

BEATRIZ MONTEIRO FERNANDES

**Estudo longitudinal sobre o impacto do
exercício físico aeróbico adjuvante ao antidepressivo
nos marcadores inflamatórios periféricos de pacientes
com transtorno depressivo maior**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Dr. Márcio Gerhardt Soeiro de Souza

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

BEATRIZ MONTEIRO FERNANDES

**Estudo longitudinal sobre o impacto do
exercício físico aeróbico adjuvante ao antidepressivo
nos marcadores inflamatórios periféricos de pacientes
com transtorno depressivo maior**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Dr. Márcio Gerhardt Soeiro de Souza

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Beatriz Monteiro
Estudo longitudinal sobre o impacto do exercício físico aeróbico adjuvante ao antidepressivo nos marcadores inflamatórios periféricos de pacientes com transtorno depressivo maior / Beatriz Monteiro Fernandes. -- São Paulo, 2021.

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

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Márcio Gerhardt Soeiro de Souza.

Descritores: 1.Transtorno depressivo maior
2.Exercício físico 3.Inflamação 4.Hidrocortisona
5.Antidepressivos 6.Interleucinas

USP/FM/DBD-178/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha companheira Monalisa, pelo apoio, incentivo, paciência e carinho.

Aos meus pais, que me transmitiram o valor da educação e me deram a oportunidade de estudar e de ter uma boa formação profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - código de financiamento: 01.

Ao meu orientador, Dr. Márcio Gerhardt Soeiro-de-Souza, 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, pelos conselhos e principalmente pelo modo especial com que me transmitiu vários ensinamentos.

À equipe do Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira, do laboratório de neuropsiquiatria da Universidade Federal de Minas Gerais, pela análise laboratorial das amostras sanguíneas.

Aos meus irmãos, Rafael e Tiago, pela amizade e pelo incentivo.

A toda equipe do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA), pelo suporte e pela parceria, o que possibilitou o desenvolvimento desta pesquisa.

Às secretárias do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria, Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, por toda ajuda e pelo carinho durante meu mestrado.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

-- Arthur Schopenhauer

NORMALIZAÇÃO

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal 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

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	ix
Lista de Figuras.....	xii
Lista de Tabelas.....	xiii
Resumo.....	xiv
Abstract.....	xv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Transtorno depressivo maior e inflamação.....	2
1.2 Marcadores inflamatórios e TDM.....	3
1.3 Relação entre eixo HPA e TDM.....	5
1.4 Efeito anti-inflamatório dos antidepressivos.....	6
1.5 Relação entre treinamento físico e inflamação.....	7
1.6 Sertralina.....	9
2 JUSTIFICATIVA.....	11
3 HIPÓTESES.....	13
3.1 Hipótese principal.....	14
3.2 Hipótese secundária.....	14
4 OBJETIVOS.....	15
4.1 Objetivo primário.....	16
4.2 Objetivo secundário.....	16
5 MÉTODOS.....	17
5.1 Aspectos Éticos.....	18
5.2 Desenhos do estudo.....	19
5.3 Sujeitos e Critérios de Elegibilidade.....	20
5.3.1 Grupos de Tratamento.....	22
5.4 Estratégias de recrutamento.....	22
5.5 Estratégias de aderência.....	23
5.6 Materiais.....	24
5.6.1 Teste de esforço.....	25
5.7 Programa de Treinamento Físico Aeróbio.....	26

5.8 Cálculo amostral	27
5.9 Procedimentos	28
5.10 Análise de Marcadores Inflamatórios	30
6 PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO	32
7 RESULTADOS	35
7.1. Dados demográficos	36
7.2. Objetivo principal	37
7.3. Objetivo secundário	39
8 DISCUSSÃO	44
9 MODELO DE HIPÓTESE	52
10 CONCLUSÃO	56
11 REFERÊNCIAS	58

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HTT	Transportador de serotonina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AD	Antidepressivo
AIUNI	Ambulatório Unipolares
ANOVA	Análise de Variância
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAPPESq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COX-2	Ciclo oxigenase 2
CRF	Fator liberador de corticotrofina
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder</i> – 4ª edição
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência Cardíaca
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
GRUDA	Grupo de Estudos de Doenças Afetivas

HAMD-17 Itens	Escala de Hamilton de 17 itens
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IBL	<i>Immuno-Biological Laboratories</i>
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenase
IFN-γ	Interferon gama
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IOT	Instituto de Ortopedia e Traumatologia
IPq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
LEM	Laboratório de Estudos do Movimento
LIM-27	Laboratório de Investigações Médicas 27
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
NO	Óxido Nítrico
PA	Pressão Arterial
PAF	Fator ativador de plaquetas
PCR	Proteína C-Reativa
PGE2	Prostaglandina E2
PLA2s	Fosfolipase A2
RG	Receptor de glicocorticoide
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDM	Transtorno Depressivo Maior
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

FIGURAS

- Figura 1** - Cortisol antes e após o tratamento segundo o grupo..... 39
- Figura 2** - HDRS antes e após o tratamento segundo o grupo..... 39
- Figura 3** - Níveis de IL-6 basal segundo a resposta ao tratamento 42

TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização da amostra do estudo	36
Tabela 2 -	Efeito da atividade física nos níveis dos marcadores inflamatórios e HDRS (n = 40)	38
Tabela 3 -	Caracterização da amostra segundo a remissão após o tratamento	40
Tabela 4 -	Caracterização da amostra segundo a resposta ao tratamento.....	41
Tabela 5 -	Associação entre os marcadores inflamatórios basais e a variação do HDRS (n = 38)	43

RESUMO

Fernandes BM. *Estudo longitudinal sobre o impacto do exercício físico aeróbico adjuvante ao antidepressivo nos marcadores inflamatórios periféricos de pacientes com transtorno depressivo maior* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: O transtorno depressivo maior (TDM) possui uma complexa fisiopatologia, que engloba alterações nos marcadores inflamatórios periféricos. Nessa esteira, há relatos de que o tratamento com antidepressivos (AD) teria uma ação secundária nos marcadores inflamatórios do sangue periférico. Assim, o treinamento físico aeróbico regular é recomendado como um complemento ao tratamento do TDM, segundo os principais consensos de especialistas no assunto. No entanto, ainda não está claro se o treinamento físico como adjuvante ao tratamento antidepressivo teria uma influência na resposta clínica ou estaria associado a mudanças diferenciadas nos níveis de marcadores inflamatórios. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico simples-cego de quatro semanas envolvendo 40 pacientes com TDM, divididos em grupo controle (sertralina) e grupo intervenção (sertralina + 40 min/dia de treinamento físico, quatro vezes por semana, durante quatro semanas). Os marcadores inflamatórios periféricos (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e cortisol) foram coletados na linha de base e na linha de desfecho. **Resultados:** De maneira geral, houve diminuição dos níveis de cortisol, independentemente da realização do treinamento físico, assim como redução na pontuação da HAMD-17. A taxa de remissão ao tratamento com AD não diferiu entre os grupos controle e intervenção, observando-se apenas uma tendência a menores níveis de IL-6 em respondedores totais e parciais. A remissão clínica foi associada ao sexo feminino e ao grupo intervenção. **Conclusão:** Embora existam evidências anedóticas e epidemiológicas de um resultado clínico mais positivo quando o treinamento físico é usado como adjuvante ao tratamento antidepressivo em casos de TDM, este ensaio clínico não observou tal fato. A pontuação da HAMD-17 não se correlacionou aos níveis pré-tratamento de nenhuma interleucina. Novos estudos devem explorar a associação entre o tratamento farmacológico adjunto ao treinamento físico e os níveis dos marcadores inflamatórios, além da resposta clínica obtida com o aumento ou diminuição das interleucinas.

Descritores: Transtorno depressivo maior; Exercício físico; Inflamação; Hidrocortisona; Antidepressivos; Interleucinas.

ABSTRACT

Fernandes BM. *Longitudinal study on the effect of aerobic exercise as an adjunct to antidepressant on peripheral inflammatory markers of patients with major depressive disorder* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Major depressive disorder (MDD) has a complex pathophysiology, which includes changes in peripheral inflammatory markers. In this context, there are reports that treatment with antidepressants (AD) would have a secondary action on inflammatory markers in peripheral blood. Thus, regular aerobic exercise is recommended as a complement to the treatment of MDD, according to the main consensus of experts on the subject. However, it is not yet clear whether physical exercise as an adjunct to antidepressant treatment would have an influence on the clinical response or be associated with differentiated changes in the levels of inflammatory markers. **Methods:** A four-week simple-blind clinical trial involving 40 patients with MDD, divided into a control group (sertraline) and an intervention group (sertraline + 40 min / day of physical exercise, four times a week, for four weeks) was carried out. Peripheral inflammatory markers (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α and cortisol) were collected at baseline and at the outcome line. **Results:** In general, there was a decrease in cortisol levels, regardless of physical exercise, as well as a reduction in the HAMD-17 score. The rate of remission to treatment with AD did not differ between the control and intervention groups, with only a trend towards lower levels of IL-6 in total and partial responders. Clinical remission was associated with females and the intervention group. **Conclusion:** Although there is anecdotal and epidemiological evidence of a more positive clinical outcome when exercise training is used as an adjunct to antidepressant treatment in cases of MDD, this clinical trial did not observe this fact. The HAMD-17 score did not correlate with pretreatment levels of any interleukin. New studies should explore the association between pharmacological treatment adjunct to physical training and levels of inflammatory markers, in addition to the clinical response obtained with the increase or decrease of interleukins

Descriptors: Depressive disorder, major; physical exercise; Inflammation; Hydrocortisone; Antidepressive agents; Interleukins.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E INFLAMAÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença mental de alta prevalência (Zaki et al., 2017) associada a taxas elevadas de comorbidades que apresentam dor e sintomas inflamatórios (Bair et al., 2003). Uma das hipóteses etiológicas para o TDM é a de que alterações nos mediadores imunológicos podem influenciar o desenvolvimento do transtorno (Sutcgil et al., 2007; Allison et al., 2019). Além disso, a literatura médica indica que o sucesso do tratamento é acompanhado por melhorias nos sintomas inflamatórios e nas disfunções imunológicas (Allison et al., 2019).

Outrossim, é consenso a recomendação de treinamentos físicos aeróbicos regulares para o tratamento de quadros dolorosos associados ou não ao TDM (Leonard, 2010; Heymann et al., 2010); outros estudos sugerem que a prática de treinamento físico aeróbico e muscular promove redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos não psiquiátricos (Colbert et al., 2004). No entanto, ainda não está claro se há um papel clínico adjuvante na associação de treinamento físico com antidepressivos (ADs) no tratamento do TDM. Sendo assim, com o objetivo de aprofundar o conhecimento acerca do tema, este estudo avaliou o efeito do tratamento com AD associado a treinamento físico regular sobre os marcadores inflamatórios periféricos e as taxas de resposta de pacientes com TDM.

1.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E TDM

Os marcadores inflamatórios mais estudados no TDM, de acordo com as revisões mais recentes, são as interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Yang et al., 2018; Wang et al., 2019; Liu et al., 2019). Uma meta-análise recente sugeriu que pacientes com TDM tinham níveis mais elevados das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- α , IL-1 β e da citocina anti-inflamatória IL-10 antes do tratamento com drogas em comparação com indivíduos saudáveis (Köhler et al., 2017). Evidências sugerem que, no TDM, há um aumento de citocinas pró-inflamatórias, ocasionando a ativação das vias inflamatórias (Köhler et al., 2017). Além disso, níveis elevados de IL-1 β , IL-6 e TNF- α têm sido relatados como responsáveis por exacerbar os sintomas de depressão ao esgotar a serotonina na fenda pré-sináptica devido à ativação de transportadores de serotonina (5-HTT) (Baumeister et al., 2014).

Outro estudo relatou que a IL-10 (citocina anti-inflamatória) está diminuída no TDM e tem uma estreita associação com IL-6 (citocina pró-inflamatória) (Hiles et al., 2012). Em indivíduos saudáveis ocorre, como resposta à secreção de IL-6, a produção de IL-10, que, por sua vez, modula e inibe as respostas pró-inflamatórias em várias células (Hiles et al., 2012). No TDM, todavia, pode haver uma deficiência nesse ciclo de indução entre IL-6 e IL-10, o que causaria diminuição nos níveis de IL-10 e aumento de IL-6 (Dhabhar et al., 2009). Ademais, pode haver uma relação entre a IL-10 e

comportamentos depressivos, como sentimento de desamparo e alterações nos padrões de sono, onde menores níveis de IL-10 ocasionam esses sintomas (Hiles et al., 2012).

Adicionalmente, a IL-6 fornece um sinal de alerta para o corpo, elevando a transcrição de mRNA de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β (Colbert et al., 2004). O TNF- α pode contribuir para a fisiopatologia do TDM ao ativar a recaptação de monoaminas, estimulando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e reduzindo a produção de serotonina devido ao aumento da atividade da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) (Rawdin et al., 2013). Ademais, o TNF- α pode estar aumentado no TDM como uma resposta imune inflamatória inata, uma vez que foi relatado que o transtorno aumenta a atividade das células T regulatórias (Kim et al., 2007). A IL-1 β , por sua vez, promove a expressão de moléculas inflamatórias, como ciclo-oxigenase-2 (COX-2), fosfolipase A2 (PLA2s), prostaglandina E2 (PGE2), fator ativador de plaquetas (PAF), óxido nítrico (NO), entre outras (Tanaka; Narazaki; Kishimoto, 2004; Arranz; Arriero; Vilatoro, 2017).

Por fim, os marcadores inflamatórios IL-8 e IL-12 também foram relatados como tendo relação com o TDM. Os níveis de IL-8 são maiores em pacientes com TDM quando comparados com indivíduos saudáveis (Kern et al., 2014). Após o tratamento com antidepressivos, os níveis da IL-8 diminuem (Memon et al., 2017); quando a intervenção tem como adjuvante o treinamento físico aeróbico, de resistência ou flexibilidade, há um aumento desta interleucina logo após o exercício agudo, seguido de uma redução após um tempo (Eyre et al., 2012).

No caso, da IL-12, há um aumento dos níveis dessa citocina em pacientes com TDM (Lee et al., 2006), o que é reduzido significativamente com o tratamento com antidepressivo (Lee et al., 2006). Após o treinamento físico aeróbico, não há alteração significativa dos níveis de IL-12 (Hallberg et al., 2010).

1.3 RELAÇÃO ENTRE EIXO HPA E TDM

A atividade alterada do eixo HPA é um dos achados mais consistentes no TDM (Pariante; Lightman, 2008; Zunszain; Hepgul; Pariante, 2013). Em pacientes com TDM, foi relatado aumento do nível de cortisol sérico em 30-50% dos casos (Pariante; Lightman, 2008). Em indivíduos saudáveis, inicialmente, as respostas do HPA ao estresse, na atividade basal, levam a um aumento nos níveis de cortisol, que é seguido por uma fase de recuperação do estresse, na qual o índice de cortisol retorna aos níveis basais após o deslocamento do estressor (Burke et al., 2005).

Entretanto, em indivíduos com TDM, a atividade do cortisol é caracterizada por intensa reatividade ao estresse e pela redução da recuperação do estresse (Burke et al., 2005). Dessa forma, os indivíduos com TDM apresentam uma liberação de cortisol relativamente alta e não responsiva, o que caracteriza a hiperatividade do eixo HPA (Burke et al., 2005). Esse processo leva à secreção do fator liberador de corticotrofina (CRF), estimulando a síntese e a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise (Juruena et al., 2018). O ACTH estimula ainda mais a síntese e a

liberação de cortisol pelo córtex adrenal, levando, portanto, a níveis aumentados desse marcador inflamatório (Juruena et al., 2018); não obstante, é importante destacar, esse *feedback* é relatado como irregular no TDM (Juruena et al., 2018).

1.4 EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Antidepressivos, particularmente inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), têm sido relatados como exercendo efeitos imunorreguladores negativos significativos, ou seja, anti-inflamatórios, na medida em que reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias (Berk et al., 2013), como TNF- α e IL-1 β , citocinas provenientes de células T, por exemplo, o interferon gama (IFN- γ), além de aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (Kim et al., 2007). Outrossim, os antidepressivos alteram a expressão gênica de mRNA de alguns marcadores imunológicos (Tanaka et al., 2004; Arranz et al., 2017).

Os efeitos anti-inflamatórios dos antidepressivos (em monoterapia ou como adjuvantes) relatados foram: alívio dos sintomas da doença de pele, redução do prurido e da necessidade de tratamento sistêmico na psoríase, sendo, portanto, úteis para o tratamento de psoríase e urticária (Eskeland; Halvorsen; Tanum, 2017). Outros efeitos relatados foram: alívio em distúrbios gastrointestinais, como doença inflamatória intestinal (Spiller, 2002; Macer et al., 2017), dispepsia funcional e azia funcional, bem como dor torácica

funcional (Xiong et al., 2018), artrite reumatoide (Richards et al., 2012), síndrome de fibromialgia (Häuser et al., 2012) e osteoartrite (Gao et al., 2019).

1.5 RELAÇÃO ENTRE TREINAMENTO FÍSICO E INFLAMAÇÃO

Há relatos de que o treinamento físico aeróbico e muscular regular promove reduções no peso corporal e na gordura, o que pode atenuar a inflamação sistêmica ao diminuir o tecido adiposo, uma fonte de citocinas pró-inflamatórias (Colbert et al., 2004; Schuch et al., 2016). Nesse sentido, o treinamento físico aeróbico e de resistência oferece uma opção terapêutica para o tratamento e a prevenção de muitas patologias, incluindo distúrbios metabólicos, degenerativos e inflamatórios, diabetes mellitus tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica e comprometimento cognitivo leve (Cronin et al., 2017). Revisões sistemáticas mais recentes sobre o assunto indicam que pode haver uma diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos saudáveis após treinamento físico aeróbico e de resistência contínuo (Cronin et al., 2017).

Um estudo de coorte prospectiva mostrou que exercícios regulares de qualquer intensidade fornece proteção contra sintomas depressivos futuros, mas não contra ansiedade, além de que mudanças relativamente modestas nos níveis populacionais de exercícios pode fornecer importantes benefícios para a saúde mental pública e prevenção de um número substancial de novos casos de TDM (Harvey et al., 2018).

Sobre os efeitos em pacientes com TDM, há poucos estudos: entre 1990 e 2019, foram realizados apenas 6 ensaios clínicos para investigar o efeito do treinamento físico como tratamento adjuvante a antidepressivos em marcadores inflamatórios no TDM (Boettger et al., 2010; Krogh et al., 2010; Lavretsky et al., 2011; Rethorst et al., 2012; Carneiro et al., 2016; Euteneuer et al., 2017). Todos estes estudos foram heterogêneos em termos de período de avaliação, marcadores inflamatórios, tipo de antidepressivo ou intervenção com exercícios, tornando difícil comparar e tirar conclusões desse corpo de evidências.

Curiosamente, apenas dois desses estudos (Lavretsky et al., 2011; Euteneuer et al., 2017) mostraram melhora clínica ou nos marcadores inflamatórios após o tratamento com antidepressivo adjunto ao treinamento físico. Lavretski et al. (2011) relataram menor nível de proteína C-reativa (PCR) em 73 pacientes idosos com TDM tratados por 6 semanas com intensidade moderada de Tai Chi-Chih, mais escitalopram em comparação com o grupo que recebeu apenas o antidepressivo. Os níveis de PCR se apresentam aumentados em pacientes com TDM (Valkanova et al., 2013). Descobriu-se que diferentes níveis basais de PCR foram associados a diferentes respostas ao tratamento, além disso, pacientes com baixos níveis dessa proteína tiveram melhor resposta a antidepressivos do que aqueles com níveis mais elevados de PCR (Jun et al., 2019). Por sua vez, Euteneuer et al. (2017) estudaram 98 pacientes adultos com TDM por 16 semanas em uso de antidepressivos e relataram que o treinamento físico aeróbico intenso adjuvante foi associado ao aumento de IL-10 em comparação ao grupo de treinamento de baixa energia.

Com base no exposto até aqui, nota-se que o estudo da terapia antidepressiva associada a exercícios está em fase inicial e merece mais investigações, pois, apesar dos avanços nos estudos que relacionam o TDM com as funções imunológicas, ainda não está claro até que ponto o treinamento físico como adjuvante dos medicamentos antidepressivos impacta diretamente os marcadores inflamatórios em pacientes com TDM. A ausência de clareza se deve, sobretudo, ao fato de os estudos serem muito diferentes entre si, como indicado anteriormente, dificultando a comparação e a conclusão.

1.6 SERTRALINA

Os ISRS são terapias de primeira linha para o TDM, sendo que a sertralina se encaixa nesta classe (Blumenthal et al., 2007). Em um estudo de Blumenthal et al. (2007), 56% dos pacientes que receberam sertralina e 47% designados para treinamentos supervisionados estavam em remissão após 4 meses de tratamento e todos os pacientes alcançaram resultados significativos e comparáveis reduções nos sintomas depressivos.

A eficácia da sertralina como um antidepressivo foi estabelecida em um estudo, após 6 e 8 semanas controladas por placebo (Ventura et al., 2006). A dose inicial recomendada de sertralina para o tratamento da depressão é de 50mg/dia. Caso o paciente não responda a 50 mg/dia de sertralina, pode se beneficiar com a dose aumenta até 200mg/dia em intervalos não inferiores de 1 semana. Frequentemente a sertralina é prescrita nos casos de TDM em doses superiores a 100mg/dia (Ventura et al., 2006).

Parece provável que a terapia com sertralina possa exercer efeitos imunomoduladores por meio de uma diminuição nos níveis da citocina pró-inflamatória IL-12 e um aumento nos níveis das citocinas antiinflamatórias IL-4 e TGF- β 1, o que pode indicar que as citocinas do tipo Th1, Th2 e Th3 estão alteradas nos pacientes deprimidos e alguns deles podem ter sido corrigidos pelo tratamento com sertralina (Sutcgil et al., 2007).

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A resposta dos marcadores inflamatórios ao tratamento antidepressivo ainda não está totalmente esclarecida, tampouco o papel do treinamento físico aeróbico como tratamento adjuvante no TDM. Assim, este estudo é relevante por sondar o efeito da associação entre terapia medicamentosa e treinamento físico aeróbico – em comparação ao tratamento apenas com antidepressivos – sobre os marcadores inflamatórios no TDM, dado que, de acordo com a literatura médica, o treinamento físico aeróbico poderiam incrementar tanto a eficácia do tratamento farmacológico quanto da ação anti-inflamatória.

3 HIPÓTESES

3 HIPÓTESES

3.1 HIPÓTESE PRINCIPAL

- **H0:** Ao final do ensaio clínico, não há diferença nos níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ou cortisol entre o grupo intervenção (GI), que recebeu tratamento farmacológico adjuvante ao treinamento físico aeróbico, e o grupo controle (GC), cujo tratamento foi apenas farmacológico.
- **H1:** Ao final do ensaio clínico, há diferença nos níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ou cortisol entre GI e GC.

3.2 Hipótese Secundária

- **H0:** Não há associação entre a resposta parcial, resposta completa ou remissão ao tratamento e níveis pré-intervenção de alguma interleucina medida (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), TNF- α ou cortisol.
- **H1:** A resposta parcial, resposta completa ou remissão ao tratamento se associa aos níveis pré-intervenção de alguma interleucina medida (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), TNF- α ou cortisol.

4 OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo deste estudo é avaliar em casos de TDM a influência do treinamento físico aeróbicos adjuvantes ao tratamento antidepressivo com sertralina, por quatro semanas, sobre os níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e cortisol.

4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar, com base na Hamilton Rating Scale for Depression 17 itens (HAM-D-17), se, em quatro semanas, o padrão de resposta completa (melhora de 50% na escala), o de resposta parcial (melhora de 25% na escala) ou a remissão (HAM-D-17 final < 8) ao tratamento se correlaciona aos níveis inflamatórios pré-intervenção (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e cortisol) no GC ou no GI.

5 MÉTODOS

5 MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

Neste estudo, utilizou-se um banco de dados do mestrado desenvolvido pela Cristiana Carvalho Siqueira, no ano de 2015, cujo título da dissertação é “Eficácia terapêutica do treinamento físico associado à farmacoterapia na depressão maior” (Siqueira et al., 2016) (ClinicalTrials.gov NCT02427789), sendo este projeto uma análise secundária do estudo clínico mencionado acima. O objetivo do estudo de Cristiana Carvalho Siqueira foi avaliar a eficácia clínica do treinamento físico associado à farmacoterapia na melhora dos sintomas depressivos e dos indicadores de aptidão cardiorrespiratória em pacientes com TDM, sendo que os dados utilizados no presente estudo não foram previamente utilizados.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPEsq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Antes de participarem do estudo, os pacientes receberam esclarecimentos 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 (TCLE) para participar do projeto, seguindo a Resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) para estudos com seres humanos. A identidade dos participantes

foi rigorosamente mantida em sigilo, utilizando-se apenas os dados para fins científicos.

5.2 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo é uma análise secundária do banco de dados de um ensaio clínico controlado randomizado, longitudinal, *single-blind* (Siqueira et al., 2016). Para esse ensaio clínico, o recrutamento de pacientes foi realizado no período de 01/11/2012 a 01/08/2014.

Os pacientes foram incluídos pelo psiquiatra que realizou a triagem e atribuídos aleatoriamente através de um programa de randomização do *site* www.randomization.com. Portanto, os sujeitos tinham igual probabilidade de ser alocado no GI ou no GC. O trabalho de ocultar a alocação foi feito por uma assistente de pesquisa (escalada apenas para essa função), que informava, à responsável pela pesquisa, o código do grupo para o qual o indivíduo foi designado. Em seguida, a responsável pela pesquisa encaminhava o paciente 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 do Laboratório de Investigações Médicas 27 (LIM-27) e do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA), neste último caso, mais especificamente do Projeto Ambulatório Unipolares (AIUNI).

É importante ressaltar que não foram excluídos pacientes com transtorno de ansiedade generalizada, visto sua alta coprevalência com episódios depressivos, desde que o transtorno depressivo, e não o ansioso, fosse o diagnóstico psiquiátrico.

As consultas eram realizadas às terças ou sextas-feiras; no total, foram 5 consultas, incluindo a triagem. Caso o paciente precisasse faltar por motivos pessoais ou feriados, nova visita era reagendada para no máximo uma semana. Faltas às consultas por duas semanas seguintes eram consideradas abandono ao programa.

Na primeira consulta, os pacientes eram avaliados e, para os que fossem admitidos, era agendada uma próxima visita, na mesma semana, quando eram aplicadas as escalas psicométricas, prescrita a medicação, realizado a coleta de sangue e após a coleta, o teste ergoespirométrico. A cada visita, o paciente era reavaliado quanto aos efeitos da medicação.

Além das consultas, o GI era submetido ao treinamento físico, cuja frequência era de quatro vezes na semana, ao passo que o GC era orientado pela pesquisadora responsável, a cada consulta, a não realizar treinamento físico aeróbico no período que durou a pesquisa.

5.3 SUJEITOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Participaram do estudo (Siqueira et al., 2016), 40 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 55 anos, atendidos nos ambulatórios do Grupo de Transtornos do Humor do Laboratório de Neurociências (LIM-27) e do

GRUDA, ambos do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP).

Os pacientes tiveram como diagnóstico episódio depressivo unipolar, segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição, de 1994 (DSM-IV, sigla em inglês). Todos os diagnósticos foram confirmados por psiquiatras que utilizaram o questionário estruturado Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998).

A gravidade da depressão foi avaliada por meio da escala HAMD-17, que é um instrumento auxiliar no diagnóstico da depressão, sensível à mudança de humor observada durante uma intervenção. Nessa escala, escores entre 14 e 18 indicam depressão moderada; entre 19 e 22, depressão grave; e escores maiores ou iguais a 23 indicam depressão muito grave.

Foram selecionados os pacientes que apresentaram escore maior ou igual a 15 na escala HAMD-17 e excluídos aqueles que apresentavam: I) contraindicação para o treinamento físico aeróbico (patologia clínica incapacitante); II) doença cardiovascular e/ou doenças infecciosas; III) doença neurológica; IV) uso de drogas ilícitas, álcool ou tabagismo; V) comorbidade clínica e/ou psiquiátrica em Eixo I, tais como presença ou relato prévio de episódios (hipo)maníacos, esquizofrenia, entre outros; VI) riscos de suicídio e/ou fuga; VII) frequência inferior a 90% de presença no programa de condicionamento físico aeróbico.

Em relação ao tratamento farmacológico, todos os pacientes admitidos no ensaio clínico iniciaram a pesquisa sem medicação antidepressiva, sendo

realizado *wash-out* da medicação, quando necessário, por um período de uma a duas semanas; no caso de fluoxetina, de cinco semanas.

Ao serem incluídos, os pacientes receberam tratamento com sertralina, um potente e específico ISRS, 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, nesse período, a dose poderia ser ajustada, conforme a necessidade do paciente, sendo 100 mg/dia a dose máxima permitida. 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

Conforme indicado anteriormente, os pacientes foram alocados em dois grupos:

- GI: 20 pacientes admitidos nos critérios de inclusão, medicados com sertralina. A frequência do treino foi de 4 vezes por semana, durante 4 semanas, sendo que os pacientes eram monitorados pela frequência cardíaca (FC) de treinamento.
- GC: 20 pacientes admitidos nos critérios de inclusão, medicados com sertralina, que foram orientados e não realizaram treinamento físico aeróbico no período de tratamento.

Não houve grupo placebo neste estudo.

5.4 ESTRATÉGIAS DE RECRUTAMENTO

As estratégias usadas para o recrutamento de pacientes focaram a divulgação da pesquisa em mídias impressas (jornais e revistas populares), rádios, programas de televisão, internet (Google Adwords, redes sociais) e *website* próprio da pesquisa (www.progruda.com), bem como para as equipes médicas de vários setores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Com os participantes que demonstraram interesse em participar da pesquisa e entraram em contato por telefone ou cadastro no *site*, foi realizada uma “pré-triagem” inicial por telefone, a fim de questioná-los a respeito dos critérios de elegibilidade, como a presença e o tempo de sintomas, o uso de medicação e a disponibilidade para comparecer ao IPqHCFMUSP.

Os interessados que atenderam aos critérios necessários foram encaminhados à avaliação clínica, realizada às terças e quartas-feiras nos ambulatórios; caso a inclusão fosse confirmada, os participantes eram encaminhados à fisioterapeuta responsável pela pesquisa, para agendamento da coleta de sangue e do teste ergoespirométrico.

5.5 ESTRATÉGIAS DE ADERÊNCIA AO PROJETO

É fato que a própria sintomatologia da doença, como fadiga, indecisão, baixa autoestima, perda de interesse e prazer, bem como falta ou excesso de sono, predispõe à dificuldade de pacientes com TDM iniciarem e permanecerem em uma rotina de exercício. Somam-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-HCFMUSP e/ou no Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do HCFMUSP, além da frequência de treinamento (quatro vezes por semana).

Diante disso, foram utilizadas duas estratégias para estimular a adesão dos pacientes de ambos os grupos, intervenção e controle, ao protocolo de pesquisa: 1. havia flexibilidade de horários para comparecer às sessões de treino e às consultas; e 2. foi oferecida ajuda de custo, financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), a cada participante que finalizou o programa.

5.6 MATERIAIS

Foram utilizados dois tipos de intervenção: farmacológica (sertralina) e outra não farmacológica, o treinamento físico aeróbico.

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

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 FC foi registrada por meio de ECG computadorizado (HeartWare, Ergo 13, Belo Horizonte, BRA) no repouso, durante o esforço e na fase de recuperação.

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 (%) variáveis, utilizando-se protocolo de Heck modificado, estilo rampa, com velocidade fixa e incrementos de inclinação de 2% a cada minuto (Muotri; Bernik, 2014).

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. Foi escolhida a velocidade que melhor se adequou às condições dos pacientes, de tal forma que o tempo total de exercício ficou entre 8 e 17 minutos (Buchfuhrer et al., 1983), apesar da literatura atual estipular o tempo de exercício entre 8 e 12 minutos (Balady et al., 2010). Portanto, estabeleceu-se um protocolo com característica individualizada (Karila et al., 2001).

Nesse protocolo, os indivíduos permaneceram um minuto em repouso, sendo, logo em seguida, iniciado o teste na velocidade previamente estabelecida. A fase de recuperação foi ativa, com duração de três minutos, iniciada, imediatamente, com velocidades decrescentes com duração de um minuto.

Durante o teste, com o objetivo de aumentar a motivação, os pacientes receberam encorajamento verbal (Andreacci; Lemura; Cohen, 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 fixada próximo à esteira (Faulkner; Eston, 2007; Edvardsen; Hem; Anderssen, 2014).

5.7 PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO

O treinamento físico começou uma semana após o teste ergoespirométrico e consistiu em quatro sessões por semana em dias alternados e com 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 intercalados com 3 dias de descansos, cada paciente ao final deste período realizou 2h40min semanais e 10h40 min mensais de treinamento físico aeróbico.

A intensidade inicial do treinamento da primeira semana foi com uma carga equivalente a 60% do VO_2 máx, sendo realizado de maneira contínua no

primeiro dia e de maneira intermitente no segundo dia, alternando estímulos de 5 minutos a 60% e 5 minutos a 65% do VO_2 máx, respectivamente. As sessões de treinamento no terceiro e no quarto dia de cada semana sempre foram realizadas de maneira intermitente.

Na segunda semana, o mesmo procedimento foi realizado, mas com intensidade de 70% do VO_2 máx (contínuo) e 70% e 75% do VO_2 máx (intermitente). Na terceira e na quarta semana, as intensidades foram aumentadas e mantidas a 80% do VO_2 máx (contínua) e 80% e 85% do VO_2 máx (intermitente) até o final do programa, caracterizando-se como exercício físico rigoroso. Imediatamente após o término da quarta semana, os pacientes foram avaliados pelo método ergoespirométrico.

Uma estratégia usada no programa de treinamento físico aeróbico do projeto foi a presença diária de uma profissional de educação física, a qual monitorava os índices prescritos para o treino e estimulava verbalmente o sujeito, considerando-se que foi demonstrada a efetividade do treinamento supervisionado (Stanton; Reaburn, 2014).

Inicialmente, o treinamento aeróbico dos pacientes foi realizado no Laboratório de Estudos dos Movimentos (LEM) do IOT da FMUSP. Depois de implementado o Centro de Treinamento IPq Em Forma, no 1º andar, ala norte, do IPq-HCFMUSP de São Paulo, os treinos passaram a ser realizados no local.

5.8 CÁLCULO AMOSTRAL

Baseado no estudo de Blumenthal (2008) que apontou 0,82 de efeito como significativo, o tamanho adequado da amostra, neste estudo, com erro tipo I de 5% e poder 70%, seria de 20 pacientes por grupo. A verificação do poder do estudo foi realizada no estudo de Cristiana Carvalho Siqueira.

Espera-se que, nos parâmetros analisados, ocorra uma redução 20% do número de pacientes maior no GI em comparação ao GC. O cálculo da amostra e o da redução foram realizados pelo *software* GPower (www.gpower.hhu.de/).

5.9 PROCEDIMENTOS

Os participantes que completaram o ensaio realizaram 5 consultas até o término do estudo (2012-2014). No primeiro dia (triagem), eram aplicados os questionários MINI e HAMD-17 (Hamilton, 1960). Além disso, era verificado se o paciente atendia aos critérios de elegibilidade citados anteriormente (idade, medicações em uso, contraindicação para o treinamento físico aeróbico, uso de drogas ilícitas ou álcool etc.).

De posse dos critérios positivos para inclusão, o paciente era convidado a participar da pesquisa, mediante confirmação de disponibilidade para comparecer ao IPq nas datas necessárias. Além disso, o paciente era informado sobre as características do grupo em que foi alocado.

Caso estivesse medicado com antidepressivos, a retirada da medicação (*wash-out*) também já era programada. Por fim, foram solicitadas a leitura e a assinatura do TCLE, no caso de concordância em participar do estudo.

Incluídos na pesquisa, a coleta sanguínea e o teste ergoespirométrico eram agendados 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. Além disso, a cronicidade do TDM (período transcorrido desde que apresentou os primeiros sintomas compatíveis com TDM) era investigada, e a medicação prescrita. Nesta visita, eram realizados a coleta de sangue e após a coleta, o teste ergoespirométrico.

As coletas de plasma sanguíneo do GI e do GC para futura análise laboratorial foram realizadas no laboratório de pesquisas do LIM-27, 3º andar, bloco norte do IPq HCFMUSP, às 9h da manhã, com o paciente em jejum de no máximo 10 horas, onde permaneciam armazenadas a -80°C , sendo o tempo de transporte da coleta até o armazenamento de poucos minutos.

Na semana seguinte (Semana 1), os pacientes do GI iniciavam os treinos, que se estenderam até o fim da quarta semana aproximadamente. Na quinta semana, na visita clínica, foram aplicadas novamente as escalas psicométricas (HAMD-17), realizado o teste ergoespirométrico, bem como a coleta de sangue final. Independentemente do grupo (GI ou GC), 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. No entanto, em todos esses casos, mantinha-se o compromisso de realizar os treinos por 4 dias semanais, mesmo

que fossem aos sábados e/ou domingos. Quando se perdia a consulta quinzenal, outra era agendada para o próximo dia de ambulatório.

5.10 ANÁLISE DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS

As coletas de amostras foram feitas entre agosto de 2012 e agosto de 2014 e processadas de forma final em maio de 2015, no Laboratório de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pela equipe do professor Dr. Antônio Lúcio Teixeira. As amostras foram armazenadas o LIM-27 e foram transportadas através de caminhões especializados e estavam refrigeradas.

A coleta de plasma sanguíneo para a medição dos marcadores inflamatórios foi feita uma semana antes do início dos treinos e uma semana após o término das 4 semanas, com o intuito de comparar os níveis desses marcadores. No caso dos pacientes que não participaram do programa de treinamento físico, a coleta de sangue para medição dos marcadores inflamatórios também foi feita na primeira semana após a triagem e depois de 4 semanas.

As amostras sanguíneas foram armazenadas em tubos de vidro e centrifugadas a 2000 x g (EPPENDORF 5804 R) por 15 minutos, em um período inferior a 30 minutos após a coleta.

O cortisol foi colhido aproximadamente às 9h e, após o congelamento da amostra a -196°C, a determinação do hormônio foi feita por radioimunoensaio, utilizando um *kit* comercial para ELISA (Enzyme Linked ImmunonoSorbent

Assay, sigla em inglês) do Immuno-Biological Laboratories (IBL). Além disso, o *kit cytometric bead array* (CBA) (BD™) foi usado neste estudo para a quantificação das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α em uma mesma amostra. Seis populações de *beads* com distintas intensidades de fluorescência foram conjugadas com um anticorpo de captura específico para cada citocina; essas populações foram misturadas para formar o CBA e lidas no canal FL3 do citômetro de fluxo BD FACScalibur™.

As populações de *beads* foram visualizadas de acordo com as suas respectivas intensidades de fluorescência: da menos brilhante para a mais brilhante. No CBA, as *beads* de captura das citocinas foram misturadas com o anticorpo de detecção conjugado com o fluorocromo PE, posteriormente foram incubadas com as amostras para formar o ensaio "em sanduíche".

Os tubos foram preparados com: 50 μ L de amostra, 50 μ L da mistura de *beads* e 50 μ L do reagente de detecção Th1/Th2 PE (Human Th1/Th2 PE Detection Reagent: 1 vial, 4 mL); o mesmo procedimento foi realizado para obter a curva-padrão. Os tubos foram homogeneizados e incubados por três horas, em temperatura ambiente, no escuro.

6 PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

6 PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

Para fins descritivos, as variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas foram apresentadas de acordo com suas distribuições, as quais foram avaliadas quanto à normalidade por meio das estatísticas de assimetria e curtose, além de métodos gráficos. Idade, HAMD-17 e cortisol apresentaram distribuição normal e, portanto, apresentados em média e desvio padrão, ao contrário das citocinas, que foram apresentadas em mediana e quartis.

Para avaliar o efeito da intervenção sobre os marcadores inflamatórios (citocinas e cortisol) e o HAMD-17, foi utilizada a ANOVA de medidas repetidas. As citocinas foram transformadas logaritmicamente antes desta análise para atender à suposição de normalidade. Os resultados desta análise foram apresentados juntamente com o tamanho do efeito correspondente (eta-quadrado parcial). Além disso, equações de estimativa generalizadas (GEE) foram modeladas servindo como análises de sensibilidade, produzindo essencialmente os mesmos resultados.

Para o objetivo secundário de verificar os parâmetros associados à remissão (desfecho binário) e resposta (desfecho ordinal), os grupos foram comparados com os testes estatísticos apropriados. Para o resultado de remissão, Mann-Whitney, teste T de Student (variáveis normais) e os testes Qui-quadrado / Exato de Fisher foram usados conforme apropriado. Para o resultado da resposta, os testes de Kruskal-Wallis, ANOVA unilateral e de tendência linear Qui-quadrado foram usados conforme apropriado.

As estatísticas foram cegadas.

A dosagem de sertralina foi analisada como uma covariável para analisar se haveria uma diferença na variação dos níveis de interleucina no início do estudo e na resposta e remissão. Os resultados também foram corrigidos para idade e sexo.

7 RESULTADOS

7 RESULTADOS

7.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

As informações demográficas para os grupos GC (n = 20) e GI (n = 20) são apresentadas na **Tabela 1**. Na comparação entre os grupos, não houve diferença em relação a: idade [GC 38,6 ± 9,3 anos vs. GI 43,5 ± 11,4 anos]; sexo [GC 2 (Masculino) / 18 (Feminino) vs. GI 4 (Masculino) / 16 (Feminino)]; e HAMD-17 basal [GC 19,8 ± 3,8 vs. GI 18,9 ± 3,39]. Os níveis das citocinas inflamatórias e cortisol pré-tratamento também não apresentaram diferença quando os grupos foram comparados.

Tabela 1 - Caracterização da amostra do estudo

Variável	Grupo	
	GI (n = 20)	GC (n = 20)
Idade	43,50 ± 11,4	38,65 ± 9,3
Sexo feminino	16/20 (80%)	18/20 (90%)
HAMD-17 basal	18,90 ± 3,39	19,79 ± 3,78
Marcadores inflamatórios basais		
IL-1 β	3,91 (3,75 – 4,24)	3,80 (3,65 – 3,96)
IL-6	2,14 (1,9 – 2,48)	2,17 (1,87 – 2,95)
IL-8	3,11 (2,98 – 3,35)	2,95 (2,81 – 3,12)
IL-10	1,16 (1,16 – 1,26)	1,14 (1,07 – 1,21)
IL-12	1,29 (1,17 – 1,41)	1,25 (1,17 – 1,41)
TNF- α	2,12 (2,02 – 2,31)	2,12 (1,91 – 2,15)
Cortisol	73,80 ± 45,91	84,97 ± 63,44

Variáveis contínuas foram apresentadas pela mediana ou pelos quartis, exceto idade, HAMD-17 e cortisol, apresentados pela média e pelo desvio-padrão (\pm). Variáveis categóricas foram apresentadas como n (%).

7.2 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal deste estudo foi avaliar em casos de TDM a influência do treinamento físico aeróbico adjuvante ao tratamento antidepressivo com sertralina, por quatro semanas, sobre os níveis de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e cortisol.

A partir da **Tabela 2**, é possível observar que houve uma diminuição significativa nos níveis de cortisol com o tempo ($p=0,035$), mas não existe diferença entre o GC e o GI. Além disso, houve uma redução significativa no escore da HAMD-17 com o tempo ($p<0,001$), porém, novamente, não há diferença entre o GI e o GC.

Tabela 2 - Efeito da atividade física nos níveis dos marcadores inflamatórios e da HAMD-17 (n = 40)

Marcadores inflamatórios (transf. log.)	Efeito independente	Diferença média (IC 95%)	η^2 parcial	Valor p
IL-1 β	Diferença após 4 semanas	0,016 (-0,006 - 0,039)	0,053	0,151
	Diferença entre os grupos	-0,003 (-0,049 - 0,042)	0,001	0,882
IL-6	Diferença após 4 semanas	0,034 (-0,014 - 0,083)	0,052	0,158
	Diferença entre os grupos	-0,056 (-0,153 - 0,041)	0,035	0,250
IL-8	Diferença após 4 semanas	0,017 (-0,012 - 0,046)	0,034	0,251
	Diferença entre os grupos	-0,018 (-0,077 - 0,04)	0,011	0,528
IL-10	Diferença após 4 semanas	0,039 (-0,011 - 0,089)	0,060	0,127
	Diferença entre os grupos	-0,021 (-0,122 - 0,081)	0,005	0,679
IL-12	Diferença após 4 semanas	0,035 (-0,015 - 0,085)	0,049	0,168
	Diferença entre os grupos	-0,042 (-0,143 - 0,058)	0,019	0,396
TNF- α	Diferença após 4 semanas	0,035 (-0,006 - 0,077)	0,072	0,095
	Diferença entre os grupos	-0,018 (-0,101 - 0,066)	0,005	0,671
Cortisol	Diferença após 4 semanas	16,673 (1,45 - 31,896)	0,112	0,035
	Diferença entre os grupos	-0,38 (-31,249 - 30,489)	0,000	0,980
HAMD-17 (n = 38)	Diferença após 4 semanas	9,789 (8,134 - 11,445)	0,800	< 0,001
	Diferença entre os grupos	-1,684 (-4,995 - 1,627)	0,029	0,309

O efeito do grupo de alocação foi estimado a partir de sua interação com o tempo.
Transf. log.: transformação logarítmica.

A **Figura 1** e a **Figura 2** ilustram o comportamento do cortisol e da HAMD-17, respectivamente, entre o GC e o GI e no período antes e após o tratamento.

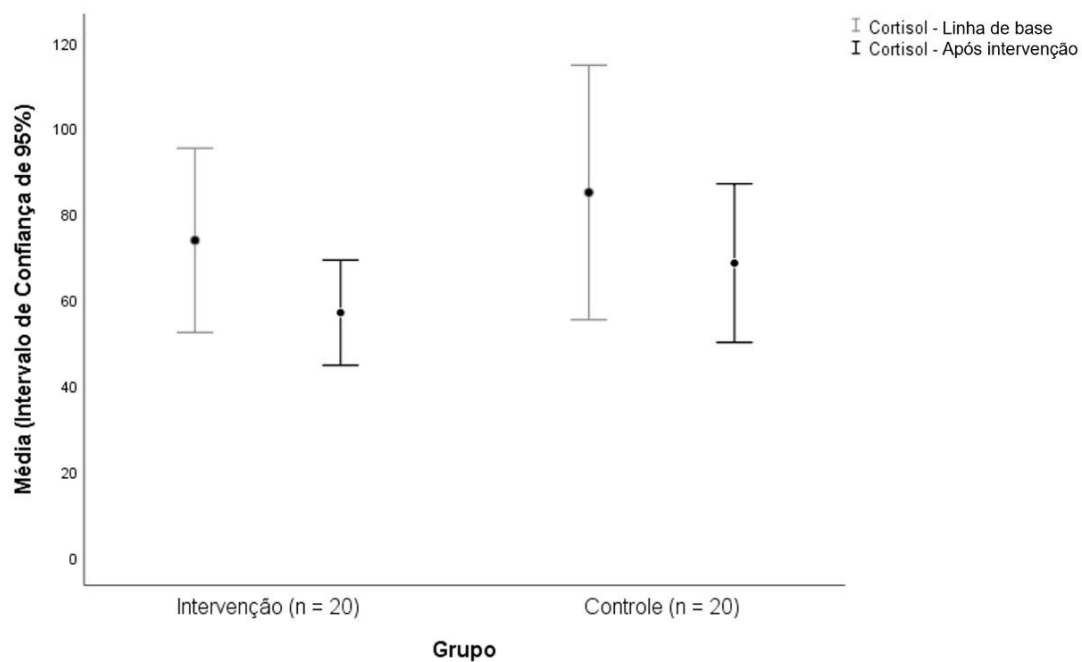


Figura 1 - Cortisol antes e após o tratamento segundo o grupo

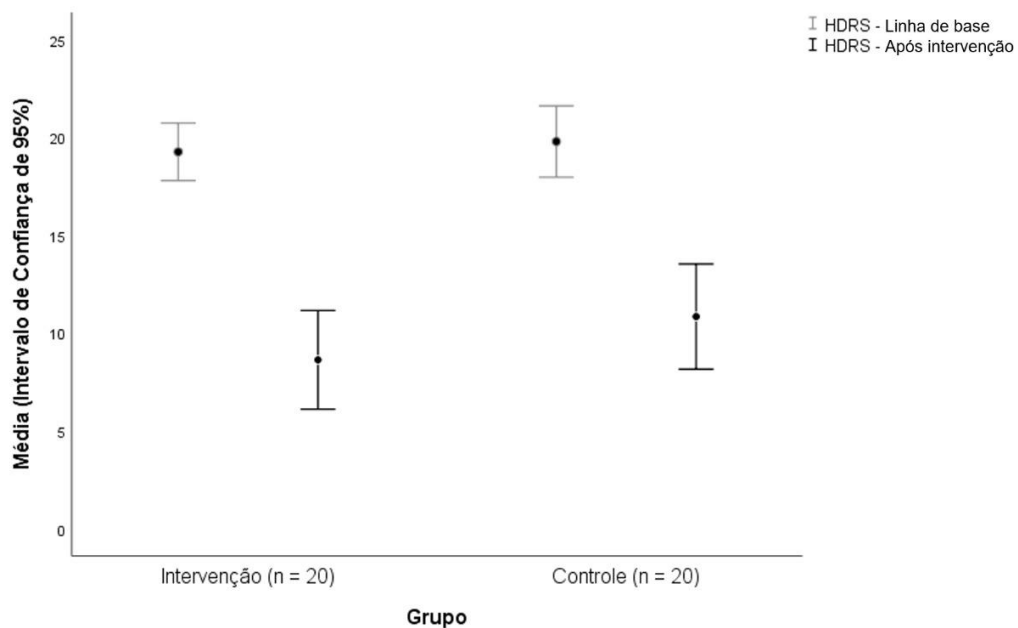


Figura 2 - HAMD-17 antes e após o tratamento segundo o grupo

7.3 OBJETIVO SECUNDÁRIO

O objetivo secundário deste trabalho foi estudar se o padrão de resposta total, parcial ou remissão ao tratamento se correlaciona aos níveis inflamatórios pré-intervenção (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e cortisol) no GC e no GI.

Na **Tabela 3**, observa-se, ao trabalhar com a amostra inteira de 40 sujeitos, que o sexo feminino apresentou menor remissão [com remissão 9 (64,8%) vs. sem remissão 23 (95,8%)], ($p=0,02$). Dentre os sujeitos que alcançaram a remissão, o estudo revelou que 10 (71,4%) eram do GI ($p=0,044$). Quanto aos níveis pré-tratamento dos marcadores inflamatórios e cortisol, não houve diferença significativa entre aqueles que não apresentaram remissão e os que apresentaram.

Tabela 3 - Caracterização da amostra segundo a remissão após o tratamento

Variáveis	Remissão (n = 14)	Sem remissão (n = 24)	Valor p
Grupo intervenção	10 (71,4%)	9 (37,5%)	0,044
Idade	43,93 \pm 10,10	39,33 \pm 11,07	0,211
Sexo feminino	9 (64,8%)	23 (95,8%)	0,018
HAMD-17 basal	18,57 \pm 2,14	20,08 \pm 3,89	0,131
Marcadores inflamatórios basais			
IL-1 β	3,86 (3,75-4,07)	3,81 (3,65-3,96)	0,174
IL-6	2,18 (1,83-2,50)	2,18 (1,99-2,62)	0,739
IL-8	3,09 (2,96-3,48)	3,03 (2,83-3,24)	0,303
IL-10	1,16 (1,12-1,16)	1,19 (1,12-1,26)	0,408
IL-12	1,25 (1,17-1,41)	1,25 (1,17-1,41)	0,806
TNF- α	2,12 (2,02-2,45)	2,12 (1,91-2,23)	0,580
Cortisol	81,22 \pm 51,85	83,30 \pm 57,04	0,911

Variáveis contínuas foram apresentadas pela mediana e pelos quartis, exceto idade, HAMD-17 e cortisol, apresentados pela média e pelo desvio-padrão (\pm). Variáveis categóricas foram apresentadas como n (%).

Ao avaliar a resposta completa, resposta parcial e sem resposta, com base na **Tabela 4**, verificou-se que não houve efeito dos níveis pré-tratamento

da IL-6 serem maiores em não respondedores, quando comparados com pacientes com resposta total e resposta parcial ($p=0,069$). Pode-se observar que 59,1% dos que atingiram resposta completa pertenciam ao GI.

Tabela 4 - Caracterização da amostra segundo a resposta ao tratamento

Linha de base	Resposta completa (n = 22)	Resposta parcial (n = 12)	Sem resposta (n = 4)	Valor p
Grupo intervenção	13 (59,1%)	4 (33,3%)	2 (50,0%)	0,345
Idade	43,55 ± 2,27	38,50 ± 3,07	34,75 ± 5,31	0,206
Sexo feminino	17 (77,3%)	11 (91,7%)	4 (100%)	0,162
HAMD-17 basal	19,91 ± 0,702	18,08 ± 0,95	21,75 ± 1,65	0,124
Marcadores inflamatórios basais				
IL-1 β	3,86 (3,75-4,07)	3,8 (3,75-3,96)	3,7 (3,57-7,7)	0,821
IL-6	2,17 (1,98-2,5)	2,08 (1,79-2,29)	2,84 (2,34-7,81)	0,069
IL-8	3,11 (2,99-3,38)	2,93 (2,73-3,33)	2,93 (2,86-3,03)	0,227
IL-10	1,16 (1,12-1,21)	1,16 (1,06-1,21)	1,23 (1,19-5,65)	0,302
IL-12	1,29 (1,17-1,41)	1,21 (1,17-1,41)	1,17 (1,17-9,25)	0,630
TNF- α	2,12 (1,94-2,23)	2,12 (1,88-2,15)	2,23 (2,1-8,68)	0,177
Cortisol	78,83 ± 11,89	85,42 ± 16,10	94,27 ± 27,88	0,859

Variáveis contínuas foram apresentadas pela mediana e pelos quartis, exceto idade, HAMD-17 e cortisol, apresentados pela média e pelo desvio-padrão (\pm). Variáveis categóricas foram apresentadas como n (%).

A **Figura 3** ilustra os níveis de IL-6 segundo a resposta total, resposta parcial e não resposta.

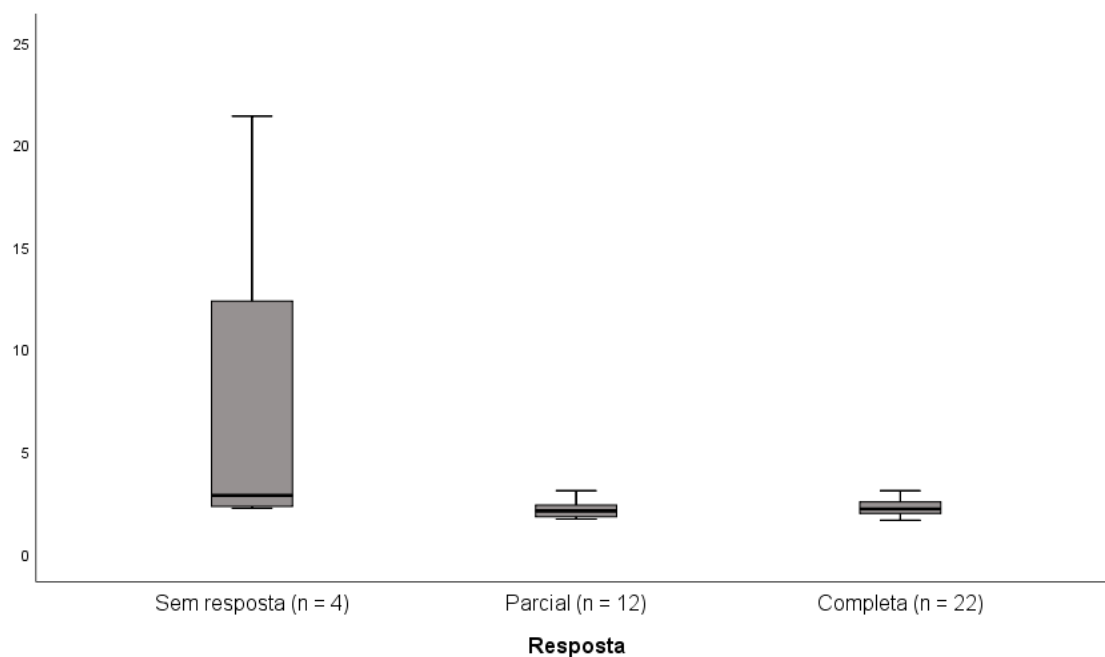


Figura 3 - Níveis de IL-6 basal segundo a resposta ao tratamento

Por fim, foi analisada a associação através da ANOVA de medidas repetidas entre os níveis basais dos marcadores inflamatórios e a variação da HAMD-17. Não foi encontrada associação significativa entre os marcadores inflamatórios e o cortisol com a HAMD-17 ao longo do tempo (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Associação entre os marcadores inflamatórios basais e a variação da HAMD-17 (n = 38)

Parâmetros	η^2 parcial	Valor p
Marcadores inflamatórios basais (log.)		
IL-1 β	0,033	0,276
IL-6	0,030	0,300
IL-8	0,012	0,513
IL-10	0,023	0,363
IL-12	0,022	0,378
TNF- α	0,013	0,500
Cortisol	0,058	0,146

O efeito foi estimado a partir da interação com o tempo.
Log.: transformação logarítmica.

8 DISCUSSÃO

8 DISCUSSÃO

Neste estudo, houve diminuição dos níveis de cortisol, independentemente da realização do treinamento físico aeróbico. Verificou-se, também, que a taxa de remissão ao tratamento com antidepressivo não diferiu entre os grupos (GC e GI), observando-se que não houve efeito nos níveis de IL-6 em respondedores totais e parciais. Outrossim, a remissão clínica foi associada ao sexo feminino e ao GI.

É importante destacar que este estudo se difere dos anteriores, pois foi analisada uma gama maior de interleucinas pró e anti-inflamatórias. Ademais, tanto o GI quanto o GC realizaram tratamento com antidepressivo, sendo este especificado, o que permite a novos estudos trabalhar com outros medicamentos para efeitos comparativos.

Do objetivo primário, o único dado significativo diz respeito à variação nos níveis de cortisol, que tiveram uma diminuição significativa após as 4 semanas de intervenção, porém não houve diferença segundo os grupos (GI e GC). Esse dado se mostra relevante tendo em vista que o cortisol elevado observado no TDM pode causar lesão no hipocampo e reduzir a plasticidade neural (Reid; Wart, 2001). Assim, um círculo vicioso começa após lesões induzidas por hipocortisolemia no hipocampo, levando a uma menor inibição do eixo HPA e, por conseguinte, a um aumento adicional nos níveis de cortisol (Stokes, 1995; Juruena et al., 2018).

Gibbons (1964) também descobriram que os níveis de cortisol plasmático durante a remissão de um episódio depressivo eram menores do que durante a fase aguda da doença. A hipótese de níveis mais baixos de cortisol estarem associados ao uso de antidepressivos é baseada no fato de que esses agentes podem inibir os transportadores de esteroides na barreira hematoencefálica, mais especificamente o complexo multirresistente à glicoproteína-p, que limita o acesso ao cortisol pelo cérebro, e pode induzir resistência do receptor de glicocorticoide (RG), o que levaria o cortisol para dentro dos neurônios, aumentando o nível desse hormônio no cérebro (Holsboer, 2000; Juruena et al., 2004). A atuação dos antidepressivos leva a uma maior ativação dos receptores cerebrais de glicocorticoides e do receptor mineralocorticoide, maior *feedback* negativo no eixo HPA e, por fim, normalização da hiperatividade (encontrada em pacientes com TDM) do eixo HPA, potencialmente melhorando seus sintomas depressivos (Holsboer, 2000; Juruena et al., 2004).

A redução promovida pelos antidepressivos, entretanto, não foi aumentada com a adição de treinamento físico aeróbico como adjuvantes ao tratamento farmacológico. Um estudo recente observou que pode haver uma via de ação diferente entre essas duas intervenções; além disso, as intervenções com treinamento físico foram comparadas favoravelmente aos ISRS (Cusimano; VanderBerg, 2020). Outro achado do estudo foi que a dose de exercício parece ser mais importante do que a frequência, e o resultado pode ser diferente dependendo do tipo de exercício (Cusimano; VanderBerg,

2020), o que provavelmente explica porque não houve sinergia entre as duas intervenções no presente estudo.

Neste estudo, conforme visto, os níveis de cortisol diminuíram significativamente após as 4 semanas de intervenção, mas não diferiram entre os grupos (GC e GI). Isso indica que o antidepressivo utilizado teve uma ação sobre os níveis de cortisol, porém não houve sinergia entre a ação do antidepressivo e a do treinamento físico aeróbico, por isso não há diferença entre os grupos. Como citado no estudo acima (Cusimano; VanderBerg, 2020), as vias de ação dos antidepressivos e do treinamento físico aeróbico podem ser diferentes; outrossim, a dose do treinamento físico aeróbico pode não ter sido suficiente para que ocorresse uma diferença entre os grupos, não havendo sinergia entre essas duas intervenções.

Ainda com relação aos níveis de cortisol, o tratamento apenas farmacológico poderia ter surtido mais efeito do que associado ao treinamento físico aeróbico, uma vez que o tratamento com antidepressivo diminuiu os níveis de cortisol, porém não há muitos estudos que mostrem que o treinamento físico diminuiria os níveis desse hormônio. É relevante destacar também que o período de treinamento físico aeróbico foi apenas de 4 semanas, possivelmente uma intervenção por um período maior poderia acarretar resultados diferentes.

A partir dos resultados deste estudo, a H1 deve ser rejeitada, pois não há diferença significativa nos níveis das interleucinas ou cortisol entre o GI e o GC ao fim do ensaio clínico, apesar de ter sido observada uma diminuição dos

níveis de cortisol após as 4 semanas, porém não relacionada ao tratamento farmacológico adjuvante ao treinamento físico aeróbico.

Referente ao objetivo secundário deste estudo, não foi encontrado dado significativo, porém observou-se que não houve diferença nos níveis basais de IL-6 em pacientes não respondedores quando comparados a respondedores totais e parciais. Diante disso, é relevante apontar que apenas um pequeno número de estudos avaliou o comportamento dos níveis de citocinas na previsão da resposta ao tratamento no TDM (Janssen et al., 2010). O'Brien et al. (2007) observaram que os níveis plasmáticos de IL-6 estavam aumentados, antes do tratamento, em pacientes resistentes ao tratamento, em comparação com os pacientes que mais tarde responderiam aos antidepressivos.

Ademais, em pacientes com TDM que não respondem a ISRS, observaram-se altos níveis de IL-6; além disso, pacientes com história prévia de resistência a ISRS, mas que estava atualmente eutímico, apresentaram níveis de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias semelhantes a indivíduos saudáveis, o que indica que a supressão de citocinas pró-inflamatórias parece uma resposta necessária para recuperação do TDM (O'Brien et al., 2007). Adicionalmente, outros estudos, embora pequenos, sugerem que os níveis séricos de IL-6 antes do tratamento podem desempenhar um papel na previsão do resultado do tratamento (Janssen et al., 2010).

Outrossim, Maes et al. (1995) analisaram as concentrações plasmáticas de IL-6 em pacientes com depressão aguda antes e após o tratamento com drogas antidepressivas: apesar da melhora significativa na HAMD-17, nem a

fluoxetina nem os antidepressivos tricíclicos tiveram qualquer efeito sobre a IL-6 (Maes et al., 1995). Outros estudos apontaram que os níveis de IL-6 diminuem com o tratamento farmacológico (Basterzi et al., 2005; Lindqvist et al., 2017).

No que diz respeito ao grau de inflamação, há divergência entre os estudos: alguns mostram uma resposta alta associada a um nível baixo de inflamação; outros, uma resposta menor com níveis baixos de inflamação (Arteaga-Henriquez et al., 2019). Outro estudo não encontrou diferenças nos níveis basais de IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, TNF- α e IFN- γ em pacientes respondedores e não respondedores com TDM (Liu et al., 2019).

Analisando-se a literatura médica sobre o assunto, observa-se que os resultados dos artigos que buscaram uma resposta ao tratamento a partir dos níveis das interleucinas na linha de base são conflitantes. Enquanto alguns mostraram que os pacientes respondedores apresentavam menor nível basal de interleucinas pró-inflamatórias, outros mostraram não haver relação entre o nível das interleucinas no pré-tratamento e a resposta ao tratamento (considerada quando havia uma diminuição de 50% na pontuação da HAMD-17). No geral, houve uma tendência à diminuição dos níveis basais de IL-6 em pacientes respondedores totais e parciais, quando comparados a não respondedores.

No presente estudo, não houve diferença nos níveis de IL-6 em pacientes não respondedores, quando comparados com respondedores parciais e totais, é preciso levar em conta o tamanho da amostra de cada grupo, que é muito discrepante. Assim, essa tendência pode ter sido dada

devido ao grupo de respondedores totais mais o grupo de respondedores parciais terem, juntos, 34 pacientes, enquanto o grupo de não respondedores apresentava apenas 4 pacientes; com isso, não é possível chegar a uma conclusão acerca da influência dos níveis basais de IL-6 nos padrões de resposta ao tratamento.

Outros pontos encontrados neste estudo foram uma remissão associada ao GI

Sobre a remissão ter ocorrido mais no GI, um estudo observou que três ensaios clínicos (Babyak et al., 2000; Blumenthal et al., 2007; Hoffman et al., 2008) não indicaram diferença significativa na remissão, após 16 semanas, de pacientes tratados com sertralina e daqueles atribuídos ao treinamento físico aeróbico, ao passo que dois estudos (Blumenthal et al., 1999; Murri et al., 2015) que avaliaram a combinação de um regime antidepressivo e o treinamento físico produziram resultados mistos: um destes relatou taxas de remissão semelhantes entre grupos de tratamento; o outro encontrou taxas de remissão estatisticamente significativa mais baixas em pacientes idosos recebendo sertralina em monoterapia do que naqueles atribuídos a uma combinação de sertralina e treinamento físicoaeróbico (Gartelehner et al., 2015).

Foi observado também que, entre os pacientes avaliados como em remissão total no final do período de tratamento de 4 meses, aqueles que eram do grupo que realizou treinamento físico físico tinham menos probabilidade de recaída quando comparados aos que só receberam tratamento farmacológico, porém a combinação de exercícios com medicação não conferiu vantagem

adicional sobre nenhum dos tratamentos isoladamente, ocorrendo, na verdade, o oposto do que era esperado, pelo menos no que diz respeito a taxas de recaída para pacientes que inicialmente responderam bem ao tratamento (Babyak et al., 2000). Outro estudo mostrou que tanto os pacientes que apenas receberam sertralina quanto os que combinaram treinamento físico aeróbico e medicação atingiram a remissão, sendo que, no grupo que recebeu somente o tratamento farmacológico, mais pacientes atingiram remissão (Blumenthal et al., 2007).

Neste estudo, há uma maior remissão no GI. Esta foi uma descoberta esperada, porque presumia-se que a combinação de treinamento físico aeróbico com medicamentos teria um efeito aditivo. Pode-se pensar, pelo que se observou no trabalho de Cusimano et al. (2020), que a via de ação do antidepressivo e a do treinamento físico são diferentes. Assim, a ação de cada um pode desencadear um efeito aditivo, melhorando o quadro clínico do paciente.

É importante considerar também que o valor de p nos grupos que atingiram remissão é muito próximo a 0,05 ($p=0,044$), conforme mostrou a **Tabela 3**, ou seja, é um valor pequeno. Além disso, o tamanho da amostra de cada grupo é heterogênea. Caso o fosse mais homogêneo, o resultado poderia ter sido diferente, podendo acarretar um valor de p com maior significância. Ou seja, como neste estudo um grupo tem mais participantes que o outro e o tamanho da amostra é pequeno, essas discrepâncias podem fazer diferença no valor final. Se o número de pacientes não remitentes é maior, isso pode levar a diferença em relação àqueles que remitiram a não ter significância.

9 MODELO DE HIPÓTESE

9 MODELO DE HIPÓTESE

Levando-se em consideração os dados mostrados neste estudo, levanta-se a seguinte hipótese: não há associação entre o tratamento farmacológico adjunto ao treinamento físico aeróbico no que se refere aos níveis dos marcadores inflamatórios ou à resposta clínica. Isso talvez possa ser explicado pelo fato de que cada qual tenha um mecanismo de ação, sem exercer sinergia. Outra hipótese é a de que não há uma ação anti-inflamatória mais contundente, pois não ocorre diminuição dos níveis das citocinas pró-inflamatórias ou aumento dos níveis das citocinas anti-inflamatórias no GI quando comparado ao GC.

Desse modo, pode-se pensar que há um efeito tanto do antidepressivo como do treinamento físico aeróbico, mas de forma independente, visto que os dois tratamentos em conjunto não aumentaram significativamente os níveis das interleucinas anti-inflamatórias tampouco diminuíram os níveis das interleucinas pró-inflamatórias. Cada intervenção teve o seu efeito, mas, em conjunto, não há uma melhora significativa.

Este estudo revelou também que não é possível prever o padrão de resposta ao tratamento a partir dos níveis basais das interleucinas e do cortisol, visto que os níveis basais das interleucinas inflamatórias não se correlacionam ao padrão de resposta ao tratamento, ou seja, uma melhora de 50% na pontuação da HAMD-17. Diante disso, acredita-se que indivíduos com níveis mais elevados de interleucinas pró-inflamatórias ou níveis menores de

interleucinas anti-inflamatórias, no pré-tratamento, não necessariamente terão um padrão de resposta melhor ou pior ao final das 4 semanas de intervenção.

Os principais pontos fortes deste estudo são a utilização de uma amostra homogênea de pacientes sem comorbidades, a supervisão do treinamento físico por um profissional de educação física, o padrão fisiológico e a especificação do tipo de medicação.

O pequeno tamanho da amostra pode representar uma limitação, na medida em que alguns dos resultados poderiam ter sido positivos se mais pacientes tivessem sido incluídos em cada grupo, e a pequena amostra impede a generalização dos resultados encontrados para outras populações. Algumas variáveis podem influenciar nos resultados, como a inclusão de ambos os sexos, a ampla faixa etária (18 a 55 anos); a inclusão de pacientes com depressão moderada e grave; e outras disparidades entre os sujeitos envolvendo diferenças na dieta, genética e estado imunológico ou diferenças no mesmo sujeito ao longo do tempo, tais como mudanças nos ciclos diurnos e outros ritmos, mecanismos de reparo biológico, variáveis dietéticas e envelhecimento, que não puderam ser controlados nos critérios de inclusão. A ampla faixa etária pode influenciar no desempenho do treinamento físico aeróbico, pois os idosos não apresentam a mesma condição física que os mais jovens. Além disso, a inclusão de pacientes com depressão moderada e grave pode ter influenciado a resposta aos antidepressivos, pois a dosagem utilizada nos casos de depressão moderada pode ser menor do que nos casos de depressão grave. Os pacientes com depressão grave podem não apresentar resposta ao tratamento, ao contrário dos pacientes com depressão moderada.

Diferenças entre os indivíduos em termos de dieta, genética e estado imunológico podem influenciar os níveis de citocinas pró e antiinflamatórias, levando a resultados diferentes. Além disso, diferenças no mesmo sujeito ao longo do tempo, devido a mudanças nos ciclos diurnos e outros ritmos, mecanismos de reparo biológico, variáveis dietéticas e envelhecimento, podem levar a diferenças nos níveis de citocinas pró e antiinflamatórias. As consequências da perturbação do sistema circadiano e do sono são profundas e têm inúmeras ramificações metabólicas, algumas das quais podem ser agravadas por efeitos adversos nas escolhas alimentares, potencialmente promovendo diferenças nos níveis de citocinas. Pelo fato de os pacientes terem interesse em participar do projeto, caracteriza-se um viés de seleção. Os pacientes também deveriam ter uma alta aderência ao treino, o que poderia influenciar nos resultados de resposta ao tratamento. Além disso, a falta de resposta ao treinamento físico também pode estar relacionada às características do treinamento, visto que a intensidade deste foi diferente para cada paciente e isso pode ter influenciado os resultados da intervenção de treinamento físico aeróbico adjunto ao tratamento antidepressivo.

10 CONCLUSÃO

10 CONCLUSÃO

Embora existam evidências anedóticas e epidemiológicas de um resultado clínico mais positivo quando o treinamento físico é usado como adjuvante ao tratamento antidepressivo em casos de TDM, este ensaio clínico não observou tal fato. A pontuação da HAMD-17 não se correlacionou aos níveis pré-tratamento de nenhuma interleucina.

Sendo assim, novos estudos devem explorar a associação entre o tratamento farmacológico adjunto ao treinamento físico e os níveis dos marcadores inflamatórios, além da resposta clínica obtida com o aumento ou diminuição das interleucinas. Para os novos estudos, sugere-se que sejam considerados outros tipos de fármacos e/ou maior tempo de intervenção.

11 REFERÊNCIAS

11 REFERÊNCIAS

Allison DJ, Sharma B, Timmons BW. The efficacy of anti-inflammatory treatment interventions on depression in individuals with major depressive disorder and high levels of inflammation: A systematic review of randomized clinical trials. *Physiol Behav.* 2019; 207:104-12.

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

APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed, DSM-IV). *American Psychiatric Association.* 1994.

Arranz L, Arriero M, Villatoro A. Blood reviews interleukin-1 β as emerging therapeutic target in hematological malignancies and potentially in their complications. *Blood Rev.* 2017;31(5):306-17.

Arteaga-Henríquez G, Simon MS, Burger B, Weidinger E, Wijkhuijs A, Arolt V, Birkenhager TK, Musil R, Müller N, Drexhage HA. Low-grade inflammation as a predictor of antidepressant and anti-inflammatory therapy response in MDD patients: a systematic review of the literature in combination with analysis of experimental data collected in the EU-MOODINFLAME Consortium. *Front Psychiatry.* 2019;10:458.

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

Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2433-45.

Balady GJ; Arena R; Sietsema K; Myers J; Coke L; Fletcher GF; Forman D; Franklin B; Guazzi M; Gulati M; Keteyian SJ; Lavie CJ; Macko R; Mancini D; Milani RV. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.

Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Göka E. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2005;20:473-6.

Baumeister D, Russell A, Piarante CM, Mondelli V. Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014; 49:841-9.

Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML, Maes M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*. 2013;11(200):1-16.

Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med*. 1999;159:2349-56.

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;75 Suppl 2:S48-53.

Boettger S, Müller H, Oswald K, Puta C, Donath L, Gabriel HHW, Bär K. Inflammatory changes upon a single maximal exercise test in depressed patients and healthy controls. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2010;34(3):475-8.

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.

Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(9):846-56.

Carneiro LSF, Mota MP, Vieira-Coelho MA, Alves RC, Fonseca AM, Vasconcelos-Raposo J. Monoamines and cortisol as potential mediators of the relationship between exercise and depressive symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;267(2):117-21.

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;15(2):CD006117.

Colbert L, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, Pahor M, Taaffe DR, Brach J, Rubin S, Harris TB. et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(7):1098-104.

Cronin O, Keohane DM, Molloy, MG, Shanahan F. The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: a systematic review. *Mon J Assoc Physicians*. 2017;110(10):629-37.

Cusimano J, VandenBerg A. Low-hanging fruit for getting back on your feet: A critical review of diet and exercise interventions for depression. *J Affect Disord*. 2020;1:100019.

Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, Mellon SH, Rosser R, Reus VI, Wolkovitz OM. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res*. 2009;43(11):962-9.

Edvardsen E., Hem E., Anderssen S. A. End criteria for reaching maximal oxygen uptake must be strict and adjusted to sex and age : a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014; 9(1):18-20.

Eskeland, S, Halvorsen, J.A., Tanum, L.. Antidepressants have anti-inflammatory effects that may be relevant to dermatology: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(II):897-905.

Euteneuer F, Dannehl K, Rey A, Engler H, Schedlowski M, Rief W. Immunological effects of behavioral activation with exercise in major depression: An exploratory randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2017;7(5):1132.

Eyre H; Baune BT. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav Immun*. 2012;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;101(5):613-20.

Gao S, Huo J, Pan Q, Li X, Chen H, Huang J. The short-term effect and safety of duloxetine in osteoarthritis. *Med Open*. 2019;98(44):1-9.

Gartelehner G, Gaynes BN, Amick HR, Asher GN, Morgan LC, Schwimmer EC, Forneris C, Boland E, Lux LJ, Gaylord S, Bann C, Pierl CB, Lohr KN. Comparative benefits and harms of antidepressant, psychological, complementary, and exercise treatments for major depression: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;164(5):331-41.

Gibbons JL. Cortisol secretion rate in illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1964;10(6):572-5.

Hallberg, L; Janelidze S; Engstrom G; Wisén AGM; Westrin A; Brundin L. Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;126(1-2):262-7.

Hamilton MA. Rating scale for depression. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.

Harvey SB; Overland S; Hatch SL; Wessely S; Psych FRC; Mikletun A; Hotopf M. Exercise and the Prevention of Depression: Results of the HUNT Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2018;175(1):28-36.

Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Uçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *CNS Drugs*. 2012;26(4):297-307.

Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein Junior M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, Paula AP, Althoff AC, Souza EJR, Neubarth F, Lage LV, Rezende MC, Renato de Assis M, Lopes MLL, Jennings F, Araújo RLC, Cristo VV, Costa EDG, Kaziyama HHS, Yeng LT, Iamamura M, Saron TRP, Nascimento OJM, Kimura LK, Leite VM, Oliveira J, Branco de Araújo GT, Fonseca MCM. Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. *Bras Rheumatol*. 2010;50(1):61-6.

Hiles SA, Baker AL, Malmanche T, Attia J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression : Exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun.* 2012;26(7):1180-8.

Hoffman BM, Blumenthal JA, Babyak MA, Smith PJ, Rogers SD, Doraiswamy PM, Sherwood A. Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:1344-52.

Holsboer, F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000;27:477-501.

Janssen DGA, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 2010;25:201-15.

Jun Z; Yingyingb Y; Ashokb T; Jianzhonga F; Shengjuna Z; Weihuaa S; Zhonga Y; Yanfangc L; Yonggui Y. Baseline serum C-reactive protein levels may predict antidepressant treatment responses in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2019;250:432-8.

Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;233:45-67.

Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(3):189-201.

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.

Kern S, Skoog I, Börjesson-Hanson A, Blennow K, Zetterberg H, Östling S, Kern J, Gudmundsson P, Marlow T, Rosengren L, Waern M. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample. *Brain Behav Immun*. 2014;41:55-8.

Kim Y, Na K, Shin K, Jung H, Choi S, Kim J. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2007;31:1044-53.

Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, Andrade NQ, Morris G, Fernandes BS, Brunoni AR, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2017;55:195-206.

Krogh J, Nordentoft M, Mohammad-Nezhad M, Westrin A. Growth hormone, prolactin and cortisol response to exercise in patients with depression. *J Affect Disord*. 2010;125(1-3):189-97.

Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Kajta M, Basta-Kaim A, Scharpe S, Budziszewska B, Maes M. Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(2):185-92.

Lavretsky H, Alstein LL, Olmstead RE, Ercoliti LM, Riparetti-Brown M, Cyr N, Irwin MR. Complementary use of Tai Chi Chih augments escitalopram treatment of geriatric depression: A randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;9(10):839-50.

Lee KM; Kim, YK. The role of IL-12 and TGF- β 1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(8):1298-304.

Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Depress From Psychopathol to Pharmacother*. 2010;6(3):205-12.

Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, Reus VI, Verhoeven JE, Epel ES, Mahan L, Owen RR, Synthia MW, Mellon H. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;76:197-205.

Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, Que J, Gadad BS, Trivedi MH, Kelsoe JR, Lu L. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2019;25(2):339-50.

Macer BJD, Prady SL, Mikocka-walus A. Antidepressants in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):534.

Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2, and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord*. 1995;34:301-9.

Memon AA, Sundquist K, Ahmad A, Wang X, Hedelius A. Role of IL-8, CRP and epidermal growth factor in depression and anxiety patients treated with mindfulness-based therapy or cognitive behavioral therapy in primary health care. *Psychiatry Res*. 2017;254:311-6.

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

Murri MB, Amore M, Menchetti M, Toni G, Neviani F, Cerri M, Rocchi MBL, Zocchi D, Bagnoli L, Tam E, Buffa A, Ferrara S, Neri M, Alexopoulos Gs, Zanetidou S. Safety and efficacy of exercise for depression in seniors (SEEDS) Study Group. Physical exercise for late-life major depression. *Br J Psychiatry*. 2015;207:235-42.

O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res.* 2007;41:326-31.

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

Rawdin BJ, Mellon SH, Dhabhar FS, Epel ES, Puterman E, Su Y, Burke HM, Reus VI, Rosser R, Hamilton SP, Nelson JC, Wolkowitz OM. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. *Brain Behav Immun.* 2013;31:143-52.

Reid IC, Wart CA. How antidepressants work New perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2001;178:299-303.

Rethorst CD, Toups MS, Greer TL, Nakonezny PA, Carmody TJ, Grannemann BD, Huebinger RM, Barber RC, Trivedi MH. Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2012;18(10):1119-24.

Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: A Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2012;90:21-7.

Schuch FB, Deslandes AC, Stubbs B, Gosmann NP, Belem da Silva CT, Fleck MPA. Neuroscience and biobehavioral reviews neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;61:1-11.

Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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.

Siqueira CC, Valiengo LL, Carvalho AF, Santos-Silva PR, Missio G, Souza, RT, Di Natale G, Gattaz WF, Moreno RA, Machado-Vieira R. Antidepressant efficacy of adjunctive aerobic activity and associated biomarkers in major depression: a 4-week, randomized, single blind, controlled clinical trial. *Plos One*. 2016;11(5):1-11.

Spiller R. Pharmacotherapy : non-serotonergic mechanisms. *BMJ*. 2002; 51:87-91.

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

Stokes PE. The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995;5(Supp 1):77-82.

Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, Sanisoglu Y, Yesilova Z, Ozmenler N, Ozsahin A, Sengul A. Pro- and anti-Inflammatory cytokine balance in major depression : effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol*. 2007;2007:76396.

Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2004;6(10):a016295.

Valkanova V; Ebmeier KP; Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord*. 2013;150(3):736-44.

Ventura D; Armstrong EP; Skrepnek GH; Erder MH.. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):245-250.

Wang L, Wang R, Liu L, Qiao D, Baldiwn DS, Hou R. Behavior , and Immunity Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2019;79:24-38.

Xiong N, Duan Y, Wei J, Mewes R, Leonhart R. Antidepressants vs. placebo for the treatment of functional gastrointestinal disorders in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2018; 9(December):1–13.

Yang C, Tiemessen KM, Bosker FJ, Wardenaar KJ, Lie J, Schoevers RA. Interleukin, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein profiles in melancholic and non-melancholic depression: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2018;111:58-68.

Zaki NFW, Spence DW, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Brown GM. Chronobiological theories of mood disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;268(2):107-18.

Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2013;14:135-51.