al., 2003; Niciu et al., 2013).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua 4ª edição (DSM-IV) (*American Psychiatric Association, 1994*) define que o TDM caracteriza-se por: a) pelo menos duas semanas de humor deprimido ou a perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades, acompanhado de: b) pelo menos quatro sintomas adicionais de

depressão a partir de uma lista que inclui alterações em apetite, peso, sono (insônia ou hipersonia) ou atividade psicomotora (retardo ou agitação observados), energia diminuída, sentimentos de inutilidade ou culpa inadequada, dificuldade de pensar, concentrar-se ou de tomar decisões; ou pensamentos recorrentes de morte ou ideação, planos ou tentativas suicidas. Tais sintomas devem ter surgido recentemente ou ter piorado claramente em comparação ao estado prévio ao episódio da pessoa. Os sintomas devem persistir durante a maior parte do dia, em quase todos os dias, por pelo menos duas semanas consecutivas, e causar sofrimento ou prejuízo clinicamente significativos nas áreas social, ocupacional ou outras áreas importantes de funcionamento. Além disso, os sintomas não devem ser causados pelo luto, abuso de substâncias ou por uma condição clínica. A gravidade dos sintomas varia amplamente entre os indivíduos. Importante salientar que em maio de 2013 a *American Psychiatric Association* lançou a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) (*American Psychiatric Association*, 2013) que mantém os critérios diagnósticos de TDM, removendo apenas a exclusão do luto. Uma nota nos critérios e texto adverte os médicos a diferenciar o luto normal associado com uma perda significativa, e um diagnóstico de transtorno mental.

É provável que diversos sistemas hormonais e neuronais estejam envolvidos na depressão, além de uma interação entre processos psicológicos e sociais. Também pode ser desencadeada ou precipitada por agentes farmacológicos ou abuso de drogas (Villanueva, 2013). Dentro deste contexto, inúmeras hipóteses procuram englobar as possíveis alterações fisiopatológicas da doença, sendo as mais aceitas: hipóteses monoaminérgicas (envolvendo a noradrenalina, serotonina, dopamina), aspectos imunológicos e disfunções neuroendócrinas (principalmente envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) (Cheik et al., 2003, Loftis et al., 2010, Kupfer et al., 2012). A hipótese clássica das monoaminas sugere um desequilíbrio, principalmente na neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica, sem levar em conta o papel do sistema dopaminérgico e / ou outros mecanismos potenciais (Leggio, et al., 2013). Assim, grande parte dos antidepressivos disponíveis no mercado, são produzidos com base na teoria das monoaminas, porém a soma de todos os neurônios do cérebro que as utilizam como seu neurotransmissor principal é < 20% (Niciu et al., 2013). “Tal falha” pode ser

uma das justificativas para, embora existirem muitas opções disponíveis de medicamentos para a depressão, o resultado da terapêutica geralmente está longe de ser o ideal (Kupfer et al., 2012). Independentemente de escolha inicial do antidepressivo, cerca de 30-50% dos pacientes com depressão não respondem ao tratamento de primeira linha (Bauer et al., 2010) e cerca de um terço dos pacientes resistentes ao tratamento continuam a ser resistentes (Al-Harbi et al., 2012). Em outro estudo realizado pelo *National Institute of Mental Health*, 37% dos pacientes também apresentaram depressão resistente ao tratamento, conforme definido pelo fracasso de duas linhas sucessivas de medicamento (Leggio et al., 2013), e ainda, corroborando com esses achados, o relatório *STAR * D* de (Rush et al., 2006) encontrou refratariedade de 30% após 4 tentativas antidepressivas. Outro ponto importante a ser observado é que há um intervalo de tempo entre o início da medicação antidepressiva e a melhora no humor do paciente (Cooney et al., 2013).

Desse modo, diferentes estratégias de aumento da dose e combinação de drogas têm sido propostas, a fim de melhorar os resultados. Somando-se a isso, o tratamento em longo prazo, frequentemente necessário, apresenta diversos efeitos colaterais e aumenta o risco de interações medicamentosas (Berton & Nestler, 2006; Racagni & Popoli, 2008) que podem levar ao abandono do tratamento (Anderson et al., 2008; Mura et al., 2014).

Uma opção de tratamento complementar no TDM é a psicoterapia, geralmente isenta de efeitos colaterais, que exige uma motivação sustentada para ser eficaz, mas ainda assim, alguns pacientes são resistentes a ela devido às baixas expectativas de resultados positivos ou estigma (Cooney et al., 2013, Mura et al., 2014).

Diante de todas as essas questões, percebe-se então a necessidade de novos estudos sobre tratamentos complementares aos já desenvolvidos, fármacos e psicoterapia, que sejam seguros e acessíveis, na terapêutica da depressão.

1.2. Exercícios Físicos – Aspectos neurobiológicos e potencial terapia associada ao TDM

Uma alternativa terapêutica relevante, não farmacológica, é o exercício físico. Esta modalidade de terapêutica leva o indivíduo a uma maior participação social, melhora de condicionamento físico e redução da incapacidade funcional, resultando em um bom nível de bem-estar biopsicossocial, fatores esses que contribuem para a melhoria de sua qualidade de vida (Moraes, 2007).

O TDM está associado à inatividade física, obesidade e sedentarismo, fatores de risco para a síndrome metabólica (SM), desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (Kerling et al., 2015). Assim, os pacientes com TDM enfrentam a dupla luta da necessidade de centrar a sua atenção e tratamento, não só sobre a sua saúde mental, mas também sobre a sua saúde física. O treinamento físico foi mostrado para melhorar a aptidão cardiorrespiratória e fatores da síndrome metabólica como pressão arterial e colesterol (Thomson et al., 2015, Kerling et al., 2015). Outras razões que levam a cogitar o exercício como opção terapêutica em psiquiatria, é o fato de apresentar baixo perfil de efeitos colaterais, custo baixo, ampla acessibilidade e poder ser adaptado de acordo com co-morbididades médicas e ao estado funcional do paciente (Knochel et al., 2012; Rimer et al., 2012).

Vale destacar a importância do discernimento entre o conceito de **Atividade Física**, que é uma expressão genérica que pode ser definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos com consequente gasto energético maior que os níveis de repouso (Pitanga, 2002) e do **Exercício Físico**, que é uma atividade física planejada, estruturada e repetitiva, que tem como objetivo final ou intermediário aumentar ou manter a saúde/aptidão física (Caspersen et al., 1985).

Estudos realizados sugerem que a prática sistemática de exercícios físicos está associada à prevenção e melhora dos sintomas da depressão na população em geral (Krogh, 2010; Mota-Pereira et al., 2011, Josefsson et al., 2013).

Morgan (1970) observou em 66 de 67 estudos de coorte, que a inatividade física aumenta o risco de depressão. Embora muitos destes estudos tenham se baseado em auto-

questionários, oito estudos de coorte continham diagnóstico clínico de sintomas de depressão que registraram aumento de 40% no grupo inativo. Em outra pesquisa com idosos, Vital et al (2012) confirmaram a hipótese de que pacientes com níveis mais elevados de atividade física regular apresentavam menos sintomas depressivos.

Ademais, programas de exercício físico, com desenho apropriado para pacientes institucionalizados, podem contribuir para a redução da depressão, cuja prevalência é bastante elevada (Ellard et al., 2014).

A hipótese de que o exercício poderia atuar na depressão surgiu da observação da ação de mecanismos biológicos semelhantes às drogas antidepressivas, durante treinos físicos (Mura et al., 2014).

O exercício físico é visto como regulador positivo dos neurotransmissores de monoamina no cérebro (por exemplo, serotonina, dopamina e noradrenalina), bem como de endorfinas, propiciando um efeito tranqüilizante e analgésico no praticante regular (Brogan, 1981). Esses benefícios se estenderão a um efeito relaxante pós-esforço, levando o praticante a manter-se em um estado de equilíbrio psicossocial que o tornará mais estável frente às ameaças do meio externo (Brogan, 1981). Ainda, o exercício físico ativa cascatas celulares e moleculares que podem melhorar os parâmetros de plasticidade cerebral, induzindo a expressão de genes associados à plasticidade e promovendo a neurogênese, com aumento na vascularização cerebral (Cheng et al., 2010) no hipocampo, córtex e cerebelo, que prediz melhor fornecimento de energia necessária para ativar cascatas de neuroplasticidade (Black et al., 1990; van Praag et al., 2005; Ding et al., 2006).

Um dos achados mais consistentes em depressão é a hiperatividade do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) (Zunszain et al., 2011) resultando em aumento do cortisol plasmático, consequência esta, observada em 30-50% dos deprimidos (Pariante & Lightman, 2008). Alguns autores observaram o efeito do treinamento aeróbio em relação à secreção de cortisol, não encontrando resultados significativos. Porém, Gallo (2004) mostrou que o exercício físico de intensidade moderada atenua esse processo a partir do momento que regula os níveis de estresse. De acordo com o autor, o exercício, quando nesta intensidade, pode baixar o nível de cortisol, trazendo uma melhora no

quadro clínico da depressão.

Outro desequilíbrio bem descrito no TDM é a relação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, que influenciam a transmissão sináptica, plasticidade neuronal e comportamentos depressivos (Haddad et al., 2002; Wilund, 2007; You et al., 2011). Pacientes deprimidos com história de resposta parcial ou baixa a tratamentos antidepressivos apresentam elevadas concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias como Interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que persistem apesar do tratamento antidepressivo (Miller et al., 2009; Leonard 2010). A partir dessa informação, Rethorst et al., 2013 desenvolveram uma pesquisa envolvendo participantes que responderam parcialmente a ISRS (inibidores seletivos de receptação de serotonina) e em seguida praticaram exercício por um determinado tempo, onde foi observada uma correlação positiva entre a alteração na IL-1 β e mudança na pontuação dos sintomas de depressão. Entretanto, não observaram mudanças significativas no nível médio de qualquer outra citocinas após a intervenção de 12 semanas, e nenhuma relação significativa entre a dose de exercícios e mudança no nível médio de citocinas. Sloan et al (2007) também demonstraram que o treinamento físico regular é capaz de modular o sistema imune em indivíduos saudáveis e Boettger et al (2010) concluíram que não houve agravamento de resposta pró inflamatória em indivíduos depressivos submetidos a uma única sessão de exercício físico.

Outro argumento importante a se considerar no papel neuroimunológico do treinamento físico é seu efeito lipolítico. Foi demonstrado que altos teores de gordura visceral provocam um estado inflamatório crônico, quadro este observado em muitos pacientes deprimidos inativos, e que seria revertido por sessões de exercício (Gleeson et al., 2012; Stuart & Baune 2012).

Também é descrito na fisiopatologia do TDM o desequilíbrio do sistema antioxidante, com aumento dos parâmetros de estresse oxidativo (Maes, 2008; Alsuwaidan et al., 2009; Popa-Wagner et al., 2013). É sabido que os sistemas antioxidantes intracelulares tendem a serem modulados após o treinamento físico, aumentando sua capacidade de remover estas espécies reativas de oxigênio (EROs).

Este efeito pode resultar na redução da incidência de doenças que envolvem

alterações em parâmetros de estresse oxidativo, como a depressão (Ferreira et al., 2007). Para demonstrar que o exercício melhora o funcionamento do cérebro através da indução do sistema antioxidante e consequente adaptação ao aumento de EROs, um estudo utilizando ressonância paramagnética eletrônica, mostrou um aumento de EROs relacionada ao exercício em algumas regiões do cérebro, sem aumento correspondente nos níveis de dano oxidativo (Toldy et al., 2005; Radak et al., 2006).

Outro desequilíbrio observado em pacientes com depressão é uma *down-regulation* do BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) que provocaria prejuízo à neurogênese e atrofia em certas estruturas límbicas, particularmente do hipocampo (Neto et al. 2011). No entanto, estudos em animais mostraram que a atividade física aumenta os níveis cerebrais de BDNF, com impacto direto sobre a neurogênese e plasticidade sináptica (van Praag et al., 1999; van Praag et al., 2005; Vaynman & Gomez-Pinilla, 2006; Baj et al., 2012). Cotman & Berchtold (2002) demonstraram em modelo animal, um aumento de BDNF após o exercício em múltiplas regiões cerebrais, sendo a maioria no hipocampo. O efeito do exercício sobre os níveis de BDNF também foi estudado em humanos, demonstrando geralmente um aumento temporário pós esforço (Knaepen et al., 2010; Nofuji et al., 2012). Parece claro que após o treinamento físico, o BDNF liberado na corrente sanguínea, pode ser absorvido de forma mais eficiente por tecidos centrais e / ou periféricos, induzindo à uma cascata de efeitos neurotróficos e neuroprotetores (Schmolsky et al., 2013). Estes mesmos autores observaram em pacientes deprimidos, incremento de BDNF após exercício intenso, porém após uma revisão sistemática de artigos sobre o tema, (Coelho et al., 2013) concluíram não ser possível estabelecer um protocolo de recomendações sobre o tipo e intensidade do exercício físico necessário para produzir um aumento nos níveis de BDNF. Portanto, o exercício físico parece funcionar como um mecanismo de neuroproteção, estimulando os neurônios do hipocampo e do sistema de recompensa, fazendo com que estes secretem maiores doses de BDNF, necessário para produzir respostas antidepressivas.

Porém, há uma incerteza, de acordo com a maioria dos artigos publicados referentes ao tema quanto a real condição do exercício físico frente à modulação dos mecanismos fisiológicos citados, período e intensidade necessária de treino para que ocorram adaptações neurobiológicas positivas. O estudo de Trivedi et al (2006) indicou

que o exercício físico como única terapia reduz os sintomas depressivos além de, em longo prazo, ser tão ou mais eficiente na prevenção da recaída de depressão que os medicamentos antidepressivos (Babyak et al., 2000). Evidências também apontaram que pacientes em episódios depressivos, submetidos à terapia por exercício, conseguiram alívio sintomático significativo comparável ao estabelecido pelo antidepressivo sertralina e esses benefícios são mantidos a longo prazo (Blumenthal et al., 2007) e além de que programas de exercício físico supervisionados produzem mais efeitos benéficos sobre a depressão do que o não supervisionado (Daley, 2008). Além disso, o tipo de exercício e a intensidade parecem influenciar as respostas encontradas (Cheik, 2003).

Milani et al (1996) observaram que o exercício aeróbio programado, de maior duração e intensidade moderada, demonstrou benefício na melhora dos sintomas da depressão e na qualidade de vida de pacientes em recuperação pós-ataque cardíaco. Porém, no estudo de metanálise de (Rethorst et al., 2013) foi citado a redução nos escores depressão em pacientes submetidos a treinamento físico por apenas 4 semanas.

O *American College of Sports* recomenda que a prática regular de exercício físico em torno de 150 minutos por semana; com moderada intensidade, seria suficiente para proporcionar benefícios gerais à saúde física a pacientes com doença cardiovascular e distúrbios do metabolismo lipídico, bem como à saúde física geral (Chodzko-Zajko et al., 2009).

Na maioria dos estudos clínicos anteriores relacionados ao tema, observa-se uma variedade nos tipos de exercício, intensidades e frequências utilizadas. Isso pode ser confirmado na tabela a seguir, que mostra características de ensaios avaliados na metanálise de Silveira et al (2013):

Quadro 1. Características metodológicas de estudos selecionados da metanálise de Silveira et al (2013)

Autor/ano	Número de pacientes	Média de idade	Treina-mento	Tempo / semana	Duração da Sessão / min	Dias por semana	Intensi-dade contro-lada	Supervi-sionada	Critérios de diagnóstico	Nível de depressão	Rando-mização	Tipo de trata-mento
Klein et al. 1985	51	30.1	aeróbico	12	45	-	não	sim	CIS	baixa/moderada	não	EM
Veale et al. 1992	124	35.5	aeróbico	12	-	3	não	sim	CIS	baixa/moderada	sim	CPT
Doyne et al. 1987	40	25.83	aeróbico	8	20	3	sim	sim	RDC	baixa	sim	EM
Singh et al. 1997	32	71.3	força	10	50	3	sim	sim	DSM-IV	baixa	sim	CPT
Dunn et al. 2005a	72	35.9	aeróbico	12	-	3	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	sim	EM
Dunn et al. 2005b	72	35.9	aeróbico	12	-	3	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	sim	EM
Dunn et al. 2005c	72	35.9	aeróbico	12	-	5	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	sim	EM
Dunn et al. 2005d	72	35.9	aeróbico	12	-	5	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	sim	EM
Singh et al. 2005a	54	69	força	8	60	3	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	sim	CPT
Singh et al. 2005b	54	70	força	8	60	3	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	sim	CPT
Blumenthal et al. 2007a	202	53	aeróbico	16	45	3	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	sim	EM
Blumenthal et al. 2007b	202	53	aeróbico	16	45	3	sim	não	DSM-IV	baixa/moderada	sim	EM
Blumenthal et al. 2007c	202	53	aeróbico	16	45	3	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	sim	EM
Blumenthal et al. 2007d	202	53	aeróbico	16	45	3	sim	não	DSM-IV	baixa/moderada	sim	EM
Knubben et al. 2007	38	49.5	aeróbico	2	30	5	sim	sim	DSM-IV	moderada	sim	CPT
Krogh et al. 2009a	125	18-55	aeróbico	16	40	2	sim	sim	ICD-10	baixa/moderada	não	CPT
Krogh et al. 2009b	125	18-55	força	16	40	2	sim	sim	ICD-10	baixa/moderada	não	CPT
Silveira et al. 2010	20	71.6	aeróbico	24	30	2	sim	sim	DSM-IV	baixa/moderada	não	CPT
Dunn, 2005a = Intensidade baixa 3 dias X controle; Dunn, 2005b = intensidade moderada 3 dias X controle; Dunn, 2005c = Intensidade baixa 5 dias X controle; Dunn, 2005d = Intensidade moderada 5 dias X controle; Singh, 2005a = intensidade alta X controle; Singh, 2005b = intensidade alta X controle; Blumenthal, 2007a = supervisionado X Sertralina; Blumenthal, 2007b = domicílio X Sertralina; Blumenthal, 2007c = supervisionado X controle; Blumenthal, 2007d = home X controle; Krogh, 2009a = aeróbico X controle; Krogh, 2009b = força X controle. RDC = Research Diagnostic Criteria ; CID- 10 = Classificação Internacional de Doenças 10; DSM- IV = Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV ; CIS = Clinical Interview shedulS; EM = Exercício monoterapia, o exercício é definido como um único tratamento para o grupo ; CPT = combinando com o tratamento farmacológico, é definido como secundário ou tratamento adjuvante para o grupo.												

Portanto, em relação á prescrição de exercício físico a pacientes com depressão, ainda não há um consenso quanto à relação dose-resposta.

1.3. Adaptações fisiológicas do treinamento físico aeróbio

Podemos definir a aptidão cardiorrespiratória como a capacidade do sistema cardiovascular (coração e vasos sanguíneos) e sistema respiratório (pulmões) em suprir sangue rico em oxigênio para os músculos esqueléticos e a capacidade dos músculos de usar o oxigênio para produzir energia para o movimento (Booth et al., 2012). Neste sentido, o exercício físico melhora a aptidão cardiorrespiratória do indivíduo, promovendo uma série de ações musculares que conduzem a uma alteração do estado basal do organismo. Pode-se dizer que durante um período de exercício, o corpo humano sofre adaptações cardiovasculares e respiratórias a fim de atender às demandas aumentadas dos músculos ativos e, à medida que essas adaptações são repetidas, ocorrem modificações nesses músculos, permitindo que o organismo melhore o seu desempenho

(Monteiro et al., 2004). Estas mudanças constituem adaptações de caráter imediato (agudo) e crônico, que tornam possível não só a sobrevivência do organismo durante o decorrer do exercício, mas que também o preparam para solicitações posteriores, reparando os tecidos danificados e aumentando a sua capacidade funcional. O aumento das necessidades dos músculos envolvidos num exercício é suprido pelo aumento do aporte local por parte dos sistemas cardiovascular, respiratório, endócrino e nervoso. (Jones & Carter, 2000; Bouchard et al., 2001). As adaptações ao treinamento são dependentes do tipo, intensidade e duração da atividade desenvolvida.

A prática de exercícios aeróbios, por exemplo, está associada à melhoria da capacidade de realização de exercício submáximo prolongado, aumento da capacidade aeróbia máxima ($\text{VO}_2\text{máx}$), número de capilares, volume sistólico, hipertrofia do ventrículo esquerdo, quantidade, eficiência e tamanho das mitocôndrias (Mcardle et al., 2003, Willmore & Costill, 2001). No entanto, estas são apenas algumas das modificações decorrentes do exercício aeróbio, sendo que o percentual de melhora destes parâmetros é dependente do nível de condicionamento físico do indivíduo no início do programa de treinamento. De modo geral, podemos admitir que a prática diária de 30 minutos de exercício físico aeróbio, é benéfico para a redução dos sintomas de depressão maior em idosos (Dunn et al., 2005).

Estudos prévios têm revelado que o treinamento físico com características aeróbias pode aumentar o $\text{VO}_2\text{máx}$ entre 4 e 93% (Pollock, 1973). Entretanto, aumento entre 10 e 20% é comumente encontrado em indivíduos sedentários submetidos a um período de treinamento físico aeróbio. Além disso, diversos estudos (Gardner et al., 2005; Kemi & Wisloff, 2010; Abdel- Baki et al., 2013) tem mostrado aumento da capacidade cardiorrespiratória após um período de treinamento físico em pacientes com diferentes comorbidades. Neste sentido, Sui et al (2009) concluiu que níveis mais elevados de aptidão cardiorrespiratória estavam associados a menor incidência de sintomas depressivos independentes de outros indicadores de risco clínicos. Flemmen et al (2014) observaram após oito semanas de treinamento aeróbio intervalado aumento significativo de 15% no $\text{VO}_2\text{máx}$ em pacientes depressivos e Tolmunen et al (2006) verificaram que índices baixos de $\text{VO}_2\text{máx}$ estavam associados a elevado sintomas de depressão em homens de meia-idade. Outro estudo conduzido por Kerling et al (2015) concluiu que o

treinamento físico adjuvante melhorou o condicionamento físico e aspectos psicológicos em pacientes internados com depressão, verificados pelo aumento na aptidão cardiorrespiratória (VO_2 máx, LV_2 , trabalho total), perda de circunferência da cintura e aumento de colesterol (HDL) dos mesmos. Erickson et al (2009) constatou associação entre aumento do volume do hipocampo e aptidão física medida pelo consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) em idosos que praticavam regularmente atividade física. Os sujeitos com maior VO_2 máx e com maior volume de hipocampo também obtiveram melhor desempenho em testes de memória espacial.

Com base na literatura, podemos afirmar que o exercício aeróbio regular tem um impacto favorável em fatores de risco para doenças crônicas, bem como um efeito independente em outros fatores associados à depressão.

2. JUSTIFICATIVA

Em vista dos achados de literatura e resultados pouco conclusivos sobre o efeito do treinamento físico nos sintomas do TDM, o presente estudo investiga os efeitos de intervenção de uma modalidade de exercício aeróbio sistematizado nos parâmetros cardiorrespiratórios de indivíduos com depressão e a relevância de eventuais mudanças nestes, na melhora dos sintomas depressivos.

3. HIPÓTESES

A hipótese principal é que a realização de um programa de exercício físico aeróbio, supervisionado, controlado, de curto prazo e intensidade crescente em pacientes com TDM, incrementa os indicadores de aptidão cardiorrespiratória e estes potencializam o efeito da medicação antidepressiva na melhora dos sintomas de depressão.

3.1 Hipótese H_0 (Nula): Exercício físico supervisionado de curto prazo em pacientes com TDM não melhora a sintomatologia de depressão e nem indicadores de aptidão cardiorrespiratória.

3.2 Hipótese H_1 (Alternativa): Exercício físico supervisionado de curto prazo em pacientes com TDM associa-se à melhora da sintomatologia de depressão e de indicadores de aptidão cardiorrespiratória.

4. OBJETIVOS

4.1. GERAL

O presente estudo tem por objetivo avaliar a eficácia clínica do exercício físico associado à farmacoterapia na melhora dos sintomas depressivos e dos indicadores de aptidão cardiorrespiratória em pacientes com TDM.

4.2. ESPECÍFICOS

- Avaliar a influência do exercício físico na melhora dos sintomas depressivos, segundo os critérios da HAM-D-17, após 4 semanas de programa de treinamento físico controlado.
- Avaliar a melhora clínica global e sintomas depressivos específicos de acordo com o Inventário de Beck (BDI) para Depressão e Escala de Impressão Clínica Global (CGI).
- Comparar resposta e remissão ao tratamento entre os grupos.
- Avaliar a melhora da aptidão cardiorrespiratória dos pacientes, por meio da variação do $VO_{2máx}$, $FC_{máx}$, PO_2 e $LV_2(VO_2)$, medidos pelo teste ergoespirométrico no início e ao final do programa.
- Avaliar a correlação entre incremento dos parâmetros de aptidão cardiorrespiratória e melhora dos sintomas de depressão.
- Avaliar preditores de resposta associados aos efeitos do exercício físico como tratamento associado em depressão.

5. MÉTODOS

5.1. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pela comissão de Normas Técnicas e Regulamentares (CAPPESq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Antes de participarem do estudo os pacientes foram esclarecidos sobre os procedimentos de avaliação, objetivos e seus possíveis benefícios e riscos. Todos os pacientes e/ou seus responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participar do projeto seguindo a resolução do CNS 196/96 para estudos com seres humanos. A identidade dos participantes deste projeto foi rigorosamente mantida em sigilo utilizando-se apenas os dados para fins científicos. O recrutamento de pacientes foi realizado no período 01/11/2012 à 01/08/2014.

5.2. Desenhos do estudo

O projeto denominado de eficácia terapêutica do exercício físico associado a farmacoterapia na depressão maior trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado, longitudinal, single blind.

Os pacientes foram incluídos e atribuídos aleatoriamente através de um programa de randomização do site eletrônico www.randomization.com, portanto, os sujeitos tinham igual probabilidade de ser alocado para os grupos intervenção (GI) ou grupo controle (GC). A ocultação da alocação foi feita por uma assistente de pesquisa, escalada apenas para essa função, que informava o código do grupo em que o indivíduo foi designado à responsável pela pesquisa, e em seguida, esta a encaminhava ao psiquiatra responsável pela avaliação. Quanto ao cegamento, os pacientes incluídos eram orientados a não revelarem ao avaliador (psiquiatra) em que grupo foram alocados, até o término de sua participação no projeto.

As avaliações foram realizadas por psiquiatras treinados dos grupos ambulatoriais

LIM-27 e GRUDA (Projeto AIUNI). Importante ressaltar que não excluimos pacientes com transtorno de ansiedade generalizada, visto sua alta co-prevalência com episódios depressivos, desde que, o transtorno depressivo e não o ansioso fosse o diagnóstico psiquiátrico. Na primeira consulta os pacientes eram avaliados e para os que fossem admitidos, era agendada uma próxima visita para a mesma semana, onde eram aplicadas as escalas psicométricas, prescrita a medicação, realizado o teste ergoespirométrico e coletado sangue para posterior seguimento deste projeto. Duas semanas seguintes de falta às consultas foi considerada abandono ao programa. As consultas eram realizadas às terças e sextas- feira e caso o paciente precisasse faltar por motivos pessoais ou feriados, nova visita era reagendada para no máximo 1 semana. A cada visita o paciente era reavaliado quanto aos efeitos e prescrição da medicação e neste mesmo período o GI era submetido ao treinamento físico. O GC foi orientado a não realizar nenhum exercício físico nesse período e a pesquisadora, responsável pelo projeto, enfatizava esta orientação a cada visita ao ambulatório.

5.3. Sujeitos e critérios de elegibilidade

Participaram do estudo 40 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 55 anos, atendidos nos ambulatórios do Grupo de Transtornos do Humor do LIM-27, e Grupo de Doenças Afetivas (GRUDA), ambos no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP - SP).

Os pacientes apresentaram diagnóstico de episódio depressivo unipolar segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição, de 1994 (DSM-IV). Todos os diagnósticos foram confirmados por psiquiatras que utilizaram o questionário estruturado *Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)* (Sheehan et al., 1998). A gravidade da depressão foi avaliada pela Escala de Hamilton para Depressão-17 itens (HAM-D-17), que é um instrumento auxiliar no diagnóstico da depressão, sensível à mudança de humor observada durante uma intervenção. Uma formulação sugere que os escores entre 14 e 18 indicam depressão moderada, 19 a 22 depressão grave, e escores maiores ou igual a 23 indicam depressão muito grave. Foram

selecionados os pacientes que apresentaram escores maior ou igual a 15 na escala HAM-D-17 e excluídos os pacientes que apresentavam I) contraindicação para o exercício físico (patologia clínica incapacitante); II) doença cardiovascular e/ou doenças infecciosas; III) doença neurológica; IV) estavam fazendo uso de drogas ilícitas ou álcool; V) apresentaram comorbidade clínica e/ou psiquiátricas em Eixo I tais como presença ou relato prévio de episódios (hipo) maníacos, esquizofrenia, entre outros ; VI) apresentaram riscos de suicídio e/ou fuga; VII) apresentaram frequência inferior a 90% de presença no programa de condicionamento físico aeróbio. Em relação ao tratamento farmacológico, todos os pacientes admitidos neste estudo iniciaram a pesquisa sem medicação antidepressiva, sendo realizado um *wash-out* da medicação, quando necessário, por um período de uma a duas semanas, e no caso de fluoxetina, de cinco semanas.

Ao serem incluídos, receberam tratamento com sertralina, um potente e específico inibidor de receptação de serotonina, com poucos efeitos colaterais (Cipriani et al., 2010) na dose inicial de 50 mg/dia. Os participantes foram reavaliados pelos psiquiatras a cada 2 semanas e neste período a dose poderia ser ajustada, de acordo com a necessidade do paciente, chegando a dose máxima de 100mg/dia. O uso do benzodiazepínico Lorazepan (1 a 4 mg/ dia) foi permitido de acordo com a conduta médica e somente se necessário.

5.3.1. Grupos de Tratamento

Os pacientes foram alocados em 2 grupos a saber:

- Grupo Intervenção (GI): 20 pacientes admitidos nos critérios de inclusão, medicados, submetidos ao teste ergoespirométrico no início e ao final da 4ª semana, e com base nos resultados dos parâmetros fisiológicos obtidos na avaliação inicial, participaram do programa de treinamento físico regular individualizado. A frequência do treino foi de 4 vezes por semana e duração de 4 semanas, sendo que a intensidade foi determinada pela avaliação fisiológica do exercício inicial e monitorados pela frequência cardíaca de treinamento.
- Grupo Controle (GC): 20 pacientes admitidos nos critérios de inclusão, medicados, que não realizaram exercício físico e/ou atividade física no período de tratamento. O grupo também foi submetido ao teste ergoespirométrico no início e final das 4 semanas.

5.4. Estratégias de recrutamento

As estratégias usadas para o recrutamento de pacientes foram: i) divulgação da pesquisa em mídias impressas (jornais e revistas populares), ii) rádios, iii) programas de TV, iv) internet (*google adwords*, redes sociais) e v) website próprio da pesquisa (www.progruda.com), além de divulgarmos para as equipes médicas de vários setores da FMUSP. Aos participantes que demonstram interesse em participar da pesquisa e entraram em contato conosco por telefone ou cadastro no site, foi realizada uma “pré-triagem” inicial por telefone, onde foram perguntados a respeito dos critérios de elegibilidade como a presença e tempo de sintomas, uso de medicação e disponibilidade em comparecer ao IPq-HC-FMUSP.

Os interessados que atenderam aos critérios necessários foram encaminhados à avaliação clínica, realizadas as terças e quartas-feiras nos ambulatórios, e caso sua inclusão fosse confirmada, eram encaminhados à fisioterapeuta responsável pela pesquisa, para agendamento da coleta de sangue e teste ergoespirométrico.

5.5. Estratégias de aderência

É fato que a própria sintomatologia da doença, como por exemplo, fadiga, indecisão, baixa autoestima, perda de interesse e prazer, e falta ou excesso de sono, predispõe à dificuldade de pacientes deprimidos iniciarem e permanecerem em uma rotina de exercício. Soma-se aos sintomas, as dificuldades de locomoção, na maioria dos casos por grandes distâncias, tendo em vista que as sessões de treinamento físico eram realizadas no IPq e/ ou IOT (Instituto de ortopedia e traumatologia do HCFMUSP), além da frequência de treinamento de quatro vezes por semana. Neste sentido utilizamos algumas estratégias para estimular a adesão dos pacientes no protocolo de pesquisa. Propomos aos pacientes, de ambos os grupos, intervenção e controle, uma flexibilidade de horários para a presença nas sessões de treino e consultas, além de ajuda de custo, financiada pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) a cada participante que finalizou o programa.

5.6. Materiais

Utilizamos uma intervenção farmacológica (sertralina) e outra não farmacológica, que foi o exercício físico aeróbio.

Para a realização adequada do treinamento físico avaliamos cada paciente, utilizando a ergoespirometria ou teste cardiopulmonar, que nos possibilitou o registro simultâneo de todas as variáveis cardiorrespiratórias necessárias para se caracterizar a resposta dinâmica das variáveis ventilatórias e metabólicas em esforço físico.

Inicialmente, foram avaliadas a massa corpórea (MC) e estatura, utilizando balança antropométrica (Filizola[®] Brasi), com precisão de 0,1 kg para peso e 0,1 cm para estatura. A partir das medidas de massa e estatura, foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) por meio do quociente MC (em quilos) dividido pela estatura ao quadrado (em metros).

Previamente à avaliação ergoespirométrica em esforço e para verificar possíveis alterações eletrocardiográficas os indivíduos foram submetidos a eletrocardiograma (ECG). Foram utilizadas 12 derivações para avaliar a resposta eletrocardiográfica no

repouso, durante o esforço e na fase de recuperação do teste de esforço. A frequência cardíaca (FC) foi registrada por meio de ECG computadorizado (HeartWere, Ergo 13, Belo Horizonte, BRA) no repouso, durante o esforço e na fase de recuperação (Figura 1).

Figura 1. Eletrocardiograma computadorizado (HeartWere, Ergo 13, Belo Horizonte, BRA) utilizado na avaliação cardiovascular no LEM-IOT/HCFMUSP.

A pressão arterial (PA) foi medida indiretamente pelo método auscultatório antes do início do teste, durante o esforço e na fase de recuperação, utilizando-se esfigmomanômetro com leitura aneróide em mmHg (Tycos, EUA).

5.6.1. Teste de esforço

Em seguida, foi realizado um teste de esforço em esteira rolante (h/p/cosmos®, pulsar, Germany) de velocidade (km.h⁻¹) e inclinação (%) variável, utilizando-se protocolo de Heck modificado, estilo rampa, com velocidade fixa e incrementos de inclinação de 2% a cada minuto (Muotri e Bernik, 2014).

Figura 2. Esteira h/p/cosmos, pulsar utilizada na avaliação ergoespirométrica dos indivíduos no LEM-IOT/HCFMUSP.

Antes de iniciar o teste propriamente dito, ambos os grupos foram testados em uma das seguintes velocidades utilizadas no protocolo de rampa (2,4; 3,6; 4,8; 6,0; 6,5 e 7,2 km/h) e foi escolhida a velocidade que melhor se adequou às condições dos pacientes de tal forma que o tempo total de exercício ficou entre 8 a 17 minutos, conforme previamente descrito na literatura (Buchfuhrer et al., 1983). Portanto, um protocolo com característica individualizada (Karila et al., 2001). Neste protocolo, os indivíduos permaneceram um minuto em repouso, sendo, logo em seguida, iniciado o protocolo na velocidade previamente testada. A fase de recuperação foi ativa, com duração de três minutos, iniciada, imediatamente, com velocidades decrescentes com duração de um minuto. Durante o transcorrer do teste e com o objetivo de aumentar a motivação, os pacientes receberam encorajamento verbal (Andreacci et al., 2002). A percepção subjetiva do esforço foi quantificada, em cada estágio do teste ergoespirométrico, pela escala linear gradual de 15 pontos (6 a 20) de Borg (Fig 3) fixada próxima à esteira (Faulkner & Eston, 2007; Edvardsen et al., 2014).

PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO
(Borg & Noble, 1974)

6	-
7	muito fácil
8	-
9	fácil
10	-
11	relativamente fácil
12	-
13	ligeiramente cansativo
14	-
15	cansativo
16	-
17	muito cansativo
18	-
19	exaustivo
20	-

Figura 3. Escala de Borg

5.6.2. Teste Ergoespiométrico

Utilizamos o sistema computadorizado de análise de troca gasosa (CPX/D, Medgraphics®, Saint Paul, MN, EUA) e neste, o software Breeze Suíte 6.4.1 foi usado para captação dos dados respiração-a-respiração, armazenamento e processamento das variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas (Figura 4).

Figura 4. Analisador metabólico de gases computadorizado respiração-a-respiração (CPX/D, MedGraphics®, Saint Paul, MN, [EUA]) utilizado na avaliação ergoespiométrica no LEM-IOT/HCFMUSP.

A análise dos fluxos e volumes foi realizada por um pneumotacômetro bidirecional de pressão diferencial de alta precisão e espaço morto de 39 ml. O pneumotacômetro foi calibrado, antes da realização de cada teste, com uma seringa (5530, Hans Rudolph®, Kansas City, MO, EUA) por meio de dez movimentos (cinco expirações e cinco inspirações) com capacidade para 3 litros e espaço morto de 100 ml, empregada como fator de correção que determinou a leitura do volume respiratório. Foram estabelecidas as pressões expiradas de oxigênio (PET_{O_2}) por meio de uma célula do tipo zircônia de resposta rápida e elevada precisão ($\pm 0,03\%$ de O_2), enquanto as pressões expiradas de dióxido de carbono (PET_{CO_2}), pelo princípio infravermelho com precisão de ($\pm 0,05\%$ de CO_2) e resposta (< 130 ms). Os analisadores de O_2 e de CO_2 foram calibrados, antes e imediatamente após a realização de cada teste, com mistura gasosa conhecida, em dois cilindros ($O_2 = 11,9\%$ e $20,9\%$), ($CO_2 = 5,09\%$), e balanceada com nitrogênio (N_2) (Albouaini et al., 2007). As variáveis ventilatórias foram registradas respiração-a-respiração e depois calculadas para o tempo médio de 30 segundos (Carey et al., 2005). Os pacientes foram posicionados na esteira com um capacete no qual se acoplou um bocal esterilizado. O nariz foi vedado com um prendedor (*nose clip*), com o objetivo de captar o ar atmosférico para a análise dos gases pelos sensores de O_2 e CO_2 . A técnica de amostragem respiração-a-respiração avaliou a quantidade de O_2 consumida, resultante da diferença entre o O_2 inspirado, constante na atmosfera, e a quantidade de O_2 expirado além da produção de CO_2 (Casaburi et al., 2003; Albouaini et al., 2007).

Durante todo o protocolo de teste, os gases expirados foram coletados e analisados a cada ciclo respiratório.

Todos os testes ergoespirométricos foram realizados no Laboratório de Estudos do Movimento (LEM) do Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do Hospital das Clínicas ligado ao Laboratório de Investigação Médica (LIM 41) da Faculdade de Medicina da USP.

5.7. Parâmetros avaliados

O exercício físico, em si, é um comportamento que provoca importantes adaptações fisiológicas no funcionamento do sistema cardiovascular e em seus mecanismos de ajustes autonômicos. Neste sentido adaptações centrais e periféricas sobre o débito cardíaco e a diferença arteriovenosa de oxigênio resultam em melhorias sobre o consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2\text{máx}$), aumento na capacidade de exercício e melhora no estado de saúde geral (Blomqvist, 1983). Para avaliarmos essas modificações, observamos o comportamento de algumas variáveis cardiopulmonares após o treinamento aeróbio: consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2\text{ máx}$), frequência cardíaca máxima (FCmáx), pulso de oxigênio (PO_2) ao esforço e o consumo de oxigênio no segundo limiar ventilatório - LV_2 (VO_2).

O consumo de oxigênio (VO_2) é uma medida objetiva da capacidade funcional, ou seja, da capacidade do organismo em ofertar e utilizar o oxigênio para a produção de energia e aumenta linearmente com o trabalho muscular crescente. A medição do $\text{VO}_2\text{máx}$ fornece informações úteis sobre a aptidão cardiorrespiratória máxima de um indivíduo e o nível de desempenho. É reconhecido pela capacidade de se aumentar o débito cardíaco e direcionar o fluxo sanguíneo para os músculos em atividade (Barros Neto, 2001).

Para determiná-lo utilizamos o clássico “*plateau*”, reconhecido como o padrão-ouro descrito por (Taylor et al., 1955) que é o momento do teste onde há a formação de um platô no VO_2 , apesar do aumento no ritmo de trabalho (Edwardsen et al., 2014), expresso em ml/min.

Outra importante variável analisada foi a frequência cardíaca máxima (FCmáx) pois

associada à aptidão cardiorrespiratória, é um forte e independente preditor de morbidade e mortalidade global e cardiovascular. Definida como o valor mais elevado da frequência cardíaca que um indivíduo pode atingir em um esforço máximo até o ponto de exaustão (Wilmore, 2005), utilizamos para a predição dessa variável a equação proposta por Tanaka et al (2001): $208 - (0,7 \times \text{idade})$. A FCmáx diminui com a idade. Assumindo que o seu nível de condicionamento físico e volume de atividade física é relativamente constante ano a ano, a FCmáx tenderá a diminuir em 1 bpm por ano até a idade de 50 anos e, em seguida, acelerar para 1-2 bpm por ano após essa idade. Este é um declínio relacionado com a idade pelo envelhecimento natural que ocorre independentemente de nossa aptidão física. Tem sido observado que indivíduos destreinados, em geral, apresentam valores mais elevados para a FCmáx do que os treinados. Quando se interrompe o treinamento por um longo período de tempo (uma semana ou mais), algumas das adaptações fisiológicas são rapidamente perdidas.

Contudo, alguns autores observaram que a FCmáx parece apresentar-se relativamente inalterada, independentemente do estado de treinamento em uma determinada população (Zavorsky, 2000; Carrick-Ranson et al., 2014). Entretanto, está bem documentado que a FCmáx diminui com o treinamento de resistência e que a FCmáx tenderá a ser menor por 3 a 10 bpm em indivíduos bem treinados quando comparados com indivíduos sedentários da mesma idade (Zavorsky, 2000). Assim, ela pode realmente mudar em 3-10 bpm dentro de um período de dias, semanas ou meses, dependendo do volume e da fase do treinamento como também o tempo de permanência em repouso. Portanto, para elucidar essa controvérsia observamos os efeitos do treinamento aeróbio na FCmáx dos pacientes deprimidos.

O pulso de O_2 (PO_2) dos pacientes é uma medida indireta do transporte de oxigênio cardiopulmonar. É determinado como o índice da quantidade de oxigênio que está sendo consumido pelo organismo em cada batimento cardíaco (Serra, 1997).

Trata-se de uma variável relacionada com o volume sistólico e diferença arteriovenosa de O_2 , sendo determinado através da relação consumo de oxigênio / frequência cardíaca (VO_2/FC). Os valores normais em repouso variam de 4 a 6 ml O_2/FC , podendo atingir valores de 10 a 20 ml O_2/FC com o esforço máximo (Whipp et al., 1996). O PO_2 em uma dada carga de trabalho é mais elevado no indivíduo bem condicionado e

saudável, estando reduzido em qualquer condição que afete negativamente o volume sistólico (doença e/ou sedentarismo). A análise deste índice permite observar os ajustes circulatórios que ocorrem durante o exercício (aumento da diferença arteriovenosa de O_2 , do débito cardíaco e redistribuição do fluxo sanguíneo para o território muscular em atividade) (Barros Neto, 2001).

O segundo limiar ventilatório ou limiar anaeróbio (LV_2), inicialmente proposto por Wasserman et al (1964) para detectar o início da acidose metabólica durante exercício de cargas progressivas, representa a transição aeróbio-anaeróbia dos processos de transferência de energia (Yoshida et al., 1990). Ele é o momento de divisão entre metabolismo essencialmente aeróbio e metabolismo essencialmente anaeróbio, indicando até que ponto o sistema oxidativo está sendo suficiente para gerar energia para a atividade física e em que ponto as fontes energéticas anaeróbias começam a entrar em ação de maneira mais expressiva (James et al., 1989; Carey et al., 2005; Gaskill et al., 2001). Normalmente este parâmetro é verificado entre 65 e 90% do $VO_{2máx}$, sendo atingido em indivíduos destreinados, mais próximos do valor inferior e quanto mais treinado em exercícios de resistência aeróbia, os valores são atingidos próximo aos valores superiores (Bhambhani, 1985). O LV_2 pode ser obtido por meio das respostas de variáveis ventilatórias e metabólicas e neste estudo utilizamos o consumo de oxigênio (VO_2) para marcar o desempenho dessa variável – $LV_2 (VO_2)$. Portanto, indivíduos treinados utilizam uma fração maior do $VO_{2máx}$ podendo elevar o LV_2 até cerca ou além de 90% do $VO_{2máx}$ (Santos –Silva et al., 1999). A porcentagem do $VO_{2máx}$ no limiar anaeróbio é uma informação sobre qual intensidade de exercício é possível sustentar, sem recorrer à via anaeróbia, ou seja, o aumento do LV_2 pressupõe o aprimoramento da capacidade cardiovascular, aumento da tolerância ao esforço e ao lactato (acúmulo de ácido láctico) e elevação da velocidade confortável durante as sessões de treinamento.

5.8. Programa de Treinamento Físico Aeróbio

O treinamento físico começou uma semana após o teste ergoespirométrico e consistiu de quatro sessões por semana sem interrupção e três dias de descanso. As sessões de treinamento foram realizadas em esteira rolante. A duração do programa de treinamento foi de quatro semanas (um mês). Considerando que cada sessão teve duração de 40 minutos e foram efetuadas quatro sessões semanais em dias alternados, cada paciente ao final deste período realizou 2h40min semanais e 10h40 min mensais de exercício aeróbio. A intensidade inicial do treinamento da primeira semana foi com uma carga equivalente a 60% do $VO_{2m\acute{a}x}$ realizado de maneira contínua no primeiro dia e no segundo dia de maneira intermitente alternando estímulos de 5 minutos a 60% e 5 minutos a 65% do $VO_{2m\acute{a}x}$, respectivamente. As sessões de treinamento realizadas no segundo e o quarto dia de cada semana sempre foram realizadas de maneira intermitente. Na segunda semana, o mesmo procedimento foi realizado com intensidade de 70% do $VO_{2m\acute{a}x}$ (contínuo) e 70% e 75% do $VO_{2m\acute{a}x}$ (intermitente). Na terceira e quarta semana as intensidades foram aumentadas e mantidas para 80% do $VO_{2m\acute{a}x}$ (contínuo) e 80% e 85% do $VO_{2m\acute{a}x}$ (intermitente) até o final do programa. Imediatamente após o término da quarta semana os pacientes foram avaliados pelo mesmo método, ou seja, ergoespirométrico.

Uma estratégia que usamos no programa de exercício do projeto foi a presença diária de uma profissional de educação física que monitorava os índices prescritos para o treino e estimulava o sujeito verbalmente. Foi demonstrado por Stanton & Reabur (2014), a efetividade do treinamento supervisionado.

O treinamento aeróbio dos pacientes, inicialmente foi realizado no Laboratório de Movimento do Instituto de Ortopedia da FMUSP. Com financiamento cedido para este projeto (FAPESP n° 2012/20002-5) pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), foi implementado o Centro de Treinamento *IPq Em Forma*, no 1 ° andar, ala norte do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas de São Paulo. A partir da criação do centro, os treinos passaram a ser realizados no local.

5.9. Cálculo amostral

Baseado no estudo de Blumenthal & Ong (2008) que apontou 0,82 de efeito, o tamanho da amostra necessária para encontrar efeito significativo, com erro tipo I de 5% e poder 70%, seria 20 pacientes por grupo. Corroborando para essa informação, realizamos outro cálculo, desta vez, baseado em Schuch et al., 2011, que para um poder de 80% e nível de significância de 10%, supondo que as variâncias de ambos os grupos fossem iguais, seriam necessários 19 indivíduos para cada grupo. Espera-se que, nos parâmetros analisados, ocorra uma redução 20% maior no grupo Intervenção em relação ao grupo Controle. O cálculo foi realizado pelo software *GPower* (www.gpower.hhu.de/).

5.10. Procedimentos

Os participantes que completaram o ensaio, realizaram 5 consultas até o término da participação no estudo. No primeiro dia (triagem) eram aplicados os questionários *M.I.N.I.* e HAM-D-17 (Hamilton, 1960). Além disso, verificava se o paciente atendia aos critérios de elegibilidade conforme citado anteriormente (idade, medicações em uso, contra-indicação para o exercício físico, estar fazendo uso de drogas ilícitas ou álcool).

De posse dos critérios positivos para inclusão, o paciente era “convidado” a participar da pesquisa, confirmávamos sua disponibilidade em comparecer ao IPq nas datas necessárias e era informado das características do grupo em que foi alocado.

Caso estivesse medicado com antidepressivos, a retirada da medicação (*washout*) também já era programada. Por fim, solicitávamos a leitura e assinatura do termo de consentimento no caso de concordância. Incluído na pesquisa, agendávamos o teste ergoespiométrico e a coleta sanguínea para o mesmo dia da próxima consulta. Na segunda consulta (semana 0) que ocorria na mesma semana, para ambos os grupos, foram coletados dados clínicos e demográficos gerais do paciente, a cronicidade do transtorno depressivo maior (período de tempo desde que apresentou os primeiros sintomas compatíveis com depressão) era investigada, e a medicação prescrita. Também era realizado o teste ergoespiométrico, a coleta de sangue e aplicadas as outras escalas

psicométricas, a seguir:

- Inventário de Beck para Depressão (Beck et al., 1961): avalia a intensidade dos sintomas da depressão, sendo auto aplicável.
- Impressão Clínica Global-CGI (Guy, 1976): reflete a opinião do avaliador em relação a condição clínica do paciente.

As coletas de plasma sanguíneo para futura análise laboratorial dos GI e GC foram realizadas no laboratório de pesquisas do LIM-27, 3º andar, bloco norte do IPq-HCFMUSP, às 9hs, com o paciente em jejum de no máximo 10 horas, onde permanecem armazenadas a - 80° C.

Na semana seguinte (Semana 1), o paciente do grupo intervenção iniciou os treinos que se estenderam até o fim da quarta semana aproximadamente. Na quinta semana, na visita clínica, foram aplicadas novamente as escalas psicométricas (HAM-D, Beck e CGI), realizado teste ergoespirométrico e coleta de sangue final. Independente de qual grupo participava, as visitas clínicas foram agendadas quinzenalmente. Em caso de intercorrência era agendada uma visita extra. Em alguns casos, houve atraso de treino ou consultas, por motivos como: necessidade de falta justificada pelo paciente, jogos do Brasil na copa e feriados. Mas em todos esses casos, mantinha-se o compromisso de realizar os treinos por 4 dias semanais, mesmo que fossem realizados aos sábados e/ou domingos. Quando se perdia a consulta quinzenal, outra era agendada para o próximo dia de ambulatório.

Quadro 2. Cronograma do estudo Eficácia terapêutica do exercício físico associado à farmacoterapia na depressão maior

Visita	Triagem	Semana 0 (início)	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5 (desfecho)
Visita clínica	X			X		X	X
Critérios de elegibilidade	X						
Entrevista estruturada (M.I.N.I.)	X						
Escala HAM-D	X						X
Prescrição medicamentosa		X					
Coleta de informações		X					
Retirada de medicações	X						
Escala BDI		X					X
Escala CGI		X					X
Termo de consentimento	X						
Teste ergoespirométrico		X					X
Coleta sanguínea		X					X
Treino aeróbico			X	X	X	X	
Medicação como ajuste		X	x	x	x	x	X

6. PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

As variáveis qualitativas foram caracterizadas por meio de frequências absolutas e relativas (em %) com os resultados apresentados em tabelas de frequências cruzadas.

As variáveis quantitativas foram caracterizadas por meio da média, desvios- padrão ou erros-padrão.

A normalidade e homogeneidade dos dados foram testadas e confirmadas pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov. Por esse motivo foram utilizados testes paramétricos: Teste T de Student para amostras independentes, para comparar os dois grupos em estudo, e Teste T de *Student* para amostras emparelhadas, para a comparação das avaliações entre os momentos inicial e final. A análise da significância das diferenças entre o GC e do GI quanto às variáveis em estudo no início e no final do programa, foi feita com o Teste T de *Student* para amostras independentes.

A relação entre variáveis qualitativas foi estudada por meio do Teste Exato de Fisher ou teste qui-quadrado e para se verificar a relação entre variáveis quantitativas foi utilizado o coeficiente de Correlação de Pearson. Para avaliarmos a significância do modelo como um todo utilizamos a análise de variância (ANOVA). Para verificar possíveis preditores de resposta utilizamos o modelo de regressão linear simples. Foi considerado um nível de significância de 5% para a decisão quanto aos resultados dos testes estatísticos. A análise e tratamento estatístico dos dados foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 22 para *Windows*.

7. RESULTADOS

7.1. Caracterização da amostra

Foram realizados 332 “pré-triagens” por telefone, na medida em que os interessados na pesquisa entravam em contato com a responsável do projeto, sendo utilizado um questionário com sintomas de depressão unipolar e critérios que excluía os pacientes da pesquisa. Destes, 112 indivíduos com suspeita de TDM foram encaminhadas para a triagem com os psiquiatras envolvidos no projeto. Após a primeira avaliação clínica, 55 foram excluídos, sendo que 42 pacientes não preencheram os critérios diagnósticos (casos de depressão subclínica ou outros transtornos mentais como transtorno afetivo bipolar) e 13 não aceitaram o protocolo, principalmente pela dificuldade em comparecer ao hospital, com a frequência necessária para o estudo.

A pesquisa foi finalizada por 57 indivíduos, dos quais 40 (70.2%) completaram o estudo clínico. Dos 40 indivíduos que concluíram o programa e sobre os quais incidiu o estudo, 20 (50.0%) pertenciam ao GC e 20 (50.0%) ao GI. Os restantes 17 (29.8%) abandonaram o programa no seu decurso e por isso não foram considerados nas análises realizadas de forma a responder aos objetivos do estudo(*dropout*). Neste grupo de indivíduos, a idade média foi de 36.94 ± 10.29 anos, predominando as mulheres (58.8%) e os indivíduos não fumantes (76.5%). Não se observaram diferenças significativas quanto às variáveis demográficas entre este grupo e os pacientes que concluíram o programa.

Os pacientes considerados *dropout* foram aqueles que abandonaram o estudo por motivos como, agravamento do quadro e necessidade de internação (GI: n=1 / GC: n=1), número de faltas (não aderência) superiores às permitidas no treino físico (GI: n=9), uso de medicações não permitidas no protocolo, sem consentimento médico (GI: n=1 / GC: n=3) e uso de medicação antes de se realizar a primeira coleta de sangue (GI: n=1/ GC: n=1).

Figura 5. Fluxograma do estudo

Na amostra predominam claramente os indivíduos do sexo feminino (77,5%), os não fumantes (85,0%) e os empregados (82,5%). Relativamente às habilitações, são mais frequentes os pacientes com o ensino superior completo (40,0%) e os que concluíram o ensino médio (32,5%). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o GI e o GC quanto ao gênero ($p = 1,000$), quanto à percentagem de fumantes ($p = 0.661$), quanto à escolaridade ($p = 0,351$) nem quanto à situação profissional ($p = 0.661$) (Tabela 3).

Tabela 3. Caracterização e comparação do GI e do GC quanto às variáveis sexo, fumante, escolaridade e situação profissional

Variável	Categorias	GRUPO		TOTAL (N = 40)	Teste exato de Fisher
		Intervenção (n = 20)	Controle (n = 20)		
Sexo	Feminino	16 (80,0%)	15 (75,0%)	31 (77,5%)	p = 1,00
	Masculino	4 (20,0%)	5 (25,0%)	9 (22,5%)	
Fumante	Não	16 (80,0%)	18 (90,0%)	34 (85,0%)	p = 0,66
	Sim	4 (20,0%)	2 (10,0%)	6 (15,0%)	
Escolaridade	Ens. Fundamental incompleto	3 (15,0%)	0 (0,0%)	3 (7,5%)	p = 0,35
	Ens. Médio incompleto	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)	
	Ens. Médio completo	7 (35,0%)	6 (30,0%)	13 (32,5%)	
	Curso Técnico	0 (0,0%)	1 (5,0%)	1 (2,5%)	
	Ens. Superior incompleto	2 (10,0%)	4 (20,0%)	6 (15,0%)	
	Ens. Superior completo	7 (35,0%)	9 (45,0%)	16 (40,0%)	
Situação profissional	Empregado	16 (80,0%)	17 (85,0%)	33 (82,5%)	p = 0,66
	Desempregado	0 (0,0%)	1 (5,0%)	1 (2,5%)	
	Estudante	4 (20,0%)	2 (10,0%)	6 (15,0%)	

Relativamente à idade os indivíduos do GI ($39,75 \pm 12,05$) são, em média, 1.10 anos mais velhos do que os do GC ($38,65 \pm 9,96$), no entanto as diferenças entre as idades médias dos dois grupos não são significativas ($p = 0,755$). Também não existem diferenças significativas quanto ao tempo de doença ($p = 0,906$). Os pacientes do GC ($58,30 \pm 70,05$ meses) estão doentes a mais 2.45 meses, em média, do que os do GI ($55,85 \pm 60,35$ meses) (Tabela 4).

Tabela 4. Caracterização e comparação do GI e GC quanto às variáveis idade e tempo de doença.

Variável	GRUPO		Dif	Teste t de student
	Intervenção (n=20)	Controle (n=20)		
Idade (anos;média ±DP)	39,75±12,05	38,65±9,96	1,1	t = 0,31 p = 0,75
Tempo de doença (meses média ±DP)	55,85±60,35	58,30±70,05	- 2,5	t = -0,11 p = 0,90

7.2. Dose de antidepressivos nos grupos

Em relação à dosagem de medicação antidepressiva utilizada no programa observamos uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,04$). O GI terminou o programa utilizando uma dose de sertralina menor que o GC (Tabela 5).

Tabela 5. Caracterização e comparação do GI e GC quanto a dose final de antidepressivo.

Variável	Grupo		Total (n=40)	Teste qui-quadrado
	Intervenção (n=20)	Controle (n=20)		
Dose final				
50 mg	15 (75%)	5 (25%)	20 (50%)	p = 0,004
100 mg	5 (25%)	15 (75%)	20 (50%)	

7.3. Análise das variáveis em estudo no início e ao final do tratamento

Para avaliar o efeito do tratamento no GC e no GI, foram realizados testes T de Student para amostras emparelhadas (ou amostras pareadas) entre os valores iniciais e finais das diversas variáveis estudadas. Foram também calculadas novas variáveis, resultantes da diferença entre o valor final e o valor inicial de cada variável a qual se atribuiu o nome delta. As novas variáveis delta foram depois comparadas entre o GC e o GI com o objetivo de verificar se o efeito do programa foi diferente nos dois grupos em estudo. Os resultados são apresentados na Tabela 6.

Em ambos os grupos verificou-se uma redução não significativa ($p > 0,05$) na massa corpórea (MC) dos pacientes, mais acentuada no GI (-1,3%) do que no GC (-0,6%).

Nas variáveis HAM-D-17 e Beck verificou-se uma redução acentuada estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os momentos inicial e final, tanto no GC como no GI. Em ambos os casos a redução foi mais acentuada no GI do que no GC, no entanto não existem diferenças significativas entre os deltas das duas variáveis.

Os valores do $VO_2\text{máx}$ mantiveram-se estáveis no GC ($p = 0,803$) mas aumentaram significativamente no GI, sendo a diferença significativa neste grupo ($p < 0,001$). As diferenças observadas durante o tratamento foram, assim, significativamente superiores ($p < 0,05$) no GI (+10,1%), quando comparado com o GC (+0,3%).

Quanto ao $FC\text{máx}$ verificou-se uma redução significativa de 1.6% no GC ($p = 0,019$) e um aumento não significativa de 0.4% no GI ($p = 0,654$), no entanto não existem diferenças significativas ($p > 0.05$) entre a variação do GC (+1,6%) e do GI (0,4%).

Não foi observada variação significativa do PO_2 no GC (+0,6%) ($p = 0,727$). No GI, o pulso aumentou significativamente 7.9% ($p = 0,008$), sendo esta variação final superior à variação no GC ($p < 0,05$).

O LV_2 (VO_2) aumentou significativamente no GI ($p = 0,010$) mas não no GC ($p = 0,297$). Não existem diferenças entre a variação no GC (+3,3%) e no GI (+9,9%) ($p > 0,05$).

Tabela 6. Comparação das variáveis em estudo entre o início e o final do protocolo no GC e no GI

Variável	Grupo	Inicial Média (Erro- padrão)	Final Média (Erro- padrão)	Diferença (delta)	Teste t de <i>student</i> (amostras emparelhadas)
				Final - Inicial	
MC	GI	75,93 (4,25)	74,90 (4,11)	-1,02 (-1,3%)	t = -1,869; p = 0,077
	GC	69,51 (3,14)	69,10 (3,04)	-0,41 (-0,6%)	t = -0,783; p = 0,443
IMC	GI	28,05 (1,37)	27,67 (1,31)	-0,38 (-1,4%)	t = -1,751; p = 0,096
	GC	25,50 (0,96)	25,37 (0,94)	-0,13 (-0,5%)	t = -0,623; p = 0,541
HAM-D-17	GI	19,20 (0,65)	10,90 (0,88)	-8,30 (-43,2%)	t = -10,030; p < 0,001
	GC	20,35 (0,57)	12,40 (1,17)	-7,95 (-39,1%)	t = -7,608; p < 0,001
Beck	GI	29,80 (2,06)	16,20 (1,69)	-13,60 (-45,6%)	t = -7,898; p < 0,001
	GC	33,70 (2,06)	20,15 (2,31)	-13,55 (-40,2%)	t = -5,630; p < 0,001
VO2máx	GI	24,96 (1,37)	27,48 (1,40)	2,53 (+10,1%)*	t = 4,577; p < 0,001
	GC	26,23 (1,25)	26,31 (1,24)	0,09 (+0,3%)*	t = 0,253; p = 0,803
FC Máx	GI	171,50 (2,85)	172,25 (2,48)	0,75 (+0,4%)	t = 0,455; p = 0,654
	GC	174,85 (3,11)	172,10 (3,41)	-2,75 (-1,6%)	t = -2,574; p = 0,019
PULSO	GI	11,00 (0,56)	11,88 (0,57)	0,87 (+7,9%)*	t = 2,956; p = 0,008
	GC	10,18 (0,61)	10,24 (0,61)	0,06 (+0,6%)*	t = 0,355; p = 0,727
LV2 (VO ₂)	GI	20,24 (1,30)	22,23 (1,09)	2,00 (+9,9%)	t = 2,870; p = 0,010
	GC	20,90 (0,80)	21,60 (1,11)	0,70 (+3,3%)	t = 1,073; p = 0,297

Comparação das variáveis em estudo entre o início e o final do programa no GC e Resultados apresentados na forma: Média (Erro-padrão)

Legenda: Teste T de Student para amostras independentes - comparação das variáveis delta (diferença) entre o GC e o GI: * p < 0.05; Nos casos sem *: p > 0.05.

Observamos nos gráficos 1 e 2 a variação intra-sujeitos da HAM-D-17 no pré tratamento e pós tratamento (após as 4 semanas) no GI e GC.

Gráfico 1. Variação da HAM-D-17 no GI no período de 4 semanas de tratamento (exercício aeróbio+farmacoterapia).

Gráfico 2. Variação da HAM-D-17 no GC no período de 4 semanas de tratamento (farmacoterapia).

Podemos observar também, nos gráficos 3 e 4 a variação do VO_2 máx nos pacientes dos GI e GC durante as 4 semanas de tratamento.

Gráfico 3. Variação do VO_2 máx no GI no período de 4 semanas de tratamento (exercício aeróbio+farmacoterapia).

Gráfico 4. Variação do VO_2 máx no GC no período de 4 semanas de tratamento (farmacoterapia).

7.4. Análise das variáveis em estudo entre os grupos

Os resultados da Tabela 7 mostram que as diferenças existentes entre as médias dos dois grupos não são estatisticamente significativas ($p > 0,05$) nem no início nem no final do programa, considerando um nível de significância de 5%.

Tabela 7. Comparação entre o GI e o GC, quanto às variáveis em estudo.

	GRUPO		Diferença GI- GC	Teste t de student
	Intervenção (n = 20)	Controle (n = 20)		
MC Inicial	75,93 (4,25)	69,51 (3,14)	6,42	t = -1,21; p = 0,23
MC Final	74,90 (4,11)	69,10 (3,04)	5,8	t = -1,13; p = 0,26
IMC Inicial	28,05 (1,37)	25,50 (0,96)	2,55	t = -1,52; p = 0,13
IMC Final	27,67 (1,31)	25,37 (0,94)	2,3	t = -1,42; p = 0,16
HAM-D-17 Inicial	19,20 (0,65)	20,35 (0,57)	-1,15	t = 1,33; p = 0,19
HAM-D-17 Final	10,90 (0,88)	12,40 (1,17)	-1,5	t = 1,02; p = 0,31
Beck Inicial	29,80 (2,06)	33,70 (2,06)	-3,9	t = 1,33; p = 0,18
Beck Final	16,20 (1,69)	20,15 (2,31)	-3,95	t = 1,37; p = 0,17
VO ₂ máx Inicial	24,96 (1,37)	26,23 (1,25)	-1,27	t = 0,68; p = 0,49
VO ₂ máx Final	27,48 (1,40)	26,31 (1,24)	1,17	t = -0,62; p = 0,53
FCmáx Inicial	171,50 (2,85)	174,85 (3,11)	-3,35	t = 0,79; p = 0,43
FCmáxFinal	172,25 (2,48)	172,10 (3,41)	0,15	t = -0,03; p = 0,97
PO ₂ Inicial	11,00 (0,56)	10,18 (0,61)	0,82	t = -0,99; p = 0,32
PO ₂ Final	11,88 (0,57)	10,24 (0,61)	1,64	t = -1,96; p = 0,05
LV ₂ (VO ₂) Inicial	20,24 (1,30)	20,90 (0,80)	-0,67	t = 0,43; p = 0,66
LV ₂ (VO ₂) Final	22,23 (1,09)	21,60 (1,11)	0,63	t = -0,40; p = 0,69
CGI Inicial	4,75 (0,18)	4,80 (0,24)	-0,05	t = 0,17; p = 0,86
CGI Severidade	3,40 (0,24)	3,05 (0,27)	0,35	t = -0,95; p = 0,34
CGI Melhora	2,25 (0,25)	2,68 (0,25)	-0,43	t = 1,21; p = 0,23

Legenda: Resultados apresentados na forma- Média (Erro-padrão)

7.5. Análise de resposta e remissão entre os grupos

Na Tabela 8 apresentam-se os resultados relativos à Resposta (diminuição de 50% na HAM-D-17) e Remissão (HAM-D-17 menor que 8) no global e em cada um dos dois grupos em estudo. A comparação destas variáveis entre o GC e o GI foi feita com o Teste Exato de Fisher.

Verificou-se que 13 (32,5%) dos 40 pacientes da amostra responderam, não existindo diferenças significativas ($p > 0,99$) entre o GC (35,0%) e o GI (30,0%).

Quanto à Remissão, também não existem diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,695$), existindo um total de 8 (20,0%) pacientes que remitiram: 5 (25,0%) no GC e 3 (15,0%) no GI.

Tabela 8. Caracterização e comparação da Resposta e Remissão no GC e no GI.

Variável	Categorias	GRUPO		TOTAL (N = 40)	Teste exato de Fisher
		Intervenção (n = 20)	Controle (n = 20)		
Resposta	Não	14 (70,0%)	13 (65,0%)	27 (67,5%)	$p > 0,99$
	Sim	6 (30,0%)	7 (35,0%)	13 (32,5%)	
Remissão	Não	17 (85,0%)	15 (75,0%)	32 (80,0%)	$p = 0,69$
	Sim	3 (15,0%)	5 (25,0%)	8 (20,0%)	

7.6. Correlações entre as diferentes variáveis delta em estudo

O gráfico 5, aponta a correlação entre o delta HAM-D-17 e o delta VO₂máx. Os coeficientes de correlação de Pearson entre o delta HAM-D-17 e o delta VO₂máx na amostra global ($r = -0,179$; $p = 0,270$; $N = 40$), no GC ($r = -0,237$; $p = 0,314$; $N = 20$) e no GI ($r = -0,161$; $p = 0,499$; $N = 20$) são negativos de baixa intensidade e não estatisticamente significativos, indicando uma leve associação entre a diminuição da HAM-D-17 e o aumento do VO₂máx.

Gráfico 5. Correlação entre o delta HAM-D-17 e o delta VO₂máx

Na Tabela 9 apresentam-se as correlações das variáveis delta (diferença entre os valores final e inicial) VO₂máx, FCmáx, PO₂, LV₂ (VO₂) com as variáveis Delta HAM-D-17, Delta Beck, CGI severidade e CGI melhora. Observamos correlações significativas ($p < 0,05$) entre as variáveis LV₂ e CGI severidade e, Delta LV₂ (VO₂) e Delta Beck, no GI ($r = -0,458$), indicando que no GI o aumento do Delta LV₂ (VO₂) está associado a uma redução do Delta Beck.

Tabela 9. Coeficientes de correlação de Pearson entre variáveis clínicas e cardiopulmonares

	HAM-D-17 Delta				Beck Delta				CGI severidade				CGI melhora			
	GI		GC		GI		GC		GI		GC		GI		GC	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p
VO ₂ máx	-		-		-		-		-		-		-		-	
Delta	0,16	0,499	0,23	0,314	0,26	0,261	0,00	0,978	0,03	0,896	0,46	0,045*	0,02	0,913	0,12	0,605
FCmáx																
Delta	0,04	0,843	0,06	0,784	0,01	0,954	0,00	0,968	0,18	0,441	0,16	0,502	0,03	0,888	0,13	0,595
PO ₂	-		-		-		-		-		-		-		-	
Delta	0,10	0,670	0,18	0,442	0,26	0,255	0,03	0,898	0,14	0,546	0,31	0,186	0,11	0,618	0,06	0,786
LV ₂																
(VO ₂)	0,10	0,661	0,30	0,188	0,05	0,042*	0,07	0,751	0,03	0,874	0,35	0,137	0,24	0,289	0,27	0,258
Delta																

Legenda: * nos casos em que $p < 0,05$

7.7. Análises de variáveis preditoras de resposta (Análise do modelo Delta HAM-D-17 para o grupo intervenção)

Foi feito um modelo de regressão linear no GI, para descobrir quais variáveis preditoras de resposta (tempo de doença, VO₂máx pré e pós, VO₂ Delta, FCmáx pré e pós, FCmáx Delta, PO₂ pré e pós, PO₂ Delta, LV₂ T1 (VO₂), LV₂ T2 (VO₂), IMC inicial, IMC final, Idade) melhor explicariam o delta HAM-D-17 (HAM-D-17 inicial - HAM-D-17 final). Para isso, foi usado o método Stepwise backward.

Na tabela 10 a análise por ANOVA demonstrou que o modelo é significativo para explicar os dados.

Tabela 10. Anova do modelo final

ANOVA ^a					
Modelo	Soma dos quadrados	df	Média	F	p
1 Regressão	123,047	1	123,047	16,149	,001 ^b
Residual	137,153	18	7,620		
Total	260,200	19			
a. Variável dependente: Delta HAM-D-17					
b. Preditor: (Constante), IMC inicial					

O R² ajustado demonstrou que o modelo final explica 44,4% da variabilidade de Delta HAM-D-17.

Na Tabela 11 verifica-se que o IMC inicial tem relação linear com o Delta HAM-D-17, o que significa dizer que no GI os pacientes que tiveram melhor resposta ao tratamento foram os que apresentavam os menores IMC no início do tratamento.

Tabela 11. Informações sobre as estimativas dos parâmetros do modelo final para preditores de resposta

Coeficientes ^a						
Modelo	Coeficientes não padronizados		t	p	95,0% intervalo de confiança para B	
	B	Erro padrão			Limite inferior	Limite superior
1 (Constante)	19,938	2,961	6,733	,000	13,717	26,159
IMC inicial	-,415	,103	-4,019	,001	-,632	-,198

8. DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido com o interesse de avaliar a eficácia clínica do exercício físico associado à farmacoterapia e sua influência nos aspectos psicobiológicos de pacientes com TDM em fase aguda. Os pacientes de ambos os grupos apresentaram características sócio-demográficas e clínicas semelhantes no início do estudo.

A literatura sobre os efeitos do exercício na sintomatologia da depressão do TDM tem aumentado nas últimas décadas, demonstrando os efeitos positivos do exercício físico como preventivo para quadros de depressão e como intervenção no tratamento desta patologia. Porém, a maioria dos estudos sobre o tema aponta falhas metodológicas (Daley, 2008; Cooney et al., 2013). O protocolo proposto neste trabalho é um diferencial da literatura existente, pois foi planejado na tentativa de sanar algumas das críticas mais recorrentes. Neste sentido, utilizamos métodos adequados de randomização, alocação e cegamento (os avaliadores não tinham conhecimento em qual grupo o paciente estava alocado), além de uma amostra homogênea de pacientes com depressão unipolar, diagnosticada por meio da *M.I.N.I.*, não internados, que fizeram uso de monoterapia (sertralina). Com relação aos sintomas de depressão dos sujeitos do nosso estudo, é importante ressaltar que diferente da maioria dos estudos que observaram pacientes com sintomas de depressão de leve a moderada (Dunn et al., 2005; Blumenthal, 2007; Krogh et al., 2010; Silveira et al., 2013), nosso estudo avaliou pacientes com sintomas de depressão de moderado a grave. Outro diferencial do estudo foi a utilização da ergoespirometria, teste que combina a ergometria e espirometria, sendo capaz de especificar medidas diretas de parâmetros respiratórios para a prescrição de treinos com as características individuais dos pacientes. A maioria dos estudos utilizam uma prescrição de treinamento padronizada para todos os grupos avaliados, sem levar em conta a heterogeneidade dos mesmos (Schuch et al., 2011; Zarshenas et al., 2013).

Com a utilização da ergoespirometria, foi possível monitorar as respostas fisiológicas de cada paciente, pois tínhamos a certeza de que, com uma prescrição de treino generalista não obteríamos uma resposta máxima dos pacientes, pois cada indivíduo apresenta-se com nível de aptidão física diferente. Além disso, esse teste nos proporcionou a possibilidade de quantificar os resultados das intervenções terapêuticas, o que proporcionou maior segurança e precisão aos resultados.

8.1. Influência do Exercício Físico nos Sintomas de Depressão

Ao término do programa de 4 semanas, nossos resultados não demonstraram alterações significativas para uma associação entre o programa regular de exercício físico e a melhora dos escores de depressão ($r = -0,179$; $p = 0,270$). Ou seja, com o protocolo proposto, de maneira similar a outros estudos (Chalder et al., 2012; Mead et al., 2009; Krogh, 2014), não foi possível apontar de modo significativo a influência do exercício na melhora dos sintomas depressivos. Da mesma forma, assim como na HAM-D-17, não houve, de modo significativo, uma melhora clínica global e dos sintomas depressivos específicos, de acordo com o inventário de Beck e CGI.

Entretanto, do ponto de vista clínico, um resultado importante que observamos, foi em relação à dosagem de medicação antidepressiva utilizada no programa. O GI terminou a pesquisa utilizando uma dose de sertralina menor que o GC ($p=0,04$), demonstrando uma possível influência do exercício físico como um potencializador ao tratamento farmacoterápico em depressão.

Diante desses resultados, é importante destacar que, nem todos os pesquisadores da área apoiam o papel de exercício no tratamento da depressão. Krogh e colaboradores (2014) relataram que o benefício do exercício é limitado em uma população com diagnóstico de depressão clínica, pois funciona a curto prazo. Quando considerados apenas os estudos com dados de acompanhamento a longo prazo, o efeito benéfico desapareceu, sugerindo que não há benefícios a longo prazo de exercício para pessoas com depressão. Mais recentemente, Cooney e colaboradores (2013) concluíram que, embora o exercício seja mais eficaz no tratamento da depressão em comparação com nenhum tratamento, não é mais eficaz do que os medicamentos antidepressivos ou um tratamento psicológico. Quando a análise limitou-se a estudos de alta qualidade com um longo prazo de follow-up, os efeitos positivos do exercício foram significativamente reduzidos.

Donaghy (2007) revisou estudos entre 1970 e 2006, selecionando estudos longitudinais, com medidas da depressão em dois ou mais momentos, ensaios clínicos randomizados e meta-análise. Conforme o autor, não há provas substanciais de que a atividade física e exercício oferecem proteção contra a depressão em adolescentes,

adultos e idosos. O mesmo autor ainda observa que os resultados positivos do uso do exercício para a redução de depressão podem estar sendo superestimados devido às limitações das metodologias dos estudos analisados.

Reforçando esta conclusão de Donagh (2007), após a análise de vários trabalhos sobre o tema, podemos supor que um dos motivos de não termos encontrado associação entre o exercício físico e a melhora dos escores de depressão foi principalmente a metodologia rigorosa que utilizamos, além do curto período de intervenção.

8.2. Resposta e Remissão

Ao término do estudo, no GI, 30% dos pacientes responderam ao tratamento e 15% apresentaram remissão dos sintomas, porém não existiram diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle. Esses resultados coincidem com a média encontrada no estudo de Mota-Pereira et al (2011) que avaliou pacientes com depressão maior, resistentes ao tratamento, onde 21% dos participantes do grupo de exercício associado ao uso de medicação, apresentaram resposta e 26% remitiram, embora não houvesse diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle (que utilizaram apenas medicação).

Porém, Silveira et al (2013) reconheceram em uma metanálise que o exercício físico é uma alternativa de tratamento eficaz para a depressão, promovendo um aumento de 49% na probabilidade de resposta ao tratamento.

Contudo, outros resultados obtidos confirmam parte de nossa hipótese principal, com a melhora significativa dos parâmetros cardiorrespiratório nos pacientes do GI, como apresentado abaixo.

8.3. Aptidão Cardiorrespiratória

Apesar do curto tempo de treinamento, observamos a melhora significativa ($p < 0,05$) no nível de aptidão física e no comportamento cardíaco dos pacientes do GI. Este resultado é demonstrado pelo aumento da potência aeróbia ($p < 0,001$) (incremento do $VO_2\text{máx}$) em 10,1%, aumento de 7,9% do pulso de oxigênio (PO_2) ($p < 0,05$) e de 9,9% do $LV_2(VO_2)$ ($p = 0,010$). Nos pacientes do GC, que não foram submetidos ao protocolo de treinamento, nenhuma melhora significativa foi observada.

Segundo a literatura, aumentos no $VO_2\text{máx}$ entre 15% e 20% são aceitos (Pollock, 1973). Em adultos e crianças, é bem reconhecido que o treinamento de resistência aeróbia aumenta o débito cardíaco máximo que é o principal responsável pelo aumento no $VO_2\text{máx}$, sendo considerado um dos mais importantes indicadores de aptidão funcional (Edvardsen et al., 2013). O $VO_2\text{máx}$ é um parâmetro métrico considerado o limite superior do corpo para o consumo, distribuição e utilização de oxigênio para a produção de energia (Garber et al., 2011). Durante o exercício aeróbio, o desempenho cardiovascular é baseado na frequência cardíaca, volume sistólico e contratilidade cardíaca. Essas variáveis aumentam o fluxo de sangue e o suprimento de oxigênio para atender às demandas dos músculos em exercício (Joyner & Coyle, 2008). Já o PO_2 , é uma relação entre o $VO_2\text{máx}$, a frequência cardíaca e a diferença arteriovenosa de oxigênio, e reflete a quantidade de O_2 extraído por batimento cardíaco.

Neste sentido, o PO_2 , depende do volume de O_2 extraído pelos tecidos periféricos e do volume captado pela circulação pulmonar durante cada batimento cardíaco. O aumento do seu percentual em pacientes do GI indica o efeito do treinamento aeróbio com aumento do volume sistólico e maior extração periférica de O_2 , o que fez elevar o pulso de O_2 dos pacientes. Estes resultados estão de acordo com relatos da literatura, que sugerem que o treinamento aeróbio praticado com regularidade é um exercício que aumenta o volume sistólico, aumentando a captação periférica de oxigênio na intensidade máxima de esforço (Wasserman et al., 1999; Laffite et al., 2003). Embora a $FC\text{máx}$ absoluta não mude com o protocolo de treinamento, após as sessões de treinamento aeróbio, verificou-se uma tendência de aumento no GI, o que indica incremento da capacidade contrátil cardíaca. Ao contrário, no GC verificou-se diminuição da $FC\text{máx}$,

provavelmente pela menor capacidade de gerar contratilidade no pico do esforço, condição essa observada pelo sedentarismo.

Outro aumento significativo após o treinamento também foi observado no $LV_2(VO_2)$ do GI, um indicador de melhora da capacidade cardiorrespiratória, pois a eficiência metabólica, neste ponto é maior. Este aumento tem importantes implicações funcionais, o que quer dizer que o aumento no LV_2 , sem que haja acúmulo progressivo de ácido láctico no sangue, condiciona o indivíduo a realizar atividades energéticas de maior intensidade por períodos de tempo mais prolongados.

8.4. Correlações entre parâmetros cardiorrespiratórios e melhora da sintomatologia depressiva

Ao avaliarmos as correlações entre as variáveis relacionadas à aptidão cardiorrespiratória, verificamos que no GI o aumento do delta $LV_2(VO_2)$ está associado a uma redução do delta no inventário de Beck, ou seja, quanto maior a capacidade de um indivíduo tolerar exercício de intensidade submáxima, maior a melhora nos sintomas de depressão.

Um LV_2 elevado, ou seja, uma fração elevada do $VO_{2máx}$ sem que haja acúmulo progressivo de ácido láctico no sangue tem importantes implicações funcionais. Basicamente, o indivíduo está melhor preparado para realizar atividades energéticas de maior intensidade por períodos de tempo mais prolongados, sem entrar em acidose metabólica precoce (Silva, 1998)

Esse é uma informação importante, pois o LV_2 elevado demonstra que o paciente consegue tolerar exercícios de longa duração, que induz efeitos neurotróficos e neuroprotetores (Schmolesky et al., 2013).

8.5. Predição de Resposta

Quanto aos preditores de resposta, observamos uma interação entre o delta IMC inicial e a redução dos sintomas de depressão, ou seja, os pacientes do GI que tinham um menor IMC no início do estudo foram os que apresentaram uma melhora mais expressiva. A literatura aponta que, a perda de peso durante o tratamento está associada a melhora dos sintomas de depressão, resultante de uma melhora de qualidade de vida, autoestima e vitalidade (Lasikiewicz et al., 2013), uma vez que, um dos possíveis efeitos colaterais da medicação antidepressiva pode ser o sobrepeso corporal.

8.6. Protocolo de treino aeróbio utilizado

No protocolo de treinamento sugerido, optamos por utilizar exercício aeróbio em esteira rolante, visto que a maioria dos ensaios clínicos sobre o tema, fornecem evidências do maior impacto do exercício aeróbio na redução dos sintomas de depressão (Babyak et al., 2000; Blumenthal et al., 2007; Zarshenas et al., 2013). Também intercalamos as sessões de treino entre contínuo e intermitente, pois além de obter-se um maior débito cardíaco, aumenta a capacidade de suportar por mais tempo trabalhos no limite do metabolismo aeróbio e ainda evita a fadiga precoce dos indivíduos sedentários (Weng et al., 2013). Os treinos foram prescritos em alta intensidade, pois segundo Blumenthal e colaboradores (2012), para produzir respostas neurobiológicas em depressão (redução de 47% da medida basal dos sintomas de depressão), o exercício deve ser realizado com alto gasto energético durante um período de 12 semanas. Outro recente estudo, corrobora a prescrição de treino utilizada afirmando o que treinamento intervalado de alta intensidade (períodos curtos, próximo ao desempenho máximo alternando com períodos longos em intensidade mais baixa) provoca mais benefícios do que programas de exercícios contínuos tradicionais em parâmetros cardiovasculares, metabólicos e musculares (Booth et al., 2012). Além disso, a alta intensidade do treinamento em nosso protocolo foi estratégico, pois como o tempo de treino é considerado curto (4 semanas), já que a literatura aponta que a duração de um programa de treino eficaz deve ser em média de 9,3 semanas (Perraton et al., 2009; Stanton et al.,

2014), a intensidade deveria ser mais alta para obtermos maiores adaptações aeróbicas e impactarmos positivamente o sistema cardiovascular dos pacientes. Apesar de alguns estudos descreverem que programa de treinamento entre 4 e 12 semanas são eficazes na redução dos sintomas depressivos (Stanton et al., 2014), não verificamos melhora significativa nos sintomas de depressão com o protocolo de 4 semanas. Quanto à frequência, a mais comumente relatada pela literatura é de 3 vezes por semana (Stanton et al., 2014). Além disso, o estudo de Stanton e colaboradores (2014), apontou que 3 sessões de exercício por semana, de 30-45 minutos foram suficientes para reduzir os sintomas de depressão e ainda, 90 minutos por semana foi suficiente para reduzir o risco de recaídas. Neste sentido, optamos em realizar 4 sessões semanais de 40 min. O programa de treino utilizado neste trabalho, está de acordo com as condições necessárias para o desenvolvimento e manutenção do desempenho cardiorrespiratório em adultos, que são: (i) frequência do exercício de três a cinco dias por semana; (ii) duração entre 20 e 60 minutos de exercício aeróbio contínuo ou intermitente e (iii) intensidade de treinamento entre 60 a 90% da reserva de FC ou de 50 a 85% de VO_{2max} (Garber et al., 2011).

8.7. Outros achados

Como era de se esperar, houve uma proporção maior de mulheres na pesquisa, prevalência esta, observada na população geral com TDM (Bromet et al., 2011).

Contrariando os levantamentos da literatura que afirma que 50% dos pacientes com TDM são fumantes (Janes et al., 2015), em nossa amostra, apenas 15% dos pacientes eram fumantes no momento dos testes. Outro dado que merece atenção é que a maioria dos participantes do protocolo haviam ingressado e/ou finalizado o ensino superior (55%), o que nos faz supor que o nível de escolaridade pode estar relacionado com a adesão em programas de tratamento como esse. Esta é uma ideia conflitante na literatura, pois alguns estudos relatam a não existência dessa correlação, enquanto a maioria acredita que o baixo nível de escolaridade diminua a capacidade de discernimento e de crítica do indivíduo. Adicionalmente, acredita-se que o conhecimento por parte dos pacientes das consequências imediatas e tardias da doença, seja um fator

importante para estimular a adesão ao tratamento (Weingarten, 1988).

8.8. Aspectos Clínicos

É importante destacar que esta modalidade terapêutica está acessível, tem poucos efeitos adversos, tem um custo reduzido e pode ser mantida por um longo período de tempo permitindo obter benefícios não só psicológicos, mas também físicos, como melhora dos padrões de sono, aumento da força muscular, melhor controle da hipertensão, hipercortisolemia e diabetes, condições estas que frequentemente estão presentes em pacientes com depressão.

Alguns autores relataram que a baixa participação dos pacientes deprimidos em programas que incluem exercício físico tem sido considerada como um fator limitante para a efetividade desses programas (Singh, 2005; Dishiman, 2006). Contudo, outros autores demonstraram que as taxas de adesão aos programas de treinamento físico não são inferiores aos dos tratamentos convencionais, variando de 60-80%. Além disso, considerando a falta de energia e a tendência a inatividade que frequentemente dominam o quadro depressivo, a adesão dos pacientes a uma terapêutica que implica contrariar uma tendência intensificada pela própria patologia, torna-se um fator motivacional importante para o sucesso do tratamento. Neste sentido, ressaltamos o papel do prescritor que deverá encorajar o paciente, fornecendo toda a informação necessária, prestando apoio, motivando o paciente e discutindo abertamente as potenciais barreiras, sempre que o exercício possa ser recomendado.

O exercício pode preencher o intervalo de tempo de 3 a 4 semanas que o antidepressivo requer para apresentar efeitos terapêuticos (Jorge Mota-Pereira et al., 2011). Os sintomas de depressão, no entanto, não respondem às drogas antidepressivas até que tenham sido administrados por 10 a 20 dias, o que também sugere que é necessário um período semelhante de exercício para adaptações na regulação neural. Assim, podem ser necessários cerca de 4 semanas ou mais de exercício aeróbico para observar mudanças no estado de humor e depressão.

Nessa pesquisa o tempo de treinamento pode ter sido curto para observarmos resultados mais robustos na sintomatologia do TDM, mas de qualquer forma, o exercício

físico deve ser integrado ao tratamento farmacológico em pacientes deprimidos, pois eleva a autoestima, estimula a socialização, auxilia no reequilíbrio emocional, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Deslandes et al., 2010; Silveira et al., 2013).

Diante disso, são necessários mais estudos, cuidadosamente conduzidos, antes de se recomendar o exercício como prática clínica. Apesar de encontrarmos na literatura uma ampla base de evidências acerca da contribuição do exercício na redução dos sintomas depressivos, pouco se sabe de sua eficácia clínica, devido às falhas metodológicas encontradas, principalmente no que diz respeito a protocolos de treinamento, qual tipo de exercício (aeróbico, anaeróbico ou treinamento concorrente), volumes e intensidades a serem aplicados nos pacientes. Os possíveis vieses e, sobretudo a falta de comprovações da eficácia dos treinamentos físicos a longo prazo nos sintomas de depressão, fazem com que, até o presente momento, ainda não tenhamos comprovações definitivas acerca da efetividade do exercício no tratamento de pacientes com depressão.

8.9. Limitações

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. Primeiro, o pequeno tamanho da amostra e o curto prazo de seguimento da pesquisa.

Outro ponto importante é que não avaliamos a HAM-D-17 semanalmente, dado relevante para verificar se um dos grupos responderia em um tempo menor. Também não verificamos o número de episódios anteriores.

Um aspecto a ser mencionado, refere-se às dificuldades dos pacientes em manter-se em treinos físicos intensos como o proposto, seja pela própria condição da doença e/ou dificuldades de logística, como as grandes distâncias entre os domicílios e o centro de treinamento.

Entretanto, este estudo apresentou uma contribuição importante para as linhas de pesquisa que investigam os efeitos do exercício em transtornos psiquiátricos, principalmente quanto ao desenho do estudo e rigorosa metodologia aplicada.

8.10. Perspectivas

Nossos achados enfatizam a importância do exercício físico como tratamento associado em TDM. Mesmo que realizado em curto prazo, verificamos uma melhora significativa na aptidão cardiorrespiratória do grupo que participou do treinamento aeróbio, o que contribui para a melhora das manifestações somáticas e qualidade de vida desses pacientes. A partir desse estudo, abriu-se uma linha de pesquisa em exercício físico e doenças psiquiátricas no instituto, com a criação do Centro de Treinamento Físico (*IPq em Forma*). Nossa pesquisa terá continuidade com a avaliação de possíveis biomarcadores periféricos potencialmente regulados pelo exercício físico e esses resultados contribuirão para a compreensão da fisiopatologia do TDM, fornecendo indícios para o diagnóstico, prognóstico, ou predição de resposta ao tratamento.

9. CONCLUSÕES

- (1) As alterações observadas nos pacientes, não foram significativas para uma associação entre o programa regular de exercício físico e a melhora dos escores de depressão. Ou seja, com o protocolo proposto, não foi possível apontar a influência do exercício na melhora dos sintomas depressivos, na melhora clínica global e nos sintomas depressivos específicos.
- (2) Apesar do curto tempo de treinamento, foi verificada uma melhora da aptidão cardiorrespiratória dos pacientes, que associado à medicação antidepressiva, realizaram um programa de treinamento aeróbio de curto prazo.
- (3) A falta de comprovações da eficácia dos treinamentos físicos a longo prazo nos sintomas de depressão, fazem com que, até o presente momento, ainda não tenhamos comprovações definitivas acerca da efetividade do exercício no tratamento de pacientes com depressão. É importante que novos protocolos de intervenção sejam testados para efetivar o exercício físico como tratamento associado à farmacoterapia em depressão.

10. ANEXOS

10.1 PRÉ- TRIAGEM

Você tem disponibilidade em comparecer ao HC conforme a necessidade do projeto de pesquisa? Se sim, prossiga com o questionário:

“Nos últimos 15 dias...”

	PERGUNTAS	INDICADOR BUSCADO	S / N
1.	Tem percebido alguma alteração de humor?	Humor deprimido (tristeza, sentimento de vazio e desânimo) a maior parte do dia, quase todos os dias.	
2.	Como está sua disposição e prazer para realizar suas atividades?	Anedonia (perda de interesse/prazer por atividades)	
SE A RESPOSTA PARA AO MENOS 1 DOS ITENS (1) E (2) FOR POSITIVA, PROSSIGA:			
3.	Como está o seu apetite?	Diminuição/aumento do apetite quase todos os dias	
4.	Como está seu sono?	Insônia/ excesso de sono quase todos os dias	
5.	As pessoas do seu convívio comentaram que você têm estado mais agitado ou mais lentificado?	agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (<u>observáveis por outros</u> , não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)	
6.	Como está sua energia e disposição?	Fadiga/perda de energia quase todos os dias	
7.	Você tem se sentido mais autocrítico, sentindo que fez coisas erradas ou que decepcionou outras pessoas?	Sentimento de inutilidade/culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante) quase todos os dias (não meramente auto recriminação ou culpa por estar doente)	
8.	Como está sua concentração? Está difícil tomar decisões?	Capacidade diminuída de pensar ou de se concentrar; indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou feita por outros)	
9.	Teve algum pensamento de morte ou de que seria melhor estar morto? Tem pensado ou planejado se matar?	Pensamentos recorrentes de morte (não medo de morrer); ideação suicida recorrente <u>sem plano específico</u> .	
10.	Você tem o diagnóstico de transtorno bipolar, transtorno de pânico, TOC ou faz tratamento para uso de álcool ou alguma outra droga?	Doenças psiquiátricas que são critérios de exclusão para a pesquisa	
11.	Tem alguma dessas doenças (hipertensão, diabetes ou hipotireoidismo) que esteja sem tratamento?	Doenças clínicas que são critérios de exclusão para a pesquisa	

provado para triagem:

- Idade entre 18 e 60 anos.
- Se o paciente respondeu 5 ou + resposta SIM nos itens de 1 a 9 (sendo pelo menos uma delas os itens 1 ou 2) E respondeu NÃO ao itens 10 e 11.

10.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: ()

II- DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO ADJUNTIVO A FARMACOTERAPIA NA DEPRESSÃO MAIOR E ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES**

2. PESQUISADORES : Cristiana Carvalho Siqueira, Rodrigo Machado-Vieira
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Prof. Dr. Wagner F. Gattaz.
 Instituto de Psiquiatria- FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO ☐ RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : A duração prevista deste projeto é de dois anos e meio .

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1– Desenho do estudo e objetivo(s):

Você está sendo convidado a participar deste projeto por apresentar o diagnóstico de depressão, quadro psiquiátrico definido por períodos de humor deprimido ou a perda de interesse ou prazer em atividades de vida diária. A proposta da pesquisa é implementar o treinamento físico ao tratamento medicamentoso que você vem utilizando e compreender como, e quais os efeitos do exercício físico na melhora dos sintomas de depressão. Neste projeto avaliaremos amostras de sangue e resultados de entrevistas. Fique a vontade para perguntar o que achar necessário, sua participação é totalmente voluntária. Este estudo dura 4 semanas e neste período você continuará o tratamento padrão na enfermaria, indicado pelo seu médico. Esta pesquisa pode trazer novos conhecimentos que ajudarão outras pessoas com esta doença no futuro.

2– Procedimentos: Caso você concorde em participar deste estudo, responderá a uma série de perguntas sobre os seus sintomas atuais de depressão, no primeiro e último dia da pesquisa. Também será realizado um teste em esteira elétrica para avaliar sua capacidade funcional e determinar o treinamento físico a que será submetido. Ainda, serão coletadas amostras de sangue no início e final do estudo para avaliar substâncias presentes no sangue que estão diretamente envolvidas na proteção do cérebro contra efeitos negativos gerados pela doença; este material poderá ser congelado para eventuais análises em projetos futuros.

3-4- Relação dos procedimentos rotineiros e descrição dos desconfortos e riscos esperados: Algumas tarefas e procedimentos a serem realizados envolvem alguns desconforto e possíveis inconveniências.

Ergoespirometria: Será realizado um teste de esforço em esteira rolante sendo que a velocidade será determinada por você, de acordo com uma escala que aponta sua própria percepção de esforço. Este teste será feito no início e ao final da pesquisa.

Coleta de sangue: podem ocorrer manchas no local onde o sangue foi tirado. Todos os participantes são orientados sobre este risco e cuidados necessários caso ocorra. Além disso, raramente o local de onde a amostra foi retirada pode inflamar e necessitar cuidados locais (limpeza e pomada por alguns dias).

Entrevistas: Não há riscos em responder as entrevistas. Entretanto, pode existir o inconveniente de que estas entrevistas durem até uma hora.

5 – Benefícios para o participante: Você poderá ser beneficiado diretamente neste estudo por ter a possibilidade de melhorar os seus sintomas de depressão pela implementação do treinamento físico ao tratamento medicamentoso já utilizado. Os benefícios para a sociedade incluem a possibilidade de descoberta de nova uma opção ao tratamento de depressão, eficaz e de baixo custo.

6 – Alternativas para participação: A sua participação é voluntária e você pode receber atendimento neste mesmo hospital ou na rede de saúde na comunidade.

7- Sigilo e confidencialidade: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Todas as informações obtidas neste estudo serão mantidas em local seguro; todas as amostras de sangue serão identificadas apenas com código, sendo que somente os pesquisadores terão acesso a estas informações.

8- Uso do material: Caso qualquer material ou exame vier a ser utilizado para publicação ou atividades didáticas, não haverá nenhuma identificação por nome.

9 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador que me orientou sobre este consentimento foi o Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz que pode ser encontrado no endereço: Rua Ovídio Pires de Campos 785, terceiro andar, Telefone: 26618010. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

10 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

11 – Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

12 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: Eficácia Terapêutica Do Exercício Físico Adjuntivo a Farmacoterapia na Depressão Maior e Associação com Biomarcadores.

Eu discuti com o Dr Wagner Farid Gattaz sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento

a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

10.3 M.I.N.I. MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW - DSM IV

NOME DO(A) ENTREVISTADO(A) : _____

PROTOCOLO NÚMERO: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

HORA DO INÍCIO DA ENTREVISTA: _____

NOME DO (A) ENTREVISTADOR(A): _____

HORA DO FIM DA ENTREVISTA: _____

DATA DA ENTREVISTA: ____/____/____

DURAÇÃO TOTAL DA ENTREVISTA: _____

MÓDULOS	PERÍODOS EXPLORADOS	CUMPRE OS CRITÉRIOS
A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 últimas semanas + vida inteira)	☐
A.' EDM com características melancólicas	Atual (2 últimas <i>opcional</i> semanas)	☐
B. DISTIMIA	Atual (2 últimos anos)	☐
C. RISCO DE SUICÍDIO	Atual + vida inteira	☐
D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO	Atual (12 últimos meses)	☐
E. TRANSTORNO DE PÂNICO	Vida inteira + atual (último mês)	☐
F. AGORAFOBIA	Atual	☐
G. FOBIA SOCIAL	Atual (último mês)	☐
H. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO	Atual (último mês)	☐
I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (último <i>opcional</i> mês)	☐
J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL	Atual (12 últimos meses)	☐
K. DEPENDÊNCIA/ABUSO DE SUBSTÂNCIA(S) (Não alcoólicas)	Atual (12 últimos meses)	☐
L. SÍNDROME PSICÓTICA	Vida inteira + Atual	☐
M. ANOREXIA NERVOSA	Atual (3 últimos meses)	☐
N. BULÍMIA NERVOSA	Atual (3 últimos meses)	☐
O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (6 últimos meses)	☐
P. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL	Vida Inteira <i>opcional</i>	☐

INSTRUÇÕES GERAIS

O M.I.N.I. (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica estruturada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), explorando de modo padronizado os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O M.I.N.I. pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

Entrevista:

Com o objetivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas

perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas "sim" ou "não".

Apresentação:

O MINI está dividido em módulos identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto do que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado. No final de cada módulo, um ou vários quadros diagnósticos permite(m) ao clínico indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

Convenções:

As frases escritas em "letras minúsculas" devem ser lidas "palavra por palavra" para o(a) entrevistado(a) de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos. As frases escritas em "MAIÚSCULAS" não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São

instruções às quais o clínico deve-se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em "negrito" indicam o período de tempo a explorar. O clínico deve lê-las tantas vezes quanto necessário, ao longo da exploração dos sintomas e só levar em conta aqueles presentes ao longo desse período.

As frases escritas entre (parêntesis) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o clínico deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

As respostas com uma seta sobreposta (→) indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O clínico deve ir diretamente para o fim do módulo, cotar "NÃO" no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

Instruções de cotação :

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja "SIM" ou "NÃO". O clínico deve-se assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (em particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas "e / ou").

Não levar em conta os sintomas imputáveis a uma doença física, ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool.

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM?		→ NÃO	SIM	
A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, ou o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (variação de + 5% ao longo do mês, isto é, + 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg)	NÃO	SIM	3

COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO

B	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
C	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
D	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
E	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
F	Teve dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
G	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9

A4 **HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ?** (ou 4 se A1 OU A2="NÃO")

NÃO	SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL	

➔: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

A5 a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos	➔ NÃO	SIM	10
B	SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]? Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM	11

A5b **É COTADA SIM?**

NÃO	SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO	

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = SIM), EXPLORAR O SEGUINTE:

A2 **E COTADA SIM?**

NÃO SIM

A6	Durante este último período de depressão, quando se sentiu pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o(a) alegravam?	NÃO	SIM	12
B	SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de se sentir melhor, mesmo temporariamente?	NÃO	SIM	13
	A6a OU A6b SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	
A7	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:			
A	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?	NÃO	SIM	14
B	Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior de manhã ?	NÃO	SIM	15
C	Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, tendo dificuldade em voltar a dormir, quase todos os dias?	NÃO	SIM	16
D	A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?	NÃO	SIM	17
E	A3a É COTADA Si M (ALTERAÇÕES DO APETITE/DO PESO)?	NÃO	SIM	18
F	Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?	NÃO	SIM	19

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7?

NÃO	SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólica ATUAL	

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

B DISTIMIA

Não explorar este módulo se o (a) entrevistado (a) apresenta um Episódio Depressivo Maior Atua!

B1	Durante os últimos dois anos, sentiu-se triste, desanimado (a), deprimido (a), a maior parte do tempo?	→ NÃO	SIM
B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante mais de dois meses?	NÃO	→ SIM
B3	Desde que se sente deprimido (a) a maior parte do tempo:		
A	O seu apetite mudou de forma significativa?	NÃO	SIM

b	Tem problemas de sono ou dorme demais?	NÃO	SIM
c	Sente-se cansado ou sem energia?	NÃO	SIM
d	Perdeu a autoconfiança?	NÃO	SIM
E	Tem dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões?	NÃO	SIM
f	Sente-se sem esperança?	NÃO	SIM

HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM B3?

→
NÃO SIM

B4 Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam B4 de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes?

→
NÃO SIM

B4 É COTADA SIM?

NÃO SIM

C RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:

C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a)?	NÃO	SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a)?	NÃO	SIM	2
C3	Pensou em suicidar-se?	NÃO	SIM	3
C4	Pensou numa maneira de se suicidar?	NÃO	SIM	4
C5	Tentou o suicídio?	NÃO	SIM	5

Ao longo da sua vida:

C6	Já fez alguma tentativa de suicídio?	NÃO	SIM	6
----	---	-----	-----	---

HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE C1 A C6?

SE SIM, ESPECIFICAR O NÍVEL DO RISCO DE SUICÍDIO:

C1 ou C2 ou C6 = SIM: LEVE

C3 ou (C2 + C6) = SIM: MODERADO

C4 ou C5 OU (C3 + C6) = SIM: ELEVADO

NÃO	SIM
RISCO DE SUICÍDIO ATUAL	
LEVE	☐
MODERADO	☐
ELEVADO	☐

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

D EPISÓDIO (Hipo) MANÍACO

D1 a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico (a) ou cheio (a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual? NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.	NÃO	SIM
	SE O(A) ENTREVISTADO (A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO" OU "CHEIO DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: "Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo (a), excitado (a), extremamente motivado (a) ou criativo (a) ou extremamente impulsivo (a)".	NÃO	SIM
b	Se "SIM" Sente-se, neste momento, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?	NÃO	SIM
D2 a	Alguma vez teve um período em que estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família? NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.	NÃO	SIM
b	Se "SIM" Sente-se, excessivamente irritável neste momento?	NÃO	SIM

D1a OU D2a **SÃO COTADAS "SIM"?**

→
NÃO **SIM**

D3 **SE D1b ou D2b = "SIM": EXPLORAR APENAS O EPISÓDIO AT UAL**
SE D1b e D2b = "NÃO": EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE

Quando se sentiu mais eufórico (a), cheio (a) de energia / mais irritável:

a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (sentia-se repousado (a) com apenas poucas horas de sono)?	NÃO	SIM
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo (a)?	NÃO	SIM
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los?	NÃO	SIM
E	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando?	NÃO	SIM
f	Estava tão ativo (a) e agitado (a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa?	NÃO	SIM
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...)?	NÃO	SIM

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3

ou 4 SE Dia = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) ou DI b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL)?

→
NÃO **SIM**

- D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana e lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou você foi hospitalizado (a) por causa desses problemas? NÃO SIM
COTAR SIM, SE SIM NUNCA OU NO OUTRO

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

D4 E COTADA "NÃO"?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
EPISÓDIO HIPOMANÍACO	
Atual	☐
Passado	☐

D4 E COTADA "SIM"?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	☐
Passado	☐

E . TRANSTORNO DE PÂNICO

- E1 Alguma vez teve crises ou ataques repetidos durante os quais se sentiu subitamente muito ansioso (a), muito desconfortável ou assustado (a), mesmo em situações em que a maioria das pessoas não se sentiria assim? Estas crises de ansiedade atingiam sua intensidade máxima em menos de 10 minutos? NÃO SIM 1
SÓ COTAR SIM SE RESPOSTA SIM ÀS DUAS QUESTÕES.

SE E1 = "NÃO", COTAR "NÃO" EM E5 E PASSAR A F1.

- E2 Algumas dessas crises de ansiedade, mesmo há muito tempo, foram imprevisíveis ou ocorreram sem que nada as provocasse/sem motivo? NÃO SIM 2

SE E2 = "NÃO", COTAR "NÃO" EM E5 E PASSAR A F1.

- E3 Após uma ou várias dessas crises, já houve um período de pelo menos um mês durante o qual teve medo de ter outras crises ou estava preocupado (a) com as suas possíveis consequências? NÃO SIM 3

SE E3 = "NÃO", COTAR "NÃO" EM E5 E PASSAR A F1.

- E4 Durante a crise em que se sentiu pior:
a	Tinha palpitações ou o seu coração batia muito rápido?	NÃO	SIM	4
b	Transpirava ou tinha as mãos úmidas?	NÃO	SIM	5
c	Tinha tremores ou contrações musculares?	NÃO	SIM	6
d	Tinha dificuldade em respirar ou sentia-se abafado (a)?	NÃO	SIM	7
e	Tinha a impressão de sufocar ou de ter um nó na garganta?	NÃO	SIM	8
f	Sentia dor ou desconforto no peito?	NÃO	SIM	9

g	Tinha náuseas, desconforto no estômago ou diarreia repentina?	NÃO	SIM	10
h	Sentia-se tonto (a), com vertigens ou ao ponto de desmaiar?	NÃO	SIM	11
i	Tinha a impressão que as coisas à sua volta eram estranhas ou irreais ou sentia-se como que desligado (a) do todo ou de uma parte do seu corpo?	NÃO	SIM	12
j	Tinha medo de enlouquecer ou de perder o controle?	NÃO	SIM	13
k	k Tinha medo de morrer?	NÃO	SIM	14
l	Tinha dormências ou formigamentos?	NÃO	SIM	15
m	Tinha ondas de frio ou de calor?	NÃO	SIM	16

E5 **HÁ PELO MENOS 4 RESPOSTAS "SIM" EM E4?**

SE E5 = "NÃO", PASSAR a E7.

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE PÂNICO VIDA INTEIRA	

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

E6 **Durante o último mês, teve pelo menos 2 dessas crises de ansiedade, e sentia um medo constante de ter outra crise?**

SE E6 = "SIM", PASSAR A F1.

NÃO	SIM	17
TRANSTORNO DE PÂNICO ATUAL		

E7 **HÁ 1, 2 OU 3 "SIM" EM E4?**

NÃO	SIM	18
ATAQUES POBRES EM SINTOMAS VIDA INTEIRA		

F. AGORAFOBIA

F1	Sente-se particularmente ansioso ou desconfortável em lugares ou em situações das quais é difícil ou embaraçoso escapar ou, ainda, em que é difícil ter ajuda como estar numa multidão, esperando numa fila, longe de casa ou sozinho (a) em casa, sobre uma ponte, dentro de um ônibus, de um carro ou de um avião?	NÃO	SIM	19
----	---	------------	------------	----

SE F1 = "NÃO", COTAR "NÃO" EM F2.

F2 **Tem tanto medo dessas situações que na prática, evita-as, sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ou procura estar acompanhado (a) ao ter que enfrentá-las?**

NÃO	SIM	20
AGORAFOBIA ATUAL		

F2 (Agorafobia atual) É COTADA "NÃO"
e

E6 (Transtorno de Pânico atual) É COTADA "SIM"?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DO PÂNICO sem Agorafobia ATUAL	

F2 (Agorafobia atual) É COTADA "SIM"
e
E6 (Transtorno de Pânico atual) É COTADA "SIM"?

NÃO SIM

TRANSTORNO
DO PÂNICO
com Agorafobia
ATUAL

F2 (Agorafobia atual) É COTADA "SIM"
e
E5 (Transtorno de Pânico Vida Inteira) É COTADA "NÃO"?

NÃO SIM

AGORAFOBIA
sem história de
Transtorno de
Pânico ATUAL

➔: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

G. FOBIA SOCIAL

G1	Durante o último mês, teve medo ou sentiu-se incomodado por estar no centro das atenções, teve medo de ser humilhado (a) em algumas situações sociais; por exemplo, quando devia falar diante de um grupo de pessoas, ou comer com outras ou em locais públicos, ou escrever quando alguém estava olhando?	➔ NÃO	SIM	1
G2	Acha que esse medo é excessivo ou injustificado?	➔ NÃO	SIM	2
G3	Tem tanto medo dessas situações sociais que, na prática, as evita ou sente um intenso mal-estar quando as enfrenta?	➔ NÃO	SIM	3
G4	Esse medo causa-lhe um sofrimento importante ou perturba de forma significativa seu trabalho ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	4
G4 É COTADA "SIM"?		NÃO	SIM	
		FOBIA SOCIAL ATUAL		

H. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

H1	<p>Durante o último mês, teve, com frequência, pensamentos ou impulsos ou imagens desagradáveis, inapropriados ou angustiantes que voltavam repetidamente à sua mente, mesmo não querendo, por exemplo, a ideia de que estava sujo (a) ou que tinha micróbios ou medo de contaminar os outros ou de agredir alguém mesmo contra a sua vontade ou de agir impulsivamente ou medo ou superstição de ser responsável por coisas ruins ou ainda de ser invadida por ideias/ imagens sexuais ou religiosas repetitivas, dúvidas incontroláveis ou uma necessidade de colecionar ou ordenar as coisas?</p> <p>(NÃO LEVAR EM CONSIDERAÇÃO PREOCUPAÇÕES EXCESSIVAS COM PROBLEMAS DA VIDA COTIDIANA, NEM AS OBSESSÕES LIGADAS À PERTURBAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR, DESVIOS SEXUAIS, JOGO PATOLÓGICO, ABUSO DE DROGAS OU ÁLCOOL, PORQUE O (A) ENTREVISTADO (A) PODE TER PRAZER COM ESSAS EXPERIÊNCIAS E DESEJAR RESISTIR A ELAS APENAS POR SUAS CONSEQUÊNCIAS NEGATIVAS).</p>	→ NÃO	SIM	1
----	---	----------	-----	---

SE H1 = "NÃO", PASSAR A H4.

H2	Tentou, mas não conseguiu resistir a algumas dessas idéias, ignorá-las ou livrar-se delas?	NÃO	SIM	2
----	--	-----	-----	---

SE H2 = "NÃO", PASSAR A H4.

H3	Acha que essas idéias são produto de seus próprios pensamentos e que não lhe são impostas do exterior?	NÃO	SIM	3
----	--	-----	-----	---

H4	Durante o último mês, teve, com frequência, a necessidade de fazer certas coisas sem parar, sem poder impedir-se de fazê-las, como lavar as mãos muitas vezes, contar ou verificar as coisas sem parar, arrumá-las, colecioná-las ou fazer rituais religiosos?	NÃO	SIM	4
----	---	-----	-----	---

H3 OU H4 SÃO COTADAS "SIM"?

→
NÃO SIM

H5	Pensa que essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos são irracionais, absurdos (as) ou exagerados (as)?	→ NÃO	SIM	5
----	---	----------	-----	---

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

H6	Essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos perturbam de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas, suas relações sociais ou tomam mais de uma hora por dia do seu tempo?	NÃO	SIM	6
----	--	-----	-----	---

H6 É COTADA "SIM"?

NÃO	SIM
TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO ATUAL	

I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (opcional).

I1	Alguma vez viveu ou foi testemunha ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual morreram pessoas ou você mesmo e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física?	→ NÃO	SIM	1				
(EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS: ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ATENTADO, SEQUESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, MORTE SÚBITA NO MEIO EM QUE VIVE, GUERRA, CATÁSTROFE NATURAL)...								
I2	Durante o último mês, pensou frequentemente nesse acontecimento de forma penosa ou sonhou com ele ou frequentemente teve a impressão de revivê-lo?	→ NÃO	SIM	2				
I3	Durante o último mês:							
a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo (a) lembrar-se dele?	NÃO	SIM	3				
b	Teve dificuldades em lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO	SIM	4				
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO	SIM	5				
d	Sentiu-se desligado (a) de tudo ou teve a impressão de se ter tornado um (a) estranho (a) em relação aos outros?	NÃO	SIM	6				
e	Teve dificuldade em sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO	SIM	7				
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, de que já não encararia o futuro da mesma maneira?	NÃO	SIM	8				
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM I3?		→ NÃO	SIM					
I4	Durante o último mês:							
a	Teve dificuldade para dormir?	NÃO	SIM	9				
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO	SIM	10				
c	Teve dificuldades em concentrar-se?	NÃO	SIM	11				
d	Estava nervoso (a), constantemente alerta?	NÃO	SIM	12				
e	Ficava sobressaltado (a) por quase nada?	NÃO	SIM	13				
HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM I4		→ NÃO	SIM					
I5	Durante o último mês, esses problemas perturbaram de significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	14				
NÃO SIM 15 É COTADA SIM?		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2">TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL	
NÃO	SIM							
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL								
→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.								

J1	Nos últimos 12 meses, por mais de três vezes você bebeu, em menos de três horas, mais do que cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, conhaque, vodka, whisky...)?	→ NÃO	SIM	1
----	--	----------	-----	---

J2 Durante os últimos 12 meses:

a Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito? NÃO SIM 2

b Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a)?
Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? NÃO SIM 3

COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO.

c Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia? NÃO SIM 4

d Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber? NÃO SIM 5

e Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool? NÃO SIM 6

f Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da bebida? NÃO SIM 7

g Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos? NÃO SIM 8

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J2?

NÃO	SIM
DEPENDÊNCIA DE ALCOOL ATUAL	

O (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UMA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL?

→
NÃO SIM

J3 Durante os últimos 12 meses:

a Ficou embriagado ou de "ressaca" várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? NÃO SIM 9

COTAR "SIM" SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS

b Alguma vez esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ? NÃO SIM 10

c Teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido? NÃO SIM 11

d Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM 12

HA PELO MENOS 1 RESPOSTA "SIM" EM J3 ?

NÃO	SIM
-----	-----

ABUSO DE ÁLCOOL ATUAL

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

K. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE SUBSTÂNCIAS (NÃO ALCÓOLICAS)

K1	Agora, vou lhe mostrar / ler (mostrar a lista das substâncias / ler a lista abaixo) uma lista de drogas e de medicamentos e gostaria que me dissesse se, durante os últimos 12 meses, usou várias vezes uma destas substâncias para se sentir melhor, para mudar o seu estado de humor ou para ficar "de cabeça feita / chapado"?	→ NÃO	SIM
----	---	----------	-----

ENVOLVER COM UM CÍRCULO CADA SUBTÂNCIA CONSUMIDA

Estimulantes: anfetaminas, "speed", ritalina, pílulas anorexígenas.

Cocaína: cocaína, "coca", crack, pó, folha de coca.

Opiáceos: heroína, morfina, ópio, metadona, codeína, meperidina.

Aíucinogêneos: L.S.D., "ácido", mescalina, PCP, "pó de anjo", "cogumelos", ecstasy.

Solventes voláteis: "cola", éter.

Canabinóides: cannabis, "erva", maconha, "baseado", haxixe, THC.

Sedativos: Valium, Diazepam, Lexotan, Lorax, Halcion, Frontal, Rohypnol, barbitúricos.

Diversos: Anabolisantes, esteróides, "poppers".

Toma outras substâncias?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) MAIS CONSUMIDA (S): _____

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) A SER (EM) EXPLORADA(S) SEGUNDO OS CRITÉRIOS ABAIXO INDICADOS:

• SE HÁ CONSUMO DE VÁRIAS SUBSTÂNCIAS (AO MESMO TEMPO OU SEQUENCIALMENTE):

CADA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) SEPARADAMENTE ☐

SOMENTE A SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) MAIS CONSUMIDA ☐

• SE HÁ CONSUMO DE UMA SÓ SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS):

SOMENTE UMA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) ☐

K2	Considerando o seu consumo de [SUBSTANCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], durante os últimos 12 meses:			
a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], para obter o mesmo efeito?	NÃO	SIM	1
b	Quando usava menos ou parava de consumir [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração,	NÃO	SIM	2

dificuldade de dormir ou sentir-se agitado (a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)?

Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor?

COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO.

c	Quando começava a usar [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], freqüentemente consumia mais do que pretendia?	NÃO	SIM	3
d	Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA]?	NÃO	SIM	4
e	Nos dias em que usava [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], passava mais de 2 horas tentando conseguir a(s) droga(s), se drogando, ou se recuperando dos efeitos do (a) [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], OU ainda pensando nessas coisas?	NÃO	SIM	5
f	Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da(s) droga(s)?	NÃO	SIM	6
g	Continuou a usar [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] mesmo sabendo que esta(s) lhe causava(m) problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM	7

➔: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM K2 ?
ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S):

NÃO	SIM
DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS ATUAL	

O (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UMA DEPENDÊNCIA DE UMA/ VÁRIAS SUBSTÂNCIA(S) CONSUMIDA(S)?

NÃO ➔ SIM

K3 Durante os últimos 12 meses:

A	Por várias vezes ficou intoxicado ou "de cabeça feita / chapado" com [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas?	NÃO	SIM	8
COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS				
b	Alguma vez esteve sob o efeito de [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM	9
c	Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA]?	NÃO	SIM	10

- d Continuou a usar [SUBSTÂNCIA ou A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) droga(s) lhe causava(m) problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? **NÃO** **SIM** 11

HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM K3 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S):

NÃO	SIM
ABUSO DE SUBSTÂNCIAS ATUAL	

L. SÍNDROME PSICÓTICA

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTE MÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA. SÓ COTAR SIM SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.

AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS "BIZARRAS" E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA..

DELÍRIOS BIZARROS: SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, IMPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.

ALUCINAÇÕES BIZARRAS: VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO (A) ENTREVISTADOS) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.

Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.

- | | | | | | BIZARR
O | |
|-----|---|------------------------|------------|------------|-------------|---|
| L1a | Alguma vez acreditou que alguém o espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal? | NÃO
O | SIM | SIM | | 1 |
| b | SE SIM: Atualmente acredita nisso? | NÃO
O | SIM | SIM | | 2 |
| | | | | | → L6 | |
| L2a | Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s)? | NÃO
O | SIM | SIM | | 3 |
| b | SE SIM: Atualmente acredita nisso? | NÃO
O | SIM | SIM | | 4 |
| | | | | | → L6 | |

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual? Alguma vez acreditou que estava possuído?	NÃO
O	SIM	SIM		5
b	SE SIM: Atualmente acredita nisso	NÃO
O	SIM	SIM		6
					→ L6	
L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que	NÃO
O	SIM	SIM		7

	alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?				
b	SE SIM: Atualmente acredita nisso	NÃO	SIM	SIM	8
				→L6	
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você? COTAR "SIM" APENAS SE O (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA CLARAMENTE IDEIAS DEURANTES HIPOCONDRÍACAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA, DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L1 A L4.	NÃO	SIM	SIM	9
b	SE SIM: Atualmente eles acham suas idéias estranhas?	NÃO	SIM	SIM	10
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes? COTAR "SIM" "BIZARRO" UNICAMENTE SE O (A) ENTREVISTADO (A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes a falar entre elas?	NÃO	SIM	SIM	11
b	SE SIM: Isto lhe aconteceu durante o último mês?	NÃO	SIM	SIM	12
				→L8	
L7a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado? COTAR "SIM" SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES.	NÃO	SIM		13
b	SE SIM: Isto lhe aconteceu durante o último mês?	NÃO	SIM		14
L8b	OBSERVAÇÕES DO CLÍNICO: ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES?	NÃO	SIM		15
L9b	ATUALMENTE o (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO?	NÃO	SIM		16
L10 b	OS SINTOMAS NEGATIVOS TÍPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS (EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROEMINENTES DURANTE A ENTREVISTA?	NÃO	SIM		17
L11	HÁ PELO MENOS: UMA QUESTÃO «b» COTADA "SIM" BIZARRO ou DUAS QUESTÕES «b » COTADAS "SIM" (NÃO BIZARRO)?	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> <p>NÃO SIM</p> <p>SÍNDROME PSICÓTICA ATUAL</p> </div>			

➔: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

<p>L12 DE L1 A L7 HÁ PELO MENOS: UMA QUESTÃO « a » COTADA "SIM" BIZARRO OU DUAS QUESTÕES « a » COTADAS "SIM" (NÃO BIZARRO)? (VERIFICAR SE OS 2 SINTOMAS OCORRERAM AO MESMO TEMPO) OU L11 É COTADA "SIM"?</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>NÃO SIM</p> <p><i>SÍNDROME PSICÓTICA VIDA INTEIRA</i></p> </div>
<p>L13 SE L12 É COTADA "SIM" E SE HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE L1 A L7:</p> <p>a</p> <p>O (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4) OU PASSADO (A5b) OU UM EPISÓDIO MANÍACO ATUAL OU PASSADO (D4)?</p>	<p>➔</p> <p>NÃO SIM</p>
<p>b SE L13a É COTADA "SIM": Você me disse, há pouco, que teve um (vários) período(s) em que se. sentiu deprimido (a) / eufórico (a) / particularmente irritável. Ao longo da sua vida, as idéias ou experiências das quais acabamos de falar, como (CITAR OS SINTOMAS COTADOS "SIM" DE L1 À L7) ocorreram somente durante esse(s) período(s) em que se sentia deprimido (a) / eufórico (a) / irritável?</p>	<p>➔</p> <p>NÃO SIM</p>
<p>c SE L13a É COTADA "SIM": ATUALMENTE O (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSÃO MAIOR (A4) OU UM EPISÓDIO MANÍACO (D4) ASSOCIADO A UMA SÍNDROME PSICÓTICA (L11)?</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>NÃO SIM</p> <p><i>TRANSTORNO DO HUMOR com Sintomas Psicóticos ATUAL</i></p> </div>
<p>d L13b OU L13c SÃO COTADAS "SIM"?</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>NÃO SIM</p> <p><i>TRANSTORNO DO HUMOR com Sintomas Psicóticos ATUAL</i></p> </div>

18

M. ANOREXIA NERVOSA

<p>M1</p> <p>a Qual é a sua altura?</p> <p>b Nos últimos 3 meses, qual foi seu peso mais baixo?</p> <p>c O PESO DO (A) ENTREVISTADO (A) É INFERIOR AO LIMITE CRÍTICO INDICADO PARA A SUA ALTURA?</p>	<p>____ ____ ____ cm</p> <p>____ ____ ____ kg</p> <p>➔</p> <p>NÃO SIM</p>	<p>1</p>
---	---	----------

(Ver tabela de CORRESPONDÊNCIA ABAIXO)

TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ALTURA-LIMITE CRÍTICO DE PESO (SEM SAPATOS, SEM ROUPAS).												
ALTURA (cm)		140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
PESO (kg)	Mulheres	37	38	39	41	43	45	47	50	52	54	57
	homens	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	61
(15% DE REDUÇÃO EM RELAÇÃO AO PESO NORMAL)												

Durante os últimos 3 meses:

M2 Recusou-se a engordar, embora pesasse pouco? **NÃO** **SIM** 2

M3 Teve medo de ganhar peso ou de engordar demais? **NÃO** **SIM** 3

→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

M4 a Achou que era ainda muito gordo (a) ou pensou que uma parte do seu corpo era muito gorda? **NÃO** **SIM** 4

b A sua opinião sobre si mesmo (a) ou a sua autoestima foram muito influenciadas pelo seu peso ou por suas formas corporais? **NÃO** **SIM** 5

c Achou que o seu peso era normal ou até excessivo? **NÃO** **SIM** 6

M5 HÁ PELO MENOS 1 SIM "EM M4?" **NÃO** **SIM**

M6 PARA AS MULHERES APENAS:
Nos últimos três meses sua menstruação não veio quando normalmente deveria ter vindo (na ausência de uma gravidez)? **NÃO** **SIM** 7

PARA AS MULHERES: M5 E M6 SÃO COTADAS "SIM"? PARA OS HOMENS: M5 É COTADA "SIM"?

NÃO	SIM
ANOREXIA NERVOSA ATUAL	

N. BULIMIA NERVOSA

N1	Nos últimos 3 meses, teve crises de "comer desconsoladamente" durante as quais ingeriu quantidades enormes de alimentos num espaço de tempo limitado, isto é, em menos de 2 horas?	→ NÃO	SIM	8
N2	Durante os últimos 3 meses, teve crises de "comer descontroladamente" pelo menos duas vezes por semana?	→ NÃO	SIM	9
N3	Durante essas crises de "comer descontroladamente" tem a impressão de não poder parar de comer ou de não poder limitar a quantidade de alimento que come?	→ NÃO	SIM	10
N4	Para evitar engordar depois das crises de "comer descontroladamente", faz coisas como provocar o vômito, dietas rigorosas, praticar exercícios físicos importantes, tomar laxantes, diuréticos ou medicamentos para tirar a fome?	→ NÃO	SIM	11

N5 A opinião sobre si mesmo (a) ou a sua autoestima são muito influenciadas pelo seu peso ou pelas suas formas corporais? **NÃO** **SIM** 12

N6 O (A) ENTREVISTADO (A) APRESENTA UMA ANOREXIA NERVOSA (MÓDULO "M")? **NÃO** **SIM** 13

SE N6 = "NÃO", PASSAR A N8.

N7 Estas crises de "comer descontroladamente" ocorrem sempre que o seu peso é inferior a ____ Kg**? **NÃO** **SIM** 14
* RETOMAR O PESO CRÍTICO DO (A) ENTREVISTADO (A) EM FUNÇÃO DA SUA ALTURA E SEXO. NA TABELA DO MÓDULO "M" (ANOREXIA NERVOSA)

N8 **N5 É COTADA "SIM" E N7 COTADA "NÃO" (OU NÃO COTADA)?**

NÃO **SIM**

*BULIMIA
NERVOSA
ATUAL*

N7 É COTADA "SIM"?

NÃO **SIM**

*ANOREXIA
NERVOSA tipo
Compulsão
Periódica/Purgati
va
ATUAL*

➔: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O1 Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares/amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo? **NÃO** **SIM**

NÃO COTAR SIM SE A ANSIEDADE descrita CORRESPONDE A UM TIPO DE ANSIEDADE JÁ EXPLORADA, COMO MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (transtorno DE PÂNICO), DE ser humilhado EM público (fobia social), de ser contaminado (toc), de ganhar peso (anorexia nervosa)...

b Teve essas preocupações quase todos os dias? **NÃO** **SIM**

O2 Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o (a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer? **NÃO** **SIM**

DE O 3 A O3f COTAR "NÃO" OS SINTOMAS QUE OCORREM APENAS NO QUADRO DOS TRANSTORNOS EXPLORADOS ANTERIORMENTE

O3 Nos últimos seis meses, quando se sentia particularmente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a), freqüentemente:
a Sentia-se agitado (a), tenso (a), com os nervos à flor da pele? **NÃO** **SIM**
b Tinha os músculos tensos? **NÃO** **SIM**

c	Sentia-se cansado (a), fraco (a) ou facilmente exausto (a)?	NÃO	SIM
d	Tinha dificuldade em concentrar-se ou ter esquecimentos / "dar branco"?	NÃO	SIM
e	Ficava particularmente irritável?	NÃO	SIM
f	Tinha problemas de sono (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM O3

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZAD A ATUAL	

P. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional).

- P1 Antes dos 15 anos:**
a	Freqüentemente faltou à escola ou passou a noite fora de casa?	NÃO	SIM
b	Freqüentemente mentiu, passou a perna/ enganou os outros ou roubou?	NÃO	SIM
c	Brutalizou, ameaçou ou intimidou os outros?	NÃO	SIM
d	d Destruiu ou incendiou coisas porque quis?	NÃO	SIM
e	Fez sofrer animais ou pessoas porque quis?	NÃO	SIM
f	Forçou alguém a ter relações sexuais com você?	NÃO	SIM

HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM PI?

→
NÃO **SIM**

<p>→: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE.</p>
--

- P2 NÃO COTAR "SIM" AS RESPOSTAS ABAIXO SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.**

Depois dos 15 anos:

a	Freqüentemente teve comportamentos que os outros achavam irresponsáveis, como não pagar as dívidas, agir impulsivamente ou não querer trabalhar para assegurar o mínimo necessário?	NÃO	SIM
b	Fez coisas ilegais (mesmo que não tenha sido preso), como destruir a propriedade alheia, roubar, vender droga ou cometer um crime?	NÃO	SIM
c	Freqüentemente foi violento fisicamente, inclusive com seu (sua) companheiro (a) ou seus filhos?	NÃO	SIM
d	Freqüentemente mentiu, passou a perna ou enganou os outros para obter dinheiro ou prazer ou mentiu apenas para se divertir?	NÃO	SIM

e	Expôs pessoas a perigos sem se preocupar com elas?	NÃO	SIM
f	Não sentiu nenhuma culpa depois de ter mentido, ferido, maltratado ou roubado alguém, ou destruído a propriedade alheia?	NÃO	SIM

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM EM P2”?

NÃO	SIM
<p><i>TRANSTORNO ANTISSOCIAL DE PERSONALIDADE E VIDA INTEIRA</i></p>	

10.4 ESCALA DE HAMILTON -17 itens (HAM-D-17)

Instruções: Em cada item escolha o escore que melhor caracteriza o paciente na última semana. Assinale sua opção no espaço apropriado ().

1. Humor deprimido (tristeza, desesperança, desamparo, menos valia)

- 0 () Ausente.
- 1 () Sentimentos são relatados somente se perguntados.
- 2 () Sentimentos são relatados espontaneamente com palavras.
- 3 () Comunica estes sentimentos não verbalmente, ou seja, na expressão facial, postura, voz e a tendência ao choro.
- 4 () Paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, espontaneamente, tanto em seu relato verbal como na comunicação não verbal.

2. Sentimentos de culpa

- 0 () Ausentes.
- 1 () Auto-recriminação; acha que decepcionou outras pessoas.
- 2 () Idéias de culpa ou rumações sobre erros ou ações do passado.
- 3 () Acha que a doença atual é um castigo; delírios de culpa.
- 4 () Ouve vozes que acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. Suicídio

- 0 () Ausente.
- 1 () Acha que a vida não vale a pena.
- 2 () Gostaria de estar morto ou qualquer cogitação sobre possível morte para si mesmo.
- 3 () Idéias ou gestos suicidas.
- 4 () Tentativa de suicídio (Qualquer tentativa séria marque 4).

4. Insônia inicial

- 0 () Sem dificuldade para iniciar o sono.
- 1 () Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, ou seja, mais que meia hora.
- 2 () Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. Insônia intermediária

- 0 () Sem dificuldades.
- 1 () Queixa-se de ficar com inquietude e perturbação durante a noite.
- 2 () Acorda durante a noite – qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para necessidades fisiológicas).

6. Insônia terminal (madrugada)

- 0 () Sem dificuldade.
- 1 () Acorda de madrugada mas, volta a dormir.
- 2 () Não consegue voltar a dormir se acordar de madrugada ou sair da cama.

7. Trabalho e atividades

- 0 () Sem dificuldades.
- 1 () Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionados a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2 () Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho relatado diretamente pelo paciente ou indiretamente, por meio de falta de iniciativa, vacilação (sente que precisa se forçar para trabalhar ou desenvolver atividades).
- 3 () Redução do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. Marque 3 se não ocupa pelo menos três horas/dia em atividades (trabalho ou passatempos), exceto as de rotina.
- 4 () parou de trabalhar devido à doença atual. Marque 4 se o paciente não desenvolve atividades além das de rotina ou deixa de executá-las sem ajuda.

8. Retardo (lentificação do pensamento e discurso, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

- 0 () Pensamento e discurso normal.
- 1 () Discreta lentificação durante a entrevista.
- 2 () Óbvia lentificação durante a entrevista.
- 3 () Entrevista difícil.
- 4 () Estupor.

9. Agitação

- 0 () Nenhuma.
- 1 () Inquietude.
- 2 () Brinca com as mãos ou cabelos, etc.
- 3 () Movimenta-se, não consegue sentar-se quieto durante a entrevista.
- 4 () Retorce as mãos, rói unhas, puxa cabelos, morde lábios.

10. Ansiedade psíquica

- 0 () Sem problemas.
- 1 () Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2 () Preocupação excessiva com trivialidades.
- 3 () Atitude apreensiva aparente na fisionomia ou no discurso.
- 4 () Medos expressos espontaneamente.

11. Ansiedade somática (concomitantes fisiológicos da ansiedade: GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; CV: palpitação, cefaléias. Resp.: hiperventilação, suspiros;; sudorese ter que urinar frequentemente)

- 0 () Ausente.
- 1 () Leve: Sintomas menores relatados quando inquirido.
- 2 () Moderado: Paciente descreve espontaneamente sintomas não incapacitantes.
- 3 () Grave: Maior número e frequência que 2; acompanhado de estresse subjetivo e prejudica o funcionamento normal.
- 4 () Incapacitante: Numerosos sintomas, persistentes ou incapacitantes na maior parte do tempo; ataques de pânico.

12. Sintomas somáticos (apetite, digestivo)

- 0 () Nenhum.
- 1 () Perda de apetite, mas come sem necessidade de encorajamento. Peso no abdome.
- 2 () Dificuldades para comer sem encorajamento ou insistência. Pede ou requer laxantes ou medicação para sintomas gastrointestinais.

13. Sintomas somáticos (gerais)

- 0 () Nenhum.
1 () Peso ou lassidão em membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cabeça ou musculares. Perda de energia e fadigabilidade.
2 () Marque 2 para qualquer sintoma bem definido.

14. Sintomas genitais (perda da libido, distúrbios menstruais)

- 0 () Ausentes ou informação insuficiente.
1 () Leves: redução da libido ou desempenho sexual insatisfatório; tensão pré-menstrual leve.
2 () Graves: desinteresse ou impotência; tensão pré-menstrual grave.

15. Hipocondria

- 0 () Ausente.
1 () Auto-observação (corporal) aumentada.
2 () Preocupação excessiva com a saúde.
3 () Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
4 () Delírio hipocondríaco.

16. Perda de peso (avalie A ou B)

- A.** De acordo com o paciente.
0 () Nenhum.
1 () Provável emagrecimento associada à doença atual.
2 () Perda de peso indubitável (de acordo com o paciente).
B. Com base em medidas semanais.
0 () Menos de 0,5 Kg de perda de peso na semana.
1 () Mais de 0,5 Kg de perda de peso na semana.
2 () Mais de 1 Kg de perda de peso na semana.

17. Crítica

- 0 () Reconhece estar deprimido e doente ou não estar deprimido esta semana.
1 () Reconhece estar doente, mas atribui isso à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, ao vírus, à necessidade de descanso, etc.
2 () Nega estar doente.

10.5 ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL (CGI)

Severidade da doença (CGI-S)

Considerando sua experiência com este tipo de problema, qual o grau de severidade da doença deste paciente no momento?

- 0. () Não avaliado
- 1. () Não está doente
- 2. () Muito leve
- 3. () Leve
- 4. () Moderada
- 5. () Acentuada
- 6. () Grave
- 7. () Extremamente grave

Melhora da doença (CGI-I)

Comparado ao estado inicial, como se encontra o paciente neste momento? (Aponte a melhora global mesmo que esta não tenha decorrido completamente ao tratamento).

- 0. () Não avaliado
- 1. () Muito melhor
- 2. () Moderadamente melhor
- 3. () Levemente melhor
- 4. () Sem alterações
- 5. () Levemente pior
- 6. () Moderadamente pior
- 7. () Muito pior

10.6 INVENTÁRIO DE BECK (BDI)

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enjoado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões	18	0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais apetite
14	0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo 3 Acredito que pareço feio	19	0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio 2 Perdi mais do que 5 quilos 3 Perdi mais do que 7 quilos Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____
15	0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho	20	0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
16	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir	21	0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo
17	0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa		

10.7 MODELO DE TESTE ERGOESPIROMÉTRICO

Protocolo Heck. Modif	V_E btps (l/min)	FR (r/min)	VC (ml/min)	VO_2 (ml/kg/min)	FC (bpm)	Kcal (min)	QR (VCO_2/VO_2)	V_{EO_2}	PET_{O_2} (mmHg)	V_{ECO_2}	PET_{CO_2} (mmHg)
Rep.	12,5	16	800	5,7	60	2,3	0,81	27	92	34	36
Aq. 4,8 1'	26,7	24	1089	16,7	78	6,5	0,72	20	81	27	42
Aq. 6,0 1'	32,7	29	1123	18,5	86	7,3	0,80	22	85	27	41
Aq. 7,2 1'	42,9	28	1544	26,9	92	10,4	0,80	20	83	25	44
8,4 – 1'	55,7	30	1863	34,3	100	13,6	0,83	20	83	25	45
8,4 – 2'	56,7	26	2173	36,7	101	14,9	0,82	19	80	23	46
9,6 – 1'	64,7	30	2174	39,4	115	15,8	0,85	19	79	24	45
9,6 – 2'	68,8	33	2055	41,5	116	16,5	0,85	20	83	24	45
10,8 – 1'	75,9	33	2301	43,8	127	17,5	0,87	21	84	24	45
10,8 – 2'	77,6	34	2309	44,8	129	17,9	0,87	21	85	21	44
12,0 – 1'	88,9	35	2540	49,8	135	20,0	0,91	22	85	24	45
12,0 – 2'	89,8	33	2741	50,6	138	20,5	0,92	22	85	24	46
13,2 – 1'	98,2	38	2607	53,4	159	21,7	0,94	23	87	24	45
13,2 – 2'	100,8	36	2742	54,2	164	22,0	1,00	23	86	23	49
14,4 – 1'	112,8	41	2732	55,8	178	22,5	1,01	23	88	24	46
15,6 – 1'	116,7	41	2878	57,5	191	23,6	1,02	25	89	25	46
16,8 – 1'	130,7	43	3019	59,3	195	24,3	1,06	27	91	26	44
18,0 – 1'	140,5	45	3102	64,6	200	25,4	1,07	28	93	26	43

Dr. Paulo Roberto Santos – Silva, PhD
Lab de Estudos do Movimento/Lab Investigação Médica – LIM 41 FMUSP
Centro de Excelência da FIFA

10.8 MODELO DE LAUDO E PRESCRIÇÃO DE TREINO

LAUDO

Nome: **H F B, 33a; 87 kg; 177 cm IMC = 27.5 kg/m²**

Protocolo escalonado: **4,8 km/h + 1% (Corredor)**

LIMAR VENTILATÓRIO UM (LV₁) (limite inferior de treinamento aeróbio)

1º LIMAR (LA)

- 1) $\dot{V}O_2 = 24,9$ ml/kg/min
- 2) FC = 149 bpm
- 3) % $\dot{V}O_{2max} = 61$
- 4) Kcal/min = 10,7
- 5) Veloc. = 8,4 km/h ou 140 m/min ou 7'08" o km percorrido
- 6) Escala Borg = 9 (Fácil)
- 7) $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ (QR) = 0,94

LIMAR VENTILATÓRIO DOIS (LV₂) (limite superior de treinamento aeróbio)

2º LIMAR (PCR)

- 1) $\dot{V}O_2 = 30,9$ ml/kg/min
- 2) FC = 170 bpm
- 3) % $\dot{V}O_{2max} = 76$
- 4) Kcal/min = 13,4
- 5) Veloc. = 9,6 km/h ou 160 m/min ou 6'15" o km percorrido
- 6) Escala Borg = 12 (Quase Ligeiramente Cansado) acidose metabólica descompensada (acúmulo de lactato)
- 7) $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ (RER) = 1,04

EXERCÍCIO MÁXIMO (PICO DO ESFORÇO)

POTÊNCIA AERÓBIA MÁXIMA

($\dot{V}O_{2max}$)

- 1) Potência aeróbia max ($\dot{V}O_{2max}$) = 40,7 ml/kg/min
- 2) FC max. = 195 bpm (106%) do predito pela equação de Tanaka [208 - (0,7 x idade)]
- 3) Kcal/min = 17,7
- 4) Veloc. max. = 14,4 km/h ou 240 m/min
- 5) Escala de Borg = 20 (Esforço Máximo)
- 6) RER = 1,15
- 7) Duração do Teste = 9,5 minutos correndo

INTERPRETAÇÃO:

- 1) Teste e $\dot{V}O_2$ máximo atingido pelos seguintes critérios de validação: a) pela escala de percepção subjetiva do esforço de Borg atingindo o valor 20; b) máximo pela resposta cronotrópica (FC) atingindo o 106%; c) pelo QR atingindo valor de 1,15; d) pelo $\dot{V}O_{2max}$ atingindo menos que 2,0 ml/kg/min com incremento de 5 a 10% na intensidade do exercício; No mínimo 3 critérios contemplados são suficientes para teste máximo. O avaliado atingiu todos os 4 critérios objetivos e critérios secundários: i) intensa hiperpnéia; ii) suor excessivo e iii) rubor facial. Portanto, a fadiga e o platô verificados demonstram acidose galopante, desequilíbrio da relação oferta/extração periférica de O_2 e cinética de O_2 mais lenta.
- 2) O LV₁ ou PCR foi o ponto a partir do qual durante o exercício incremental a resposta da $\dot{V}_E$, FR, $PETCO_2$, $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ abandonaram a linearidade associada ao platô do VC.
- 3) A potência aeróbia máxima ou o consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2max}$), que caracteriza a capacidade máxima pulmonar de captação de oxigênio (fôlego máximo) do ar atmosférico foi de 40,7 ml/kg/min e é considerada MÉDIA da população para a idade, sexo e nível de aptidão física pela tabela de classificação da aptidão cardiorespiratória e metabólica do Instituto Cooper, Dallas, TX (EUA).
- 4) Sugerimos que o treinamento aeróbio seja realizado entre os limites de velocidade do LV₁ e LV₂, pois o componente lento do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) submáximo em direção ao $\dot{V}O_{2max}$ será diminuído e, por conseguinte, aumentará a cinética de O_2 , aumentando a eficiência do metabolismo aeróbio; Ao contrário, após o LV₂ a cinética do $\dot{V}O_2$ começa a diminuir, pois o padrão de resposta do $\dot{V}O_2$ com incremento da intensidade provoca desaceleração na curva $\dot{V}O_2$ x velocidade (fadiga muscular intensa).
- 5) Método de corrida contínua extensiva aeróbia: (AERÓBIO MODERADO) duração entre 60 e 90 min, a intensidade deve ficar entre 80% e 90% da velocidade de corrida verificada no LV₂ (9,6 km/h), ou seja, 7,7 a 8,6 km/h ou 7'48" a 6'59" por km rodado; FC= 150 a 153 bpm
- 6) Método de corrida contínua intensiva aeróbia: (AERÓBIO INTENSO) duração entre 30 e 60 min, a intensidade deve ficar entre 91% e 97% da velocidade de corrida verificada no LV₂ (9,6 km/h), ou seja, 8,7 a 9,3 km/h ou 6'53" a 6'27" por km rodado; FC = 154 a 160 bpm

Nota: Treinar abaixo do limite inferior (LV₁) não provoca melhora da aptidão aeróbia. Treinar intervalado ou contínuo aeróbio até o limite superior (LV₂) melhora a capacidade de tolerar exercício de longa duração. Treinar acima do limite superior (LV₂) melhora a potência aeróbia e a capacidade anaeróbia.

Obs. Teste realizado no analisador metabólico de troca gasosa respiração-a-respiração MEDGRAPHICS, EUA. Foi utilizado o Protocolo de HECK estilo escalonado. A coleta dos parâmetros ergoespirométricos analisados foi com média de 30 s.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Baki A, Brazzini-Poisson V, Marois F, Letendre E, Karelis AD. Effects of aerobic interval training on metabolic complications and cardiorespiratory fitness in young adults with psychotic disorders: a pilot study. *Schizophr Res*. 2013 Sep;149(1-3):112-5.

Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J*. 2007; Nov;83(985):675-82.

Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6:369–88.

Alsuwaidan MT, Kucyi A, Law CW and McIntyre RS. Exercise and bipolar disorder: a review of neurobiological mediators. *Neuromolecular Med*. 2009; 11(4):328-36.

Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines, *J Psychopharmacol* 2008; 22(4):343-96.

Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines, *J Psychopharmacol* 2008; 22(4):343-96.

Andreacci JL, Lemura LM, Cohen SL. The effects of frequency of encouragement on performance during maximal exercise testing. *J Sports Sci*. 2002; 20:345-52.

Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2007 Sep;41(6):523-9.

APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th.ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994 .

APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th.ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.

Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldewicz TT and Krishnan KR. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000; 62(5):633-8.

Baj G, D'Alessandro V, Musazzi L, Mallei A, Sartori CL, Sciancalepore M, Tardito D, Langone F, Popoli M and Tongiorgi E. Physical exercise and antidepressants enhance BDNF targeting in hippocampal CA3 dendrites: further evidence of a spatial code for BDNF splice variants. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(7):1600-11.

Barros Neto T, Tebexreni AS, Tambeiro VL. Aplicações práticas da ergoespirometria no atleta. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo* 2001; 11(3):695-705.

Bauer M, Adli M, Bschor T, Pilhatsch M, Pfennig A, Sasse J, et al. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology* 2010; 62(1):36-42.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.

Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Neurosci*. 2006; 7:137-50.

Bhambhani Y SM. Ventilatory thresholds during a graded exercise test. *Respiration*. 1985;47:120-8.

Black, J. E, K. R. Isaacs, B. J. Anderson, A. A. Alcantara and W. T. Greenough . Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(14): 5568-72.

Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol*. 1983; 45:169-89.

Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosomatic Med*. 2007; 69:587-96.

Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med*. 2008 Mar;75 Suppl 2:S48-53.

Blumenthal JA, Smith PJ and Hoffman BM. Is Exercise a Viable Treatment for Depression? *ACSMs Health Fit J*. 2012; 16(4):14-21.

Boettger S, Müller HJ, Oswald K, Puta C, Donath L, Gabriel HH, et al. Inflammatory changes upon a single maximal exercise test in depressed patients and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Apr 16;34(3):475-8.

Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr; 2(2):1143-211.

Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; Jun;33(6 Suppl):S446-51; discussion S452-3.

Brogan, D. R. . Rehabilitation service needs: physicians' perceptions and referrals. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62(5):215-9.

Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode *BMC Med.* 2011 Jul 26;9:90.

Broocks A. [Physical training in the treatment of psychological disorders]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2005. Aug;48(8):914-21.

Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol.* 1983; 55(5):1558-64.

Carey DG HJ, Raymond RL, Pliego GJ. The respiratory rate as a marker for the ventilatory threshold: comparison to other ventilatory parameters. *JEPonline.* 2005;8(2):30-8.

Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, Fujimoto N, Shibata S, Palmer MD, et al. The effect of lifelong exercise dose on cardiovascular function during exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Apr 1;116(7):736-45.

Casaburi R. Limitation to exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: look to the muscles of ambulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 15;168(4):409-10.

Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.*1985; 100(2):126-31.

Chachamovich E, Stefanello S, Botega N, Turecki G. [Which are the recent clinical findings regarding the association between depression and suicide?]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 May;31 Suppl 1:S18-25.

classificaçãoBMJ. 2012 Jun6;344:e2758.

Cheik NCR, Heredia RAG, Ventura ML, Tufik S, Antunes HKM, Mello MT, et al. Efeitos do exercício físico e da atividade física na depressão e ansiedade em indivíduos idosos. *Rev. Bras. de Ciência e Movimento* 2003; 11(3).

Chen Y, Bidwell LC, Norton D. Trait vs. State Markers for Schizophrenia: Identification and Characterization through Visual Processes. *Curr Psychiatry Rev.* 2006 Nov;2(4):431-8.

Cheng A, Hou Y and Mattson MP. Mitochondria and neuroplasticity. *ASN Neuro.* 2010; 2(5).

Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jul;41(7):1510-30.

Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H and Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: CD006117.

Coelho FG, Gobbi S, Andreatto CA, Corazza DI, Pedroso RV, Santos-Galduróz RF. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013 Jan-Feb;56(1):10-5.

Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 12;9.

Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences.* 2002; 25, 295–301.

Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, Russell JM. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry.* 2002 Nov;63(11):963-71.

Daley A. Exercise and depression: a review of reviews. *J. ClinPsychol Med Settings.* 2008; Jun; 15(2):140-7.

Deslandes AC, Moraes H, Alves H, Pompeu FA, Silveira H, Mouta R, Arcoverde C, Ribeiro P, Cagy M, Piedade RA, Laks J, Coutinho ES. Effect of aerobic training on EEG alpha asymmetry and depressive symptoms in the elderly: a 1-year follow-up study. *Braz J Med Biol Res.* 2010 Jun;43(6):585-92.

Ding YH, Li J, Zhou Y, Rafols JA, Clark JC and Ding Y. Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Curr Neurovasc Res.* 2006; 3(1):15-23.

Donaghy ME. Exercise can seriously improve your mental health: Fact or fiction? *Advances in Physiotherapy* 2007;9:76-88.

Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med.* 2005 Jan;28(1):1-8.

Edwardsen E, Scient C, Hansen BH, Holme IM, Dyrstad SM, Anderssen SA. Reference Values for Cardiorespiratory Response and Fitness on the Treadmill in a 20- to 85-Year-Old Population Cardiorespiratory Fitness in an Adult Population. *Chest.* 2013;144(1):241-8.

Edwardsen E, Hem E, Anderssen SA. End criteria for reaching maximal oxygen uptake must be strict and adjusted to sex and age: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014

Jan 14;9(1):e85276.

Ellard DR, Thorogood M, Underwood M, Seale C, Taylor SJ. Whole home exercise intervention for depression in older care home residents (the OPERA study): a process evaluation. *BMC Med.* 2014; Jan 3;12:1.

Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wójcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus.* 2009; Oct;19(10):1030-9.

Eyre H, Baune BT. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav Immun.* 2012; Feb;26(2):251-66.

Faulkner J, Eston R. Overall and peripheral ratings of perceived exertion during a graded exercise test to volitional exhaustion in individuals of high and low fitness. *Eur J Appl Physiol.* 2007; Nov;101(5):613-20.

Ferreira F, Ferreira R, Duarte JA. Stress oxidativo e dano oxidativo muscular esquelético: influencia do exercício agudo inabitual e do treino físico. *VER. Port. Cien. Desp.* 2007; 7(2).

Fleck LM. 'Just' care: who decides? Health reform and long-term care. *Health Prog.* 2012; Jan-Feb;93(1):41-7.

Flemmen G, Unhjem R, Wang E. High-intensity interval training in patients with substance use disorder. *Biomed Res Int.* 2014;2014:616935.

Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jun;60(6):627-36.

Gallo J C. Personal Training: metodologia para o sucesso, 2004. Jornada paranaense de educação física, Curitiba.

Garber CE, Blissme B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, N, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.

Gardner RE, Hausenblas HA. Exercise and diet determinants of overweight women participating in an exercise and diet program: a prospective examination of the theory of planned behavior. *Women Health.* 2005; 42(4):37-62.

Gaskill SE RB, Walker AJ. Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(11):1841 – 8.

Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements.

JAMA. 1994; Aug 24-31;272(8):619-26.

Gleeson M, Walsh NP, British Association of Sport and Exercise Sciences. The BASES expert statement on exercise, immunity, and infection. *J Sports Sci.*2012; 30(3):321-4.

Greer TL, Trivedi MH. Exercise in the treatment of depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2009; 11(6):466–72.

Guy W. ECDEU – Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised- DHEW Publication No. ADM 76-338. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.1976; 218-22.

Haddad JJ, Saadé NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis .*J Neuroimmunol.* 2002; 133(1-2):1-19.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 1960; 23:56–62.

Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Ziegler R, Kienle GS, Willich SN, et al. Health costs in patients treated for depression, in patients with depressive symptoms treated for another chronic disorder, and in non-depressed patients: a two-year prospective cohort study in anthroposophic outpatient settings. *Eur J Health Econ.* 2010; Feb;11(1):77-94.

James NW, Adams GM, Wilson AF. Determination of anaerobic threshold by ventilatory frequency. *Int J Sports Med.* 1989 Jun;10(3):192-6.

Janes AC, Pedrelli P, Whitton AE, Pechtel P, Douglas S, Martinson MA, et al. Reward Responsiveness Varies by Smoking Status in Women with a History of Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015 Feb 9.[in press]

Jones AM, Carter H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med.* 2000; Jun; 29(6):373-86.

Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: The physiology of champions. *J Physiol.* 2008; 586(1):35-44.

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.

Karila C, Blic J, Waernessyckle S, Benoist M, Scheinmann P Cardiopulmonary exercise testing in children an individualized protocol for workload increase. *Chest.* 2001; 120(1):81-7.

Kemi OJ, Wisloff U. High-intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010; Jan-Feb; 30(1):2-11.

- Kerling A, Tegtbur U, Gützlauff E, Kück M, Borchert L, Ates Z, et al. Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: A randomized pilot trial. *J Affect Disord*. 2015; Jan 15;177C:1-6.
- Kessler RC, Chiu MT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication, 2005. *Arch Gen Psychiatry*; Jun; 62(6):617-27.
- Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress Anxiety*. 2010 Apr; 27(4):351-64.
- Knaepen K, Goekint M, Heyman EM and Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med*. 2010; 40(9):765-801.
- Knochel C, Oertel-Knochel V, O'Dwyer L, Prvulovic D, Alves G, Kollmann B and H. Hampel Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Prog Neurobiol* 2012; 96(1):46-68.
- Krogh J, Nordentoft M, Mohammad-Nezhad M and Westrin A. Growth hormone, prolactin and cortisol response to exercise in patients with depression. *J Affect Disord*. 2010; 125(1-3):189-97.
- Krogh J, Petersen L, Timmermann M, Saltin B, Nordentoft M. Design paper: the DEMO trial: a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial of aerobic versus non-aerobic versus relaxation training for patients with light to moderate depression. *Contemp Clin Trials*. 2007; 28(1):79-89.
- Krogh J, Speyer H, Nørgaard HC, Moltke A, Nordentoft M. Can exercise increase fitness and reduce weight in patients with schizophrenia and depression? *Front Psychiatry*. 2014; 28;5:89.
- Kupfer DJ, Frank E and Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9820): 1045-1055.
- Laffite LP, Mille-Homard L, Koralzstein JP, Billat VL. The effect of interval training on oxygen pulse and performance in supra threshold runs. *Arch Physiol Biochem*. 2003; 111(3):202-210.
- Lasikiewicz N, Myrissa K, Hoyland A, Lawton CL. Psychological benefits of weight loss following behavioural and/or dietary weight loss interventions. A systematic research review. *Appetite*. 2014 Jan;72:123-37.
- Leggio GM, Salomone S, Bucolo C, Platania C, Micale V, Caraci F and Drago F. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eur J Pharmacol*. 2013; 719(1-3):25-33.

Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system *Curr Immunol Rev.* 2010; Aug; 6(3):205-12.

Loftis, J.M., M. Huckans and B.J. Morasco. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis.* 2010; 37(3):519-33.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício Energia Nutrição e Desempenho Humano.* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2003.

Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29(3):287-91.

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 1994 (DSM-IV).

Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 8;(3):CD004366.

Milani RV, Lavie CJ and Cassidy MM. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs on depression in patients after major coronary events. *Am Heart J.* 1996; 132(4):726-32.

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009; 1;65(9):732-41.

Monteiro, Maria de Fátima; Filho, Dário C. Sobral. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2004.

Moraes H, Deslandes A, Ferreira C, Pompeu AMS, Ribeiro P, Laks J. O exercício físico no tratamento da depressão em idosos: revisão sistemática. *Rev Psiquiatr.* 2007; 29(1):70-9.

Morgan WP. Physical working capacity in depressed and non-depressed psychiatric females: a preliminary study. *Am J Correct Ther J.* 1970; 24:14–16.

Mota-Pereira J, Silverio J, Carvalho S, Ribeiro JC, Fonte D and Ramos J. Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2011; 45(8):1005-11.

Muotri RW, Bernik MA. Panic disorder and exercise avoidance. *Rev Bras Psiquiatr* 2014; Jan-Mar; 36(1):68-75.

Mura G, Moro MF, Scott B, Patten and Mauro G. Carta. Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: a systematic review. *CNS Spectrums.* 2014; 19:496-508

Neto FL, Borges G, Torres-Sanchez S, Mico JA, Berrocoso E. Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic and clinical evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Dec;9(4):530-52.

Niciu MJ, Ionescu DF, Richards EM, Zarate CA Jr. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J Neural Transm*. 2014 Aug;121(8):907-24.

Nofuji Y, Suwa M, Sasaki H, Ichimiya A, Nishichi R, Kumagai S. Different circulating brain-derived neurotrophic factor responses to acute exercise between physically active and sedentary subjects. *J Sports Sci Med*. 2012 Mar 1;11(1):83-8.

Organização Mundial da Saúde - 2006. Ficha técnica - Depressão.[acesso em 02/01/2015] Disponível em http://www.who.int/mental_health/management/depression

Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008 Sep;31(9):464-8.

Pilar-Cuellar, F, R. Vidal, A. Diaz, E. Castro, S. dos Anjos, J. Pascual-Brazo, R. Linge, V. Vargas, H. Blanco, B. Martinez-Villayandre, A. Pazos and E. M. Valdizan. Neural plasticity and proliferation in the generation of antidepressant effects: hippocampal implication. *Neural Plast* 2013: 537265.

Pitanga, F. J. G. Epidemiologia, atividade física e saúde. *Rev. Bras. Ciên. e Mov* 2002;10(3):49-54.

Pollock ML. Quantification of endurance training programs. *Exerc and Sports Sciences Reviews*. 1973;1:155-88.

Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:963520.

Racagni, G. and M. Popoli. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10(4):385-400.

Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int*. 2006 Sep;49(4):387-92.

Rethorst, CD, Toups MS, Greer TL, Nakonezny PA, Carmody TJ, Grannemann BD, Huebinger RM, Barber RC and Trivedi MH. Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013 18(10):1119-24.

Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med*. 2009;39(6):491-511.

- Rimer, J., K. Dwan, D. A. Lawlor, C. A. Greig, M. McMurdo, W. Morley and G. E. Mead. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7: CD004366.
- Rupp A. The economic consequences of not treating depression. *Br J Psychiatry Suppl*. 1995 Apr; (27):29-33.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.
- Santos-Silva PR RA, Teixeira AAA, Visconti AM, Roxo CDMN, Machado GS, Vidal JRR. A importância do limiar anaeróbio e do consumo máximo de oxigênio (VO₂máx) em jogadores de futebol. *Rev Bras Med Esporte*. 1999;5:225-32.
- Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med*. 2006 Oct 23;166(19):2109-16.
- Schmolesky MT, Webb DL and Hansen RA. The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. *J Sports Sci Med*. 2013; 12(3):502-11.
- Schuch FB, Vasconcelos-Moreno MP, Borowsky C, Fleck MP. Exercise and severe depression: preliminary results of an add-on study. *J Affect Disord*. 2011 Oct;133(3):615-8.
- Serra, S. Considerações sobre ergoespirometria. *Arq. Bras. Cardiol*. 1997; 68(4).
- Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 20):22-33.
- Silveira HM, H; Oliveira, N; Lacks, J; Deslandes, A. Physical Exercise and Clinically Depressed Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis Neuropsychobiology. 2013;67:61–8
- Singh NA, Stavrinos TM, Scarbek Y, Galambos G, Liber C, Fiatarone Singh MA. A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Jun;60(6):768-76.
- Sloan RP, Shapiro PA, Demeersman RE, McKinley PS, Tracey KJ, Slavov I, et al. Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. *J Appl Physiol* 2007; 103(3):1007-11.

Stanton R, Reaburn P. Exercise and the treatment of depression: a review of the exercise program variables. *J Sci Med Sport*. 2014 Mar;17(2):177-82.

Stein MB, Cox BJ, Afifi TO, Belik SL, Sareen J. Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol Med*. 2006 May;36(5):587-96.

Stuart MJ and Baune BT. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36(1): 658-76.

Sui X, Laditka JN, Church TS, Hardin JW, Chase N, Davis K, Blair SN. Prospective study of cardiorespiratory fitness and depressive symptoms in women and men. *J Psychiatr Res*. 2009 Feb;43(5):546-52.

Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:153-6.

Taylor HL, Buskirk E, Henschel A. Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *J Appl Physiol*. 1955 Jul;8(1):73-80.

Toldy, A, K. Stadler, M. Sasvari, J. Jakus, K. J. Jung, H. Y. Chung, I. Berkes, C. Nyakas and Z. Radak (2005). The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain. *Brain Res Bull* 65(6):487-93.

Tolmunen T, Laukkanen JA, Hintikka J, Kurl S, Viinamäki H, Salonen R, Kauhanen J, Kaplan GA, Salonen JT. Low maximal oxygen uptake is associated with elevated depressive symptoms in middle-aged men. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(9):701-6.

Thomson RL, Bellenger CR, Howe PR, Karavirta L, Buckley JD. Improved heart rate recovery despite reduced exercise performance following heavy training: A within-subject analysis. *J Sci Med Sport*. 2015 Mar 5. pii: S1440-2440(15)00054-7.

Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, Church TS, Galper DI, Sunderajan P, Wisniewski SR, Chambliss HO, Jordan AN, Finley C, Carmody TI. TREAD: Treatment with Exercise Augmentation for Depression: study rationale and design. *Clin Trials*. 2006;3(3):291-305.

van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 1999; 96, 13427-13431.

van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*. 2005 Sep 21;25(38):8680-5.

Vaynman S and Gomez-Pinilla F. Revenge of the "sit": how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *J Neurosci Res*. 2006; 84(4):699-715.

Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plast*. 2013; 873278.

Vital TM, Hernandez SS, Stein AM, Garuffi M, Corazza DI, de Andrade LP, Costa JL, Stella F. Depressive symptoms and level of physical activity in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2012 Oct;12(4):637-42.

Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Wasserman K, Mcilroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol*. 1964 Dec;14:844-52.

Weingarten MA, Cannon BS. Age as a major factor affecting adherence to medication for hypertension in a general practice population. *Fam Pract*. 1988 Dec;5(4):294-6.

Weng TP, Huang SC, Chuang YF, Wang JS. Effects of interval and continuous exercise training on CD4 lymphocyte apoptotic and autophagic responses to hypoxic stress in sedentary men. *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e80248.

Whipp BJ, Higgenbotham MB, Cobb FC. Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1996 Dec;81(6):2674-9.

Wilmore JH, Costill DL. Fisiologia do exercício e do esporte. 2.ed. São Paulo: Manole; 2005.

Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)*. 2007 Jun;112(11):543-55.

World Health Organization (2001). The World Health Report 2001. Mental Health. New Understanding. New Hope. Geneva WHO

Yoshida T, Udo M, Iwai K, Chida M, Ichioka M, Nakadomo F, Yamaguchi T. Significance of the contribution of aerobic and anaerobic components to several distance running performances in female athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990;60(4):249-53.

You Z, Luo C, Zhang W, Chen Y, He J, Zhao Q, Zuo R, Wu Y. Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression. *Behav Brain Res*. 2011 Nov 20;225(1):135-41.

Zarshenas S, Houshvar P, Tahmasebi A. The effect of short-term aerobic exercise on depression and body image in Iranian women. *Depress Res Treat*.

2013;2013:132684.

Zavorsky GS. Evidence and possible mechanisms of altered maximum heart rate with endurance training and tapering. *Sports Med.* 2000 Jan;29(1):13-26.

Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Apr 29;35(3):722-9.