

ACÁCIO MOREIRA NETO

Efeitos do exercício físico aeróbico com e sem complexidade motora na desesperança, percepção afetiva e na volumetria da amígdala, tálamo e do núcleo accumbens em indivíduos com depressão maior do Sistema Único de Saúde

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Carla da Silva Batista

Coorientadora: Profa. Dra. Mariana Penteado Nucci da
Silva

São Paulo
2023

ACÁCIO MOREIRA NETO

Efeitos do exercício físico aeróbico com e sem complexidade motora na desesperança, percepção afetiva e na volumetria da amígdala, tálamo e do núcleo accumbens em indivíduos com depressão maior do Sistema Único de Saúde

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Carla da Silva Batista

Coorientadora: Profa. Dra. Mariana Penteado Nucci da
Silva

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

São Paulo
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moreira Neto, Acácio

Efeitos do exercício físico aeróbico com e sem complexidade motora na desesperança, percepção afetiva e na volumetria da amígdala, tálamo e do núcleo accumbens em indivíduos com depressão maior do Sistema Único de Saúde / Acácio Moreira Neto. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.

Orientadora: Carla da Silva Batista.

Coorientadora: Mariana Penteado Nucci da Silva.

Descritores: 1.Treinamento físico
2.Neuroplasticidade 3.Exercícios coordenativos
4.Afetividade 5.Saúde mental 6.Cérebro

USP/FM/DBD-179/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico o presente trabalho a todos que passam, passaram ou passarão por complicações devido a qualquer transtorno mental.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a você leitor, por ter interesse na leitura deste conteúdo.

Agradeço o financiamento da população direta ou indiretamente da pesquisa no país, sem o financiamento não seria possível existir a estrutura da universidade e os órgãos que financiam a pesquisa. A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) que financiou diretamente o projeto (nº 2016/15210/9), enquanto a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) me proporcionou a bolsa de pesquisa (nº 88887.464392/2019-00) que foi fundamental para conseguir executar esse projeto ao longo desses 4 anos.

Além dos órgãos financiadores, a Universidade de São Paulo (USP) foi imprescindível para a execução do presente projeto. Sua estrutura me proporcionou o encontro de diversos profissionais, pesquisadores, professores e pessoas que me abriram a porta e me deram a oportunidade de auxiliar na pesquisa. Tive a honra de conhecer, aprender e ser auxiliado pelos profissionais e professores da Comissão de Pós Graduação (CPG), Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFE-USP) e do Laboratório de Investigação Médica em Neurorradiologia (LIM-44) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), alocado no Instituto de Radiologia (InRad).

Os nossos parceiros também foram fundamentais para a execução do projeto, por isso também agradeço ao: 1) Sistema Único de Saúde (SUS) e a Unidade Básica de Saúde (UBS) do Parque Arariba, onde recrutamos a maioria dos voluntários; 2) Delboni da unidade Jardim Sul onde realizamos os exames de imagem de ressonância magnética; 3) Serviço Social do Comércio (SESC) Campo Limpo, onde realizamos as coletas e que também no passado quando fui estagiário da unidade Interlagos enquanto realizava a minha iniciação científica.

Referente a execução do projeto, gostaria de reforçar a minha gratidão aos meus colegas de equipe que participaram, coletaram e executaram todo esse projeto. Apesar dessa imensa estrutura, sem os voluntários esse projeto não seria possível, então sou eternamente grato aos participantes do projeto, que confiaram a equipe um acompanhamento de 6 meses e participaram das nossas diversas avaliações.

Gostaria de agradecer imensamente ao Centro Universitário Senac que me proporcionou a graduação em educação física (bacharelado e licenciatura) e que me fez acreditar que existiam outras maneiras de aprender além do ensino convencional. Esse ensino me fez acreditar que poderia de fato realizar algo importante na minha vida e que existiam qualidades além de fazer provas.

Existe um mundo e um ser humano além da universidade e pesquisa. Assim, gostaria de agradecer imensamente a todos que conheci ao longo da vida que me moldaram como ser humano e cidadão. Seria injusto da minha parte agradecer nominalmente alguém no presente documento e deixar pessoas importantes de fora. Se precisasse agradecer todas as pessoas que contribuíram para a execução deste projeto e por me auxiliar ao longo da vida, precisaria de muitos anos de escrita e uma tese muito maior e mais complexa do que esta. Neste sentido, sinta-se representado e agradecido ao ler este pequeno texto, com certeza você fez parte diretamente e indiretamente para que esse projeto fosse realizado e tenho certeza que expressei a minha gratidão ao longo da vida.

Agradecimentos

Por fim, agradeço do fundo do meu coração a todos que nunca desistiram de mim e que acreditaram em um mundo melhor, assim como acreditaram que eu poderia me tornar uma pessoa melhor. Peço perdão pelos meus erros ao longo da minha vida e reafirmo o compromisso de sempre fazer o meu melhor para ajudar quem precisa. Obrigado a todos os familiares, amigos, professores, colegas de equipe, alunos, voluntários, funcionários e financiadores que contribuíram para a execução deste projeto e para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Com certeza, cada um de vocês fez a diferença em minha vida e eu sou eternamente grato por isso.

“Eu não quero acreditar, eu quero conhecer”

Carl Sagan

Este projeto de pesquisa está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta apresentação.

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

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, divisão de Biblioteca e Documentação. Guia apresentação dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhen. 3ªed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

1 INTRODUÇÃO	20
2 OBJETIVOS	21
3 REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 Breve história do surgimento do transtorno depressivo maior (TDM)	22
3.2 Transtorno depressivo maior: prevalência e diagnóstico	22
3.3 Transtorno depressivo maior: etiopatogenia e fisiopatologia	24
3.4 Desesperança no transtorno depressivo maior	25
3.5 Percepção afetiva no transtorno depressivo maior	26
3.6 Volumetria no transtorno depressivo maior e suas associações com a desesperança e percepção afetiva	28
3.7 Efeitos do tratamento com antidepressivos na depressão, desesperança, percepção afetiva e na volumetria em indivíduos com transtorno depressivo maior	30
3.8 Influência do exercício aeróbico na desesperança, percepção afetiva e na volumetria em indivíduos com transtorno depressivo maior	33
3.9 Influência do exercício aeróbico com complexidade motora nos desfechos clínicos e volumétricos em indivíduos com transtorno depressivo maior	35
3.10 Considerações gerais	36
4 MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1 Desenho experimental	38
4.2 Aleatorização e randomização	39
4.3 Amostra e Recrutamento	40
4.4 Procedimentos preliminares	40
4.4.1 Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)	40
4.4.2 Escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS)	40
4.4.3 Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)	41
4.5 Avaliações dos desfechos	41
4.5.1 Escala de desesperança de Beck (BHS)	41
4.5.2 Escala de Sentimentos (FS)	41
4.5.3 Ressonância magnética	41
4.6 Protocolo de treinamentos	42
4.6.1 Grupo sem Nenhum Exercício (NE)	43
4.6.2 Grupo Exercício Aeróbico (EA)	43
4.6.3 Grupo Exercício Complexidade Motora com Exercício Aeróbico (EACM)	43

Sumário

4.7 Dose Equivalente	45
4.8 Análises estatísticas	45
5 RESULTADOS.....	47
5.1 Participantes.....	47
5.2 Características no momento pré intervenção	48
5.3 As diferenças do momento pré-intervenção na idade e níveis educacionais não influenciaram a resposta ao exercício.....	49
5.4 Desfechos clínicos	50
5.5 Desfechos volumétricos	50
5.6 Regressão linear múltipla.....	52
5.7 Associação das mudanças clínicas decorrente do Exercício Aeróbico com o momento pré intervenção	53
5.8 Associação das mudanças do Exercício Aeróbico com Complexidade Motora com o momento pré intervenção.....	53
5.9 Intensidade das intervenções.....	54
5.10 Dose equivalente	56
5.11 Análise de intenção de tratamento	56
5.12 Frequência, Aderência e Eventos adversos.....	59
6 DISCUSSÃO	60
6.1 Sumário dos achados.....	60
6.2 EA e EACM reduzem a desesperança e aumentam a percepção afetiva.....	60
6.3 EA aeróbico aumenta o volume da amígdala, tálamo e NAcc	61
6.4 Mudanças do volume da amígdala explicam as mudanças da percepção efetivado após o EA	62
6.5 Taxas de <i>drop-out</i>	62
6.6 Ambos os grupos de treinamento apresentaram alta aderência	63
6.7 Limitações.....	63
7 CONCLUSÃO	65
8 REFERÊNCIAS.....	66
9 ANEXOS	78

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância (do inglês, <i>Analysis of variance</i>)
e.g.	por exemplo (do latim, <i>exempli gratia</i>)
i.e.	isto é (do latim, <i>latina id est</i>)
et al.	e outros (do latim, <i>et alia</i>)

Lista de siglas

LISTA DE SIGLAS

BHS	Escala de Desesperança de Beck (do inglês, <i>Beck Hopelessness Scale</i>)
TDM	Transtorno Depressivo Maior
DP	Desvio Padrão
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EA	Exercício Aeróbico
EACM	Exercício Aeróbico com complexidade Motora
FS	Escala de Sentimentos (do inglês, <i>Feeling Scale</i>)
IRM	Imagem de Ressonância Magnética
MADRS	Escala de Depressão Montgomery-Asberg (do inglês, <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>)
MINI	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (do inglês, <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>)
MoCA	Cognitiva de Montreal (do inglês, <i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
NAcc	Núcleo Accumbens
NE	Nenhum Exercício
PSE	Percepção Subjetiva de Esforço
SUS	Sistema Único de Saúde
TE	Tamanho de Efeito
UBS	Unidade Básica de Saúde

Lista de símbolos

LISTA DE SÍMBOLOS

mg	miligramas
mm	milímetro
%	porcentagem
=	igual a
p	estatística p
m	metros
t	teste t de Students
T	Tesla
F	estatística F de Fisher
>	maior que
<	menor que

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sintomas depressivos. Adaptado por (Malhi, 2018).....	23
Figura 2. O caminho etiológico para a depressão e o suicídio mostrado através da <i>Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression</i> , adaptado por Liu et al. (2010).....	26
Figura 3. Relação geométrica entre a espessura cortical, superfície e o volume da substância cinzenta.....	28
Figura 4. Diferentes intervenções de estímulos motores adaptado de Van Praag et al. (2000).....	36
Figura 5. Desenho experimental do estudo.....	39
Figura 6. Circuito de complexidade motora do grupo Exercício Aeróbico com Complexidade Motora (EACM).....	44
Figura 7. Fluxograma Consort para estudos piloto (191) mostra esquematicamente o recrutamento e alocação dos indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) no projeto.....	48
Figura 8. Tamanho de efeito (TE) e intervalo de confiança (IC) na comparação intra-grupo	51
Figura 9. Tamanho de efeito (TE) e intervalo de confiança (IC) na comparação entre-grupos	52
Figura 10. Correlação da melhora da BHS (painel A) e FS (painel B) no grupo EA com o momento pré.....	53
Figura 11. Correlação da melhora da BHS (A) e FS (B) no grupo EA com o momento pré-intervenção no grupo EACM.....	54
Figura 12. Variáveis do controle de intensidade nos grupos de treinamento.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características de todos os indivíduos com transtorno depressivo maior por grupo no momento pré intervenção.....	48
Tabela 2. Características dos indivíduos aderentes com transtorno depressivo maior por grupo no momento pré intervenção.....	49
Tabela 3. Média e desvio padrão das variáveis do controle de intensidade nos grupos de treinamento.....	54
Tabela 4. Análise da intenção de tratar dos desfechos clínicos no momento pré e pós-intervenção para cada grupo.....	56
Tabela 5. Análise da intenção de tratar da amígdala no momento pré e pós-intervenção para cada grupo.....	57
Tabela 6. Análise da intenção de tratar do tálamo no momento pré e pós-intervenção para cada grupo.....	58
Tabela 7. Análise da intenção de tratar do núcleo accumbens no momento pré e pós-intervenção para cada grupo.....	59

RESUMO

Moreira Neto A. Efeitos do exercício físico aeróbico com e sem complexidade motora na desesperança, percepção afetiva e na volumetria da amígdala, tálamo e do núcleo accumbens em indivíduos com depressão maior do Sistema Único de Saúde [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: Indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) apresentam desesperança, baixa percepção afetiva (desfechos clínicos) e reduções volumétricas da amígdala, tálamo e núcleo accumbens (NAcc) (desfechos volumétricos), os quais estão associadas com a maior gravidade do TDM, principalmente em indivíduos com baixas condições socioeconômicas. Embora o exercício aeróbico (EA) seja uma das principais intervenções de baixo custo (i.e., caminhada e corrida), diminuindo os sintomas depressivos e aumentando a volumetria do hipocampo, não existem estudos que analisam os efeitos do EA nos desfechos mencionados no presente estudo. Adicionalmente, é importante testar a hipótese de que o EA associado com exercícios de complexidade motora (EACM) poderia ser mais efetivo do que o EA isolado na melhora dos desfechos clínicos e volumétricos, devido ao fato de que exercícios complexos apresentam respostas melhores em nível cerebral do que os exercícios não complexos. **OBJETIVO:** Analisar e comparar os efeitos de 24 semanas do EA e EACM na desesperança, percepção afetiva (desfechos clínicos) e na volumetria da amígdala, tálamo e NAcc (desfechos volumétricos) em indivíduos com TDM do Sistema Único de Saúde (SUS). **MÉTODOS:** Quarenta indivíduos (>40 anos) com TDM diagnosticados pela Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) e com sintomas depressivos avaliados através da Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) finalizaram o estudo. A desesperança foi medida através da Escala de Desesperança de Beck (BHS), a percepção afetiva pela Escala de Sentimentos (FS) e os desfechos volumétricos foram avaliados através da morfometria da imagem de ressonância magnética 3T e analisados pelo software *FreeSurfer*. Todos os indivíduos utilizavam antidepressivos e foram randomizados pelo escore da MADRS e o número de episódios depressivos em três grupos: Nenhum Exercício (NE, n=12), EA (n=14) e EACM (n=14). Os grupos EA e EACM realizaram 60 minutos de exercício, duas vezes por semana, durante 24 semanas (em dias não consecutivos). Tamanho de efeito (TE) com intervalo de confiança (IC) foram utilizados para analisar as diferenças intra e entre os grupos na desesperança, percepção afetiva e nos desfechos volumétricos. Além disso, uma análise de regressão linear múltipla (modelo stepwise) foi realizada para identificar se a melhora (pós-pré) dos desfechos volumétricos poderiam explicar a melhora da desesperança e percepção afetiva nos grupos de treinamento. **RESULTADOS:** O grupo EA reduziu o escore da BHS (TE= -0,73; IC= -0,15 a -1,31), aumentou o escore da FS (TE= 1,24; IC= 0,75 a 1,73), aumentou a volumetria da amígdala esquerda (TE= 0,27; IC= 0,07 a 0,46) e direita (TE= 0,34; IC= 0,08 a 0,61), do tálamo esquerdo (TE= 0,33; IC= 0,06 a 0,60) e direito (TE= 0,26; IC= 0,09 a 0,42) e do NAcc esquerdo (TE= 0,54; IC= 0,31 a 0,77). O EACM somente reduziu o escore da BHS (TE= -0,62; IC= -1,24 a -0,00) e aumentou o escore da FS (TE= 1,56; IC= -1,03 a 2,10). O EA foi mais efetivo do que o NE na diminuição do escore da BHS (TE= -0,67; IC= -1,03 a -0,31) e no aumento da volumetria da amígdala esquerda (TE= 0,87; IC= 0,03 a 1,72) e do NAcc esquerdo (TE= 0,88; IC= 0,28 a 1,48). Ainda, o EA foi mais efetivo do que o EACM no aumento da volumetria da amígdala direita (TE= 0,64; IC= 0,22 a 1,37), do tálamo direito (TE= 0,47; IC= 0,03 a 0,91) e do NAcc esquerdo (TE= 0,56; IC= 0,15 a 0,96). Adicionalmente, houve forte tendência ($p=0.06$) da melhora (pós-pré) da amígdala direita em explicar 72% da melhora da percepção afetiva seguindo o EA. Por fim, a aderência dos grupos EA e EACM foi de 79% para cada grupo, sendo que nenhum grupo apresentou quaisquer eventos adversos decorrentes da prática de exercício. **CONCLUSÃO:** Ambos os protocolos de treinamento diminuem a desesperança e aumentam a percepção afetiva, porém, somente o EA promove plasticidade cerebral e é mais eficaz do que o EACM em causar essa adaptação (aumento da volumetria da amígdala e do

Resumo

tálamo do hemisfério direito e do NAcc do hemisfério esquerdo). O aumento da volumetria da amígdala direita tende a explicar a melhora na percepção afetiva seguindo o EA. Assim, o EA é recomendado por ser uma intervenção segura, acessível e de baixo custo que causa melhora clínica e plasticidade cerebral em indivíduos com TDM do SUS.

Palavras-chave: Treinamento físico. Neuroplasticidade. Exercícios coordenativos. Afetividade. Saúde mental. Cérebro.

ABSTRACT

Moreira-Neto A. Effects of aerobic exercise with and without motor complexity on hopelessness, affective responses, and volume of the amygdala, thalamus, and nucleus accumbens in individuals with major depression from the Brazil's unified health system [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina; Universidade de São Paulo"; 2023.

INTRODUCTION: Individuals with major depression (MD) present hopelessness, low affective responses (clinical outcomes), and volumetric reductions of the amygdala, thalamus, and nucleus accumbens (NAcc) (volumetric outcomes), which are associated with the severity of MD, mainly in individuals with low socioeconomic conditions. Although aerobic exercise (AE), such as walking and running, is one of the main low-cost interventions that decreases depressive symptoms and increases hippocampal volume, there are no studies analyzing the effects of AE on the outcomes mentioned in the present study. Additionally, it is important to test the hypothesis that AE with motor complexity (AEMC) could be more effective than isolated AE in improving clinical and volumetric outcomes, due to the fact that complex exercises present better brain responses than non-complex exercises. **OBJECTIVE:** To analyze and compare the effects of 24 weeks of AE and AEMC on hopelessness, affective responses (clinical outcomes), and volumetry of the amygdala, thalamus, and NAcc (volumetric outcomes) in individuals with MD from the Brazil's unified health system *Sistema Único de Saúde* (SUS). **METHODS:** Forty individuals (>40 years) with MD diagnosed by the International Neuropsychiatric Interview (MINI) and with depressive symptoms evaluated through the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) completed the study. Hopelessness was measured through the Beck Hopelessness Scale (BHS), affective responses through the Feelings Scale (FS), and volumetric outcomes were evaluated through 3T magnetic resonance imaging morphometry and analyzed by FreeSurfer software. All individuals used antidepressants and were randomized by the MADRS score and the number of depressive episodes into three groups: No Exercise (NE, n=12), AE (n=14), and AEMC (n=14). The AE and AEMC groups performed 60 minutes of exercise, twice a week, for 24 weeks (on non-consecutive days). Effect size (ES) with confidence interval (CI) was used to analyze the intra and between-group differences in hopelessness, affective responses, and volumetric outcomes. In addition, a multiple linear regression analysis (stepwise model) was performed to identify if the improvement (post-pre) of volumetric outcomes could explain the improvement of hopelessness and affective responses in the training groups. **RESULTS:** The AE group reduced the BHS score (ES= -0.73, CI= -0.15 to -1.31), increased the FS score (ES= 1.24; CI= 0.75 to 1.73), increased the volumetry of the left (ES= 0.27; CI= 0.07 to 0.46) and right (ES= 0.34; CI= 0.08 to 0.61) amygdala, left (ES= 0.33; CI= 0.06 to 0.60) and right (ES= 0.26; CI= 0.09 to 0.42) thalamus, and left NAcc (ES= 0.54; CI= 0.31 to 0.77). AEMC only reduced the BHS score (ES= -0.62; CI= -1.24 to -0.00) and increased the FS score (ES=1.24; CI=0.75 to 1.73), increased the volume of the left amygdala (ES=0.27; CI=0.07 to 0.46) and right amygdala (ES=0.34; CI=0.08 to 0.61), left thalamus (ES=0.33; CI=0.06 to 0.60) and right thalamus (ES=0.26; CI=0.09 to 0.42), and left NAcc (ES=0.54; CI=0.31 to 0.77). The AEMC group only reduced the BHS score (ES=- 0.62; CI=-1.24 to -0.00) and increased the FS score (ES=1.56; CI=-1.03 to 2.10). AE was more effective than NE in reducing the BHS score (ES=-0.67; CI=-1.03 to -0.31) and in increasing the volume of the left amygdala (ES=0.87; CI=0.03 to 1.72) and left NAcc (ES=0.88; CI=0.28 to 1.48). Furthermore, AE was more effective than AEMC in increasing the volume of the right amygdala (ES=0.64; CI=0.22 to 1.37), right thalamus (ES=0.47; CI=0.03 to 0.91), and left NAcc (ES=0.56; CI=0.15 to 0.96). Additionally, there was a strong trend ($p=0.06$) for improvement (post-pre) in the right amygdala to explain 72% of the improvement in affective responses following AE. Finally, the adherence of the AE and AEMC groups was 79% for each group, and no group had any adverse events related to exercise practice. **CONCLUSION:** Both training protocols decrease hopelessness and increase affective responses;

Abstract

however, only the AE protocol promotes brain plasticity and is more effective than the AEMC protocol in causing this adaptation (increase in the volume of the right hemisphere amygdala and thalamus and left hemisphere NAcc). The increase in the volume of the right amygdala tends to explain the improvement in affective responses following AE. Thus, AE is recommended as a safe, accessible, and low-cost intervention that causes clinical improvement and brain plasticity in individuals with MD in the Brazilian public health system.

Keywords: Physical training. Neuroplasticity. Coordination exercises. Affectivity. Mental health. Brain.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é a segunda causa global de morbidade no mundo (1). Além disso, também está entre as principais alterações do TDM o aumento da desesperança e da percepção afetiva negativa (2, 3). A desesperança é reconhecida por ser preditor do primeiro episódio depressivo (4), ideação/comportamento suicida (5) e aderência ao tratamento (6), enquanto a percepção afetiva negativa está associada com um aumento dos sintomas depressivos após o tratamento com antidepressivos (7).

A desesperança e a percepção afetiva (desfechos clínicos) estão associadas com alterações subcorticais em regiões como amígdala (8, 9), tálamo (10, 11) e núcleo accumbens (NAcc) (12, 13). Assim, das principais alterações dessas variáveis, podemos destacar volumes reduzidos da amígdala (14), tálamo (15), e NAcc (16) em indivíduos com TDM. Portanto, é razoável sugerir que o aumento do volume da amígdala, tálamo e NAcc (desfechos volumétricos) após exercícios físicos pode estar associado com a redução dos sentimentos de desesperança e aumento da percepção afetiva.

A meta análise de Lee et al. (2021) com estudos controlados e randomizados demonstrou que o EA junto ao tratamento farmacológico foi mais eficaz que apenas o tratamento farmacológico (17). Entretanto, o efeito do EA na desesperança e na percepção afetiva não é claro em indivíduos com TDM (17). Por mais que o EA aumente o volume do hipocampo em outras populações (18), nenhum estudo verificou e quantificou a associação dos desfechos clínicos e volumétricos após um período de intervenção do EA em indivíduos com TDM. Portanto, a primeira hipótese desse estudo é que a combinação do EA com o tratamento farmacológico será mais eficaz que apenas o tratamento farmacológico na redução da desesperança, no aumento da percepção afetiva e no aumento dos desfechos volumétricos em indivíduos com TDM.

Estudos pré-clínicos reportam que além do EA, os exercícios de complexidade motora podem produzir neuroplasticidade (19). A complexidade motora pode ser definida como movimentos que requerem altos níveis de memória, dificuldade motora e atenção (19-21). Em modelos animais, EA produz alterações mais difusas no cérebro relacionados a mudanças estruturais (e.g., aumento da substância cinzenta e branca), enquanto exercícios que envolvem complexidade motora produzem mudanças específicas no cérebro (e.g., densidade da sinapse, aumento, remodelamento e arborização dos dendritos) relacionados a sinaptogênese (22). Estudos clínicos em outras populações (e.g., doença de Parkinson) demonstraram que os exercícios de alta complexidade motora promoveram maior ativação cortical comparado a exercícios com baixa complexidade motora (19-21). Adicionalmente, exercícios com complexidade motora podem ser mais lúdicos, desafiadores e motivacionais que exercícios convencionais (21, 23), promovendo maior aderência e melhora clínica. Portanto, a nossa segunda hipótese é que o EA com complexidade motora (EACM) poderia ser mais eficaz do que o EA em promover a melhora dos desfechos clínicos e volumétricos em indivíduos com TDM.

Objetivos

2 OBJETIVOS

- 1) Comparar os efeitos de 24 semanas de EA e EACM combinado com o tratamento farmacológico e apenas o tratamento farmacológico (NE) nos desfechos clínicos e volumétricos em indivíduos com TDM.; e
- 2) explorar se as mudanças dos desfechos volumétricos podem explicar as mudanças dos desfechos clínicos devido as intervenções.

A revisão de literatura aborda um pouco da história do TDM, sua prevalência, etiopatogenia e fisiopatologia, como também explanações sobre a associação dos desfechos clínicos e volumétricos no TDM. Por fim, discutiremos a influência do tratamento farmacológico nos treinamentos físicos do EA e do EACM e nos desfechos clínicos e volumétricos.

3.1 Breve história do surgimento do transtorno depressivo maior (TDM)

Diferentemente de outros transtornos psiquiátricos, o TDM possui vastas documentações históricas desde a Grécia antiga até os presentes manuais de diagnóstico (24). Em meados do século V, a escola de Hipócrates formou a primeira descrição de melancolia (o nome grego para o estado de depressão), que foi definida como “medo” (ansiedade) ou tristeza por um longo período de tempo (24). Adicionalmente ao medo e tristeza, outros sintomas eram aversão à comida, desânimo, insônia, irritabilidade e inquietação, que se assemelham muito aos sintomas descritos nos principais manuais de diagnóstico como o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) e a Classificação Internacional de Doenças (2).

De maneira diferente dos principais manuais de diagnóstico, os alunos de Hipócrates não viam a depressão como um transtorno e sim condições causadas por delírios e ansiedade (24). Atualmente, por mais que o TDM seja um transtorno separado da ansiedade, dois terços dos indivíduos com TDM possuem um quadro clínico de ansiedade (25). Além disso, os sintomas de ansiedade aparecem um ou dois anos antes do primeiro episódio depressivo (26). A combinação de preocupações, ansiedade, alterações negativas de humor, impulsos suicidas, tendências paranoicas e desconfiança eram caracterizados como condições melancólicas segundo os alunos de Hipócrates (24). No século XVII, houve mudanças radicais no pensamento científico, mudando os métodos dos alunos de Hipócrates para formas mais observacionais como de Bacon e Newton (24). Por isso, a melancolia foi classificada como um distúrbio humoral, na qual as alterações do cérebro e do sistema nervoso poderiam explicar os sintomas, caracterizando-as na nova classificação de “doenças do sistema nervoso” (27). No século XX, Freud e Adolf Meyer foram os maiores influentes do primeiro DSM (24). No DSM-I, a depressão foi aclopada a ansiedade e no DSM-II, a depressão foi aliada a mania, mas ainda não era um transtorno específico (24). Por fim, no DSM-III, houve outra mudança radical nos últimos 2500 anos de diagnósticos médicos e a definição do TDM foi feita e se mantém similar até os presentes manuais de diagnóstico como DSM-V e a classificação internacional de doenças - 11(2). O TDM atualmente é diagnosticado com duas semanas de tristeza e desânimo (anedonia) a maior parte do dia, com a apresentação de três ou mais dos seguintes sintomas: sensação de culpa e inutilidade, redução da habilidade de concentração ou indecisão, fadiga ou perda de energia, mudanças no apetite e no sono, retardamento psicomotor ou agitação, ideação/comportamento suicida e desesperança (4).

3.2 Transtorno depressivo maior: prevalência e diagnóstico

O TDM possui prevalência de aproximadamente 6% da população mundial (28). A chance de adquirir a depressão ao longo da vida é de 15 a 18% (29), sendo que a cada cinco pessoas, uma vai ter um episódio depressivo ao longo da vida (30). Ainda, a maior prevalência do TDM é na faixa etária dos 40 anos, entretanto, 40% dos

Revisão de literatura

indivíduos tiveram o primeiro episódio antes dos 20 anos (31, 32). Em relação ao sexo, mesmo o TDM sendo duas vezes mais comum em mulheres do que em homens, a diferença pode estar ligado a suscetibilidade biológica, psicológica, subnotificações e fatores ambientais em macro e micronível (33). A prevalência do TDM em países desenvolvidos é de 5,5% e subdesenvolvidos 5,9%, evidenciando que não é simplesmente a vida moderna em países desenvolvidos e nem a pobreza fazem com que o indivíduo desenvolva o TDM (34, 35). Além disso, fatores sociais e culturais possuem um papel importante no TDM, por exemplo, o fator socioeconômico (36) e também os fatores genéticos, biológicos, que em último caso, impulsionam o desenvolvimento do TDM (36).

O TDM pode manifestar-se de várias formas diferentes, por isso, a detecção dos sintomas juntamente com a sua gravidade têm enfrentado dificuldades em atendimentos primários de saúde (37). Neste sentido, as estatísticas de prevalência do TDM podem estar alteradas por conta da dificuldade no diagnóstico (38). Além do diagnóstico, a quantificação dos sintomas depressivos e a gravidade dos mesmos é importante para o melhor entendimento do transtorno (2). Normalmente, essa quantificação é feita através de escalas baseadas nos sintomas de diagnóstico (39, 40). Alguns desses sintomas são mais propícios a causar comprometimento funcional como redução da habilidade de concentração e retardamento psicomotor (sintomas neurocognitivos), outros sintomas estão mais relacionados à TDM, como a anedonia e a sensação excessiva de culpa (sintomas emocionais) e por fim, os sintomas neurovegetativos como fadiga, perda de peso e apetite e insônia, que são muito comuns que os outros (41). Podendo assim, separarmos os sintomas em três domínios: emocionais, neurovegetativos e neurocognitivos, como mostrado na (Figura 1).

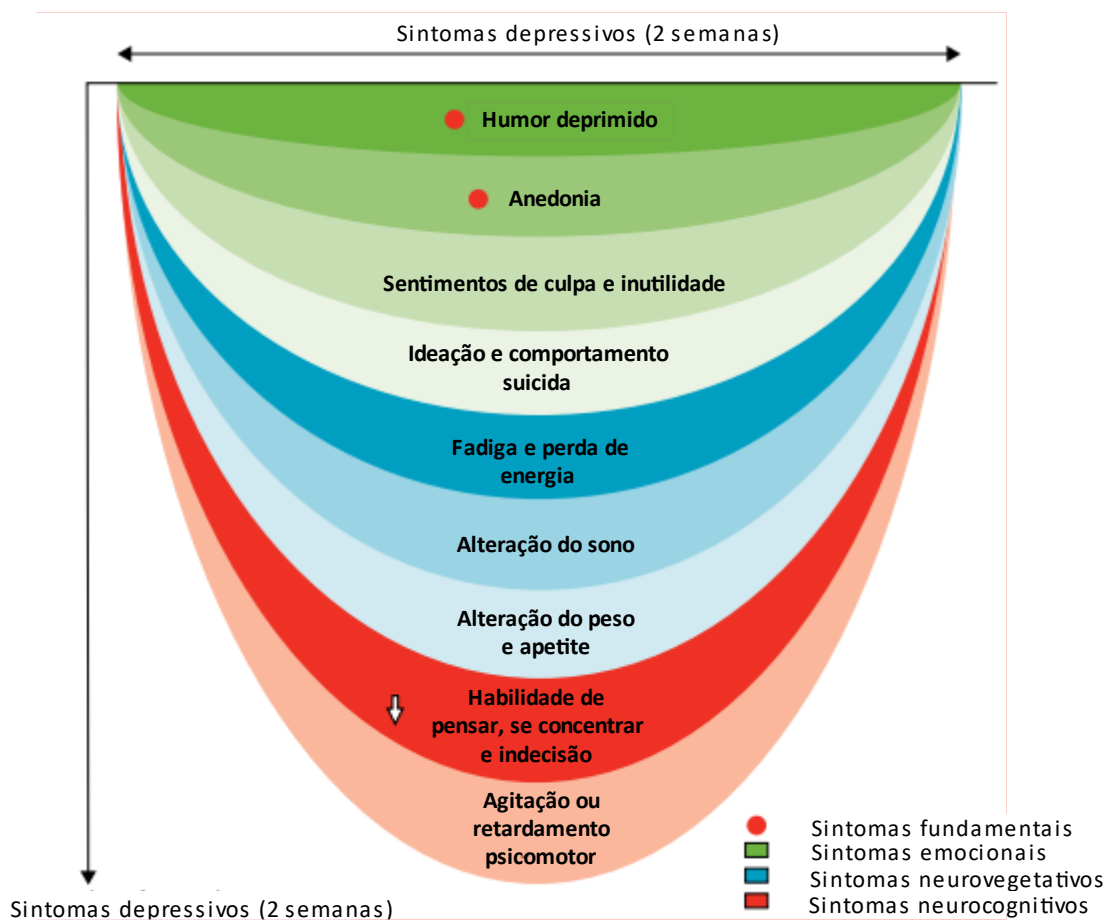


Figura 1. Sintomas depressivos. Adaptado por (Malhi, 2018). Representando em verde os sintomas emocionais; em azul os sintomas neurovegetativos e; em vermelho os sintomas neurocognitivos. Sendo destacados os sintomas fundamentais do TDM com um círculo vermelho.

3.3 Transtorno depressivo maior: etiopatogenia e fisiopatologia

A patologia do TDM possui grandes dificuldades em seu entendimento por conta de não existir apenas um mecanismo responsável pelo transtorno, diferentes causas podem desencadear o TDM em diversos momentos da vida (42). Mesmo em modelos animais, as pesquisas enfrentam dificuldades de extrapolar os dados para a área clínica por conta de várias teorias e mecanismos afetados do TDM e também por fatores sociais e afetivos envolvidos (42). Algumas hipóteses, como a da monoamina, são propostas na literatura (43). A teoria da monoamina é a mais conhecida e suportada por achados que investigaram antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores da oxidase de monoamina, explicando como os antidepressivos funcionam nas monoaminas (44). O anti-hipertensivo reserpina poderia desencadear o TDM e reduzir a quantidade de neurotransmissores de monoamina (serotonina, noradrelanina e dopamina) (44). No entanto, esse modelo não explica a variedade clínica nos episódios depressivos e das baixas remissões e respostas aos medicamentos (43). Os indivíduos com TDM também possuem mudanças no eixo-hipotalâmico-pituitário-adrenal (45). Esta hipótese/teoria do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal é suportada pelos sintomas melancólicos que possuem associações com as mudanças no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e o aumento do cortisol no plasma (43). Esse eixo também está relacionado com déficits cognitivos nesta população (46). Adicionalmente, traumas causados na infância em um indivíduo com TDM precoce, estão relacionados com disfunção especificamente o receptor glicocorticóides do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (47, 48). A exposição de adversidade na infância resulta na metilação do gene receptor de glicocortisol, reduzindo sua expressão (49). Entretanto, em estudos controlados e randomizados a adição de receptores agonistas de glucocorticóides não foram eficazes (47, 48).

Outra hipótese relatada na literatura, é que a concentração de citocinas inflamatórias periféricas está relacionada com funções do cérebro, bem-estar e cognição (50). As citocinas inflamatórias periféricas possuem funções diretas no suporte dos neurônios, como astrócitos e microglias depois de atravessar a barreira hematoencefálica ou drives aferentes (51). Esses mecanismos inflamatórios podem explicar o motivo de indivíduos com doenças autoimunes e infecções severas estarem mais propícias a desencadear o TDM (52).

Apesar de alguns indivíduos apresentarem maior resiliência, fatores biológicos podem causar predisposições para a desenvoltura do TDM (52). Alguns autores identificaram que o TDM é hereditário (53). A chance de desenvolver TDM aumenta em três vezes quando um parente de primeiro grau já foi diagnosticado com o transtorno (52). Apesar disso, existem dificuldades de comprovar a relação direta entre genes e o TDM (54). Estudos com genoma identificaram diversos genes relacionados com o TDM, porém, todos com um pequeno efeito (54). Os fatores epigenéticos também têm sido investigados para ajudar a compreender o modelo psicopatológico no TDM (43). As interações gene-ambiente têm sido determinantes para entender o mecanismo do transtorno (43). Esses fatores epigenéticos podem interferir diretamente nas modificações neurobiológicas, afetando a plasticidade neural (55).

Entre as principais descobertas no século, foi observado que o cérebro adulto é capaz de gerar novos neurônios (43). A adaptabilidade e crescimento em nível neuronal é conhecido como neurogênese e é possível que as alterações em nível celular, também podem ser causadas por fatores de estresse ambiental (56). O processo de neurogênese é controlado por proteínas regulatórias como o fator neurotrófico do cérebro, que estão reduzidas em indivíduos com TDM (57). Em estudos pré-clínicos, a neurogênese pode ser observada pela ação dos

Revisão de literatura

antidepressivos, facilitando a resiliência e proporcionando maiores chances de resposta ao medicamento (58). Em estudos pós-morte, indivíduos com TDM apresentam um déficit de neurônios em regiões subcorticais, comparado com não depressivos (59). Ou seja, as reduções volumétricas do cérebro possuem um papel importante no entendimento do TDM e será melhor discutido posteriormente nesta revisão.

3.4 Desesperança no transtorno depressivo maior

A desesperança é um dos sintomas depressivos mais conhecidos e relatados ao longo da história, desde dos textos gregos antigos até os presentes manuais de diagnóstico (60). Adicionalmente, ela está relacionada com outros sintomas depressivos e é a principal preditor do TDM no primeiro episódio depressivo (4), como também do nível da aderência ao tratamento para complicações mentais (6), sintomas físicos e ideação/comportamento suicida (61). Ainda, a desesperança é um fator importante para diversos transtornos psiquiátricos e para saúde mental (62). Além dos fatores relacionados a saúde mental, a desesperança também está associada a saúde física, por exemplo na hipertensão e em outras doenças cardiovasculares prevalentes em indivíduos com TDM (63).

A prevalência da desesperança na população é pouco investigada e apresenta limitações e um alto índice de variabilidade por conta da utilização de diferentes parâmetros de corte para a Escala de Desesperança de Beck (BHS) e a população estudada (64). De acordo com os estudos que tiveram o objetivo de investigar esse sintoma na população geral, a sua prevalência varia entre 2% a 59% entre adultos saudáveis (64). As principais variáveis que determinam a desesperança além da saúde mental, é a condição sociodemográfica, gênero, idade, educação e classe social (64), sendo a desesperança mais grave, encontrada três vezes e meia maior em indivíduos em situação de pobreza, três vezes maior quanto a auto percepção da própria saúde e duas vezes e meia maior quando a sua capacidade de trabalho é afetada (65).

Interessantemente, a maior prevalência da desesperança é em idosos (64) e se deve ao fato que idosos tendem a ser mais sozinhos, apresentarem maiores complicações de saúde e também maior perda de amigos e familiares decorrentes de morte ou abandono (64). Além disso, indivíduos com a desesperança mais grave possuem maior mortalidade comparado a indivíduos com desesperança leve, mesmo depois do controle dos sintomas depressivos e outros fatores de risco (64). Ainda, um estudo clínico controlado e randomizado comparando indivíduos idosos com TDM de cuidados primários, observou que indivíduos com desesperança possuem menores respostas a diversos tratamentos (e.g., antidepressivos e psicoterapia) voltados para o TDM (66).

A desesperança normalmente é medida através da BHS, proposta por Beck et al. (1974) no estudo *The measure of pessimism: The Hopeless Scale* (67). Os autores argumentam que este sintoma é de extrema importância para o entendimento do TDM (67). Neste sentido, a BHS ainda hoje é amplamente utilizada para avaliar esse sintoma nos estudos contemporâneos em indivíduos com TDM (68). Seligman's et al. (1972) propuseram a *Helplessness theory of depression* (69), esse modelo foi proposto baseado em achados antigos em que cachorros eram repetidamente expostos a choques e se recusavam a fugir mesmo que se a oportunidade fosse concedida (70, 71). Essa teoria propõe que a exposição repetida a estímulos ambientais incontroláveis e aversivos leva gradualmente a crença que situações aversivas seriam inevitáveis e proporcionariam um aumento da sensação de desamparo mediante ao presente estado (70, 71). Entretanto, essa teoria era limitada por ser incapaz de explicar o porquê certos indivíduos ficarem deprimidos quando não expostos a esses estressores incontroláveis. Por conta desta limitação, Abramson et al. (1978) propuseram reformulações da teoria, sendo as atribuições casuísticas formadas pelos

Revisão de literatura

indivíduos e as respostas a eventos negativos que influenciariam o indivíduo a desenvolver o TDM (72). Ou seja, pela *Hopelessness theory of depression*, o indivíduo pode desenvolver o TDM por meio de eventos negativos ao longo da vida e/ou por traumas na época da infância como mostrado na Figura 2. Posteriormente, em 1978 (com reformulações em 1989) Abramson et al. (1989) propuseram com o artigo *Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression*, que existiriam subdivisões do TDM e que os sintomas causados pela depressão são decorrentes da desesperança (73). Essa teoria propõe que os indivíduos com TDM apresentavam capacidades fracas interpessoais (interna), dificuldade de mudança do estado atual (estabilidade), influência negativa em todas as interações sociais (global) (73). Porém o indivíduo que utilizava dessas técnicas possuía menor risco de devolver irritabilidade do conhecido (externo) provocar um dia ruim por sair de casa (instabilidade) e evitar frustrações por conta de interações sociais (específicas) (73).

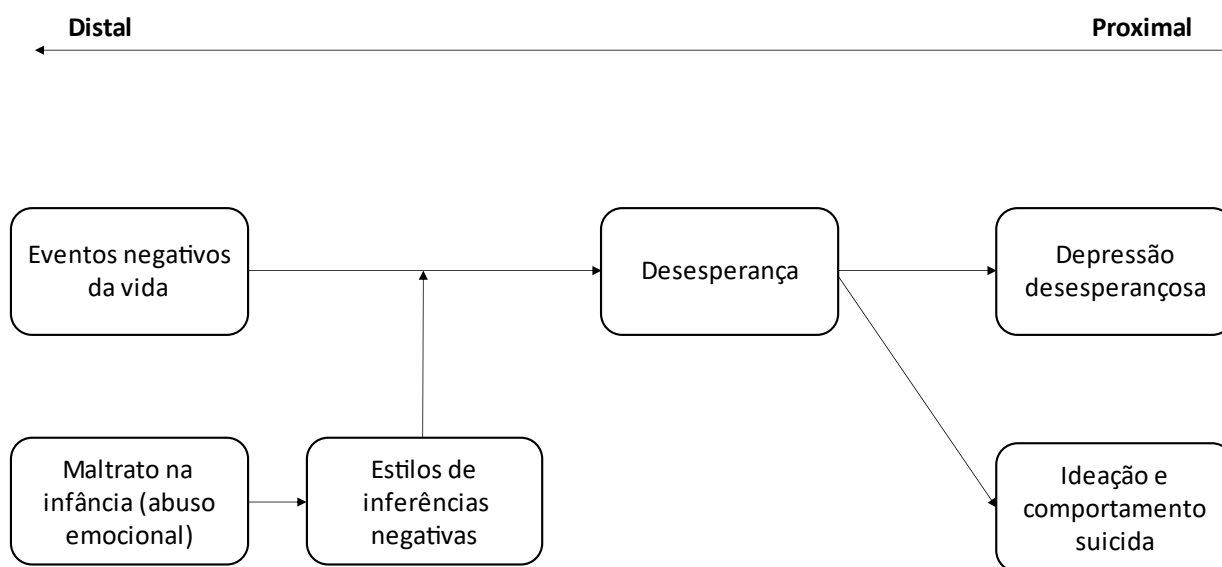


Figura 2. O caminho etiológico para a depressão e o suicídio mostrado através da *Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression*, adaptado por Liu et al. (2015). Representando a seta para direita a ideia de anterioridade e as setas para esquerda posterioridade.

Em 2015, uma revisão da *Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression* (74) reportou lacunas na teoria e falta de evidências para propor essa nova subdivisão da depressão. Os critérios de diagnóstico como o DSM-V e Classificação Internacional de Doenças - 11 também não validaram a teoria dessa nova classificação de diagnóstico, apesar de novas publicações e evidências apontarem para a importância da desesperança na saúde mental em perspectivas gerais (74).

3.5 Percepção afetiva no transtorno depressivo maior

O TDM é conhecida também por ser um transtorno afetivo e diversos estudos relacionam que os modelos afetivos da depressão predizem o temperamento em indivíduos com TDM (75). Temperamento tem por definição

Revisão de literatura

as diferenças emocionais baseadas na constituição motora, reatividade atencional e auto regulação (3). De acordo com Watson et al. (1988) o temperamento da percepção afetiva pode ser separada em duas dimensões; afeto positivo e afeto negativo (76). Tanto a percepção afetiva positiva quanto negativa apresentam associações com sintomas depressivos em indivíduos com TDM (77). Características como alta reatividade, intensidade de reações emocionais, baixas adaptabilidade e aproximação com terceiros são considerados tipicamente como “afeto negativo”, enquanto alta sociabilidade, adaptabilidade e aproximação com os demais são consideradas “afeto positivo”(3). Estudos sugerem que transtornos de humor são resultados da desregulação do afeto negativo e deficiência do afeto positivo (78). Adicionalmente, baixos níveis de afeto positivo e altos níveis de afeto negativos estão associados a variedade de desvantagens e piora dos desfechos relacionados ao TDM depois do tratamento medicamentoso (78).

O afeto positivo possui evidências na literatura em relação ao TDM, sendo uma variável fundamental para a resiliência, controle dos níveis de estresse, desenvolvimento de doenças, preditor de sintomas depressivos, mediação da recuperação e principalmente em melhores taxas de melhora dos sintomas depressivos (3, 79). Adicionalmente, a resposta do afeto positivo prediz os sintomas depressivos em três a cinco meses de *follow-up*, sendo essa mudança relacionada com sintomas de anedonia (79). Além disso, a redução da percepção afetiva positiva está associada com tristeza, perda de energia, apatia, inatividade, perda de interesse/autoconfiança e expectativas para o futuro, que são sintomas tipicamente relacionados ao TDM (76, 77). O Afeto positivo também possui relação com a ruminação e sua resposta ao TDM (80). A ruminação pode ser definida como pensamentos repetitivos com o foco nos sintomas depressivos, e suas aplicações e ressignificando os sintomas, sendo considerada na direção da resposta afetiva negativa (80). Estudos encontraram associações de respostas ruminativas com a redução do afeto positivo.

O afeto negativo está associado com elevados níveis de estresse e é um dos preditores dos primeiros sintomas do TDM (81). As respostas afetivas negativas precedem respostas de vulnerabilidade cognitiva ao fazer atribuições a certo tipo de evento e estão associadas com maior atenção e valorização de eventos negativos e ao aumento no foco seletivo a expectativas para o futuro em indivíduos saudáveis (82, 83). O afeto negativo é determinante na auto regulação do humor, sendo que a experiência de um evento negativo é um importante fator para desenvolver os sintomas depressivos (82). Ainda, indivíduos com TDM respondem mais ao afeto negativo na ruminação (80). A ruminação ocorre normalmente em respostas automáticas ao afeto negativo (80), que pode dificultar o controlar desejos não requeridos (80). Em conjunto esses achados, as ruminações são respostas tanto do afeto positivo, quanto do negativo dependendo de como o TDM afeta o humor negativo e diminui o afeto positivo no viés cognitivo (84). Porém, é importante ressaltar que a amostra na maioria desses estudos possuía como população indivíduos sem diagnóstico do TDM.

Eventos estressantes e sintomas depressivos estão relacionados á menor taxa de respostas indicadas por escalas afetivas (85). Estudos similares reportaram que baixo bem-estar (que é compostos de baixo afeto positivo, alto afeto negativo e baixa satisfação da vida) reduzem a reavaliação das emoções negativos e está associado com reduções do hábito de reavaliação (86). Uma estratégia que pode ser eficaz para a redução dos sintomas depressivos e regulação do afeto é a distração (80). Indivíduos com TDM instruídos a ruminar apresentaram um aumento do afeto negativo e lembranças de pensamentos negativos (82). Ainda, Joordann et al. (2007) mostraram que indivíduos em remissão do TDM não apresentam diferença na sua recuperação afetiva, ou seja, indivíduos com TDM aparentam utilizar distrações para regular o seu afeto negativo (87). A literatura sugere que o TDM está

Revisão de literatura

associado com a falta de capacidade de focar em sentimentos positivos e acabam levando a valorização do afeto negativo (84).

3.6 Volumetria no transtorno depressivo maior e suas associações com a desesperança e percepção afetiva

Estudos na área de neuroimagem proporcionam grandes esperanças em identificar os subtipos de depressão e investigar os mecanismos do transtorno (88). Existem diversos tipos de exames de neuroimagem que estão sendo investigados no TDM, sendo que esses métodos vão se sofisticando através do tempo (88). Um dos métodos mais investigados é a Imagem de Ressonância Magnética (IRM), com foco no volume de regiões corticais e subcorticais. As alterações volumétricas medidas na IRM possuem grandes evidências quantitativas que poderiam ser hereditárias e associadas com transtornos psiquiátricos (89). Porém, ainda não é claro quais genes influenciam esses traços ou os mecanismos biológicos dessa medida (90).

O cérebro humano é girencéfalo, ou seja constituído por inúmeras circunvoluções da superfície, mas ainda não existem relações lineares absolutas entre o seu volume e a área de superfície (90). O córtex humano é uma “folha” de neurônios, altamente dobrável, cuja sua espessura pode variar entre 1 e 4,5 mm, com uma média geral de aproximadamente 2,5 (91). Normalmente, as medidas de segmentação dos córtex são feitas através de algoritmos (90). O software *FreeSurfer* (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) utiliza a base da superfície através de métodos inferenciais para medir a distância da substância branca e o pia-máter nas regiões de interesse (90). Quando citam volume cortical, a medida é do volume da substância cinzenta, que pode ser definida como a quantidade de massa cinzenta que fica entre a interface-cinza-branca e a pia-máter (92).

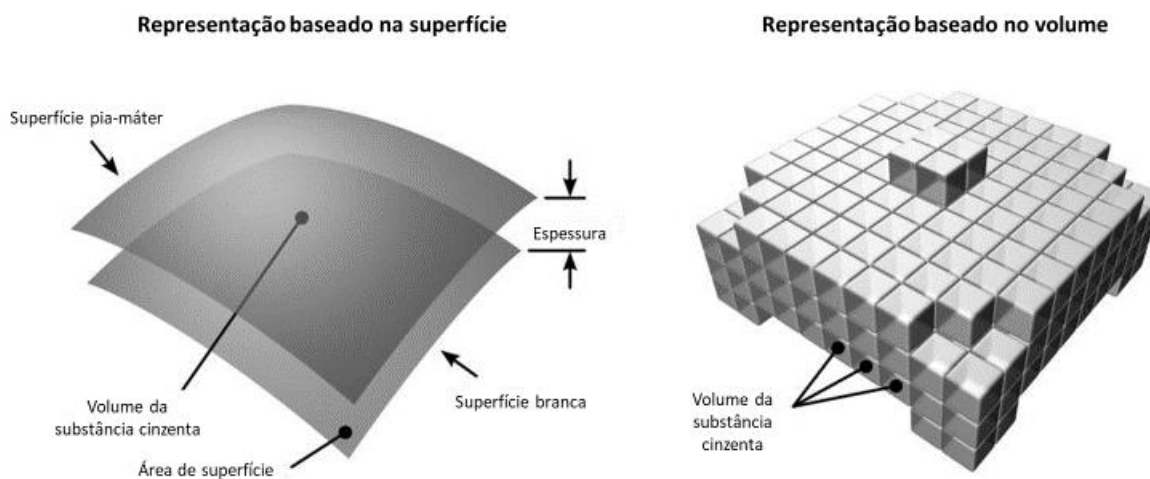


Figura 3. Relação geométrica entre a espessura cortical, superfície e o volume da substância cinzenta. Adaptado de Winkler et al. (2010).

A redução volumétrica da amígdala, tálamo e NAcc estão associadas com a maior gravidade do TDM e possuem fortes indícios de estarem relacionadas com a desesperança e percepção afetiva (93-95). Essas áreas subcorticais estão relacionadas nos mecanismos de comportamentos e sentimentos em indivíduos com TDM (93-95) e as conexões dessas regiões acontecem principalmente através do tálamo (96). O tálamo é uma região

Revisão de literatura

subcortical muito importante na influência da emoção, motivação e comportamento (97). Além disso, ele possui um papel fundamental na atividade dos neurônios e as projeções das suas fibras no comportamento de recompensa (96). Ainda, a expressão anatômica da ativação do tálamo também regula as emoções positivas e negativas (96). Estudos de rastreamento anterógrado observaram que o tálamo, principalmente seu núcleo paracentral possui projeção com as fibras do NAcc e do núcleo central da amígdala (98). Os mecanismos que poderiam explicar essas diferentes projeções que influenciam diversos comportamentos seria as subpopulações de neurônios localizados no tálamo (96). Ou seja, mesmo o tálamo possuindo projeções para regiões corticais, as regiões subcorticais talvez possuam neurônios específicos para realizar essas funções (96). Por exemplo, a maioria dos neurônios no núcleo paraventricular do tálamo possuem projeções para o NAcc, amígdala central lateral e a amígdala central capsular (96). Sendo que o NAcc é o maior foco de *output* do núcleo paraventricular do tálamo, sugerindo que desses neurônios provêm fibras axonais bifurcadas exclusivas para as projeções com o NAcc (96). Neste sentido, é razoável deduzir que essas regiões estão ligadas e o aumento volumétrico simultâneo dessas regiões parece ser um bom indicativo e medida para o tratamento do TDM (99).

Nas regiões límbicas, a amígdala é uma das regiões mais afetadas e bem documentados no TDM com estudos que mostraram sua redução volumétrica (14), apesar de não identificarmos nenhum estudo que tenha investigado a relação do volume da amígdala na desesperança em indivíduos com TDM. Entretanto, existem evidências com ressonância magnética funcional associando a amígdala com a desesperança (8). A funcionalidade da amígdala é um importante marcador para a vulnerabilidade cognitiva para o TDM e o processamento de sentimentos negativos. Adicionalmente, a amígdala é responsável pela regulação do afeto em indivíduos saudáveis (9). Estudos com ressonância magnética funcional mostraram que a ativação da amígdala possui associações nos estímulos afetivos em indivíduos com TDM, comparando com indivíduos saudáveis (100). Além disso, essa ativação também se mostrou relacionada com a gravidade do transtorno e a resposta ao tratamento farmacológico (100).

A amígdala possui diferenças quanto a sua função na comparação entre os hemisférios, por exemplo, a amígdala esquerda possui funções como engajamento do processo hedônico e emocional no processamento de estímulos olfatórios, processamento de estímulos de medo, percepção de prazer e desprazer, geração de palavras sentimentais e maior fluxo sanguíneo em indivíduos com TDM (101). Por outro lado, a amígdala direita apresenta funções relacionadas a memória de lembranças emocionais antigas e informativas, maior fluxo sanguíneo em apresentação de estímulos faciais (101). Entretanto, por mais que ocorram lateralizações nesta região, estudos também observam funções bilaterais semelhantes como: evolução/experiência emocionais e suas consolidações, na reativação de redes neurais, processamento de informações positivas e negativas, processamento de valências de estímulo, processamento de recompensa e reconhecimento de emoções (101). Ou seja, novos achados vão se incorporando ao estado da arte da lateralidade da amígdala e novas descobertas sobre funções e envolvimento dessa região também podem ser encontrados.

Outra região subcortical que apresenta reduções volumétricas e está relacionada com o TDM é o tálamo (97). Especificamente, em indivíduos com TDM não existem estudos que avaliam a relação do volume do tálamo com a desesperança. Contudo, em ex-jogadores de futebol americano o volume menor do tálamo está relacionado com gravidade maior da saúde mental, incluindo a desesperança (102). Ainda, a conectividade do tálamo direito está associado com a desesperança, reforçando o papel do tálamo na tristeza e na vulnerabilidade cognitiva,

Revisão de literatura

proporcionando assim maior gravidade da desesperança (11). Além disso, a funcionalidade do tálamo está associado com a desesperança (11) e essa região é crucial para o circuito afetivo (10). Sendo a conexão do tálamo associado com experiências afetivas, que consequentemente podem afetar aspectos cognitivos através das vias talâmicas cortical que produz *inputs* de memórias sensoriais (103). Ainda, o tálamo possui conectividade com várias regiões corticais e subcorticais que processam emoções (96), principalmente com a amígdala (96). Apesar do tálamo possuir funções nos circuitos neuronais, ele possui papel fundamental no direcionamento da atenção para a tristeza pela rede neural *salience*, proporcionando assim maiores situações de desesperança (11). Poucos estudos observam diferenças nas funções emocionais dos hemisférios do tálamo em humanos. Os principais achados são referente a diferenças de linguagem e a maioria dos estudos apontam alterações bilaterais volumétricas contínua nesta região como a lateralidade do hemisfério esquerdo e direito (104). Onde o esquerdo está relacionado com déficits de memória e desconexão de palavras (105) e o direito mais com função executiva (106).

O NAcc está relacionado com a cognição, emoções, recompensa, tomada de decisão, processamento do medo, expectativas para o futuro, depressão e traços de ansiedade (107). Além disso, o NAcc é principalmente lembrado na literatura por ter um papel determinante no circuito de recompensa em estudos com modelos animais com TDM (42). Apesar do NAcc apresentar reduções volumétricas no TDM (14), ainda não identificamos estudo que tenha analisado a relação do volume do NAcc com a desesperança em indivíduos com TDM. Porém, o sistema de prazer e recompensa que possui relação com NAcc é um dos principais mecanismos da desesperança (12). Sendo que a desesperança parece alterar os caminhos dopaminérgicos, gerando alterações clínicas importantes nos sintomas do TDM, principalmente na anedonia (12). Neste sentido, o NAcc possui esses mecanismos e o aumento do volume dessa região sugere refletir a melhora do tratamento do TDM. Além disso, o NAcc também apresenta associações com as diferenças nas percepções afetivas positivas em indivíduos com TDM (13). Indivíduos com maiores ativações do NAcc apresentam maior aumento no afeto positivo em indivíduos saudáveis (108).

De maneira similar ao tálamo, o NAcc não apresenta muitas funções emocionais de hemisférios distintos em estudo com humanos. Alguns estudos apontam diferenças de hemisférios nas funções, sendo o lado esquerdo relacionado com estímulos recomendatórios e o direito com imprevisibilidade (109). Pensando no TDM, a redução volumétrica é observada principalmente no hemisfério esquerdo (16). Em modelos animais com roedores, existem mais evidências da lateralidade das funções desta região (110), como a assimetria da cauda do NAcc afeta aspectos hormonais e no estresse crônico em roedores fêmeas (111). Ainda, a disfunção da dopamina parece ser maior no hemisfério esquerdo que no direito (112), onde indivíduos com TDM apresentam disfunção deste neurotransmissor.

3.7 Efeitos do tratamento com antidepressivos na depressão, desesperança, percepção afetiva e na volumetria em indivíduos com transtorno depressivo maior

Os antidepressivos são um dos principais tratamentos para o TDM e também é um dos medicamentos mais utilizados no mundo (113). Em 2020, o Brasil apresentou vendas de 96 milhões (unidades) de antidepressivos no ano, representando o maior consumo do medicamento mesmo antes da pandemia, sendo que este tipo de medicamento é reportado como uma das principais causas de intoxicação por tentativas de suicídio (114). Em 2018, a meta análise de Cipriani et al. (2018) investigou o efeito dos antidepressivos na redução dos sintomas depressivos e encontram um benefício na utilização de 21 antidepressivos diferentes comparado ao placebo (115). Entretanto, Munkholm et al. (2019) apresentaram novas análises com a mesma metodologia e diferentemente de Cipriani et al.

Revisão de literatura

(2018), apresentaram diversos vieses, limitações e omissão de dados da meta análise anterior (116). Na revisão de Munkholm et al. (2019) a eficácia do antidepressivo no TDM foi inconclusiva e os tamanhos de efeito são muito similares ao placebo (116). Sendo que a maior limitação dos estudos incluídos na revisão de Cipriani et al. (2018) foram intervenções com 12 semanas ou menos (e nenhum com 36 semanas), quando a maioria dos indivíduos são tratados por anos contínuos de uso do antidepressivo (117). Ainda, a os estudos observacionais apresentam baixa eficácia do antidepressivo. Adicionalmente, a taxa de desistência da utilização de antidepressivos é maior que o placebo, sugerindo assim que os benefícios do antidepressivos não compensam seus efeitos colaterais (118). Interessantemente, a maioria dos estudos que apresentam favorecer a eficácia de antidepressivos é financiado por indústrias farmacêuticas (119). Por fim, as inconclusões dos antidepressivos da literatura podem fazer com que os indivíduos sofram mais com a depressão e evitem procurar outros tipos de soluções para o tratamento e aliviar sua condição clínica (116).

A taxa de remissão ao tratamento com antidepressivo em indivíduos com TDM é de 40-50% encontrando poucas diferenças entre o tratamento com antidepressivos e placebos (116, 120). Por conta do TDM não possuir um biomarcador específico e ter diversos mecanismos e hipóteses (como citado na presente revisão), é muito difícil um medicamento afetar diretamente todos os fatores relacionados com o TDM. Ainda, alguns pontos sobre a medicação com antidepressivo precisam ser ressaltados, como diversos efeitos colaterais (disfunção sexual, ideação/comportamento suicida, sonolência, ganho de peso, insônia, fadiga, náusea, tontura/dor de cabeça, dependência, dores osteomuscular e quedas, principalmente em idosos) (121).

É importante ressaltar também que os indivíduos medicados com antidepressivos possuem menores chances de responder há futuros tratamentos e quanto maior o tempo de uso, menor a chance de resposta (121). Sendo que no começo do tratamento com antidepressivos, a chance do indivíduo responder ao medicamento é de 30%, posteriormente na segunda troca do medicamento, a chance é reduzida para 50% e por volta da terceira troca do antidepressivo, são observadas melhores respostas (122). Ainda, mesmo os indivíduos respondendo parcialmente ou que entram em remissão com o antidepressivo, cerca de 40-60% vão ter recaídas por volta de 1 ano (123, 124).

Especificamente sobre a desesperança, poucos estudos avaliam o tratamento farmacológico na desesperança. Um estudo analisou a eficácia de nefazodona em indivíduos com TDM, sendo que neste estudo quase-experimental, os indivíduos apresentaram melhoras significantes com o tratamento farmacológico (125). Por outro lado, a psicoterapia junto com o tratamento farmacológico apresentada em alguns estudos indicaram a redução da desesperança em indivíduos sem TDM (68). Ainda, além de poucas evidências de tratamentos para esse sintoma, normalmente as intervenções focam em esperança ao invés de desesperança (68). Por fim, é importante ressaltar que poucos estudos com intervenção visam a desesperança como um desfecho primário, normalmente ela é vinculada a outros aspectos da saúde mental como sintomas depressivos (68). Outra limitação são amostras com poucos indivíduos de comorbidades físicas sendo a principal taxa de *drop outs* dos estudos (68). Por conta dessas limitações, é importante o avanço dos estudos com este sintoma investigando mecanismos para justificar e entender melhor este fenômeno.

A percepção afetiva é de extrema importância para o entendimento do TDM, por predizer a resposta farmacológica e com psicoterapia (75, 126). Apesar disso, a percepção afetiva positiva e negativa não é o foco do tratamento farmacológico, visto que a percepção afetiva é normalmente vinculada a área da psicologia e não da

Revisão de literatura

psiquiatria (82). Por isso, a maioria dos estudos que analisam a percepção afetiva a intervenção utilizada é a não medicamentosa (83). Duas hipóteses da percepção afetiva positiva e negativa e os efeitos do antidepressivos foram feitas pela *Research Domain Criteria*: 1) Correção de causa – A resposta ao antidepressivos pode ocorrer via mudanças do temperamento emocional dos indivíduos, consequentemente mudando o quadro clínico; 2) Efeito preferencial – Os antidepressivos com diferentes mecanismos podem mudar a ação preferencial do afeto positivo e negativo. Apesar de ambas as abordagens apresentarem alguns estudos com a intervenção farmacológica com resultados promissores no aumento da percepção afetiva positiva e redução da negativa em indivíduos com TDM (82), ainda existem lacunas e limitações. Sendo assim, novos estudos precisam ser feitos avaliando o temperamento da percepção afetiva como desfecho primário e outras análises que busquem investigar mecanismos além das respostas clínicas (82).

Em relação a amígdala e as alterações volumétricas decorrentes do tratamento farmacológico é importante ressaltar que para analisar o volume da amígdala a definição da estimacão do volume estão dentre as principais variáveis que poderiam explicar achados distintos do volume da amígdala em indivíduos com TDM juntamente com a normalização do volume dos hemisférios (127). Um dos mecanismos que poderia explicar este fenômeno é a associação do uso de antidepressivos com reduções do eixo hipotálamo hipófise-adrenal em indivíduos medicados (128). Sugerindo que os efeitos do antidepressivos circulam no cortisol e pode reverter a perda de volume da amígdala (128). Sandu, et al. (2017) observaram o volume da amígdala como preditor da resposta ao tratamento em indivíduos com resistência medicamentosa (129), enquanto Lorenzetti et al. (2010) mostraram que o aumento volumétrico da amígdala em indivíduos com TDM não possui associação com a medicação (130).

Quando pensamos em indivíduos com TDM medicados com antidepressivos, isso facilitaria o tratamento de crescimento de novos neurônios e glia (127). Cerca de 12 estudos apresentaram um menor volume da amígdala em indivíduos com TDM com reduções aproximadas de 5,2% do hemisfério esquerdo e 7,4% no hemisfério direito (131). Ainda, Sheline et al. (1998) mostraram reduções dos núcleos da amígdala (basal, basal acessória e lateral) (132). Além disso, Siegle et al. (2003) encontraram que o volume da amígdala reduzido está associado com estímulos afetivos e que essas implicações funcionais do aumento da amígdala em indivíduos com TDM provavelmente são potencializados pelo tratamento antidepressivo (133). Entretanto, essa teoria não foi adequadamente explorada, visto que a composição celular de qualquer aumento no volume da amígdala causada por antidepressivos ainda apresentam incógnitas. Wennstrom et al. (2004) sugeriram que a geração de oligodendrócitos na amígdala causada pela medicação de antidepressivos poderia ser responsável pelo o aumento de volume nessa estrutura (134) e esse grupo também encontrou que a indução eletroconvulsivas em ratos facilitou a geração de células de oligodendrócitos na amígdala que mostraram estar reduzidas em indivíduos deprimidos (135). Assim, esse mecanismo estaria implicado na captação de glutamato extracelular, sendo que a neurotransmissão (presente em excesso em ambiente extracelular) promove degenerações neurais excitotóxicas (136). O que poderia explicar esses resultados é a excitotoxicidade glicocorticóide induzida pelo estresse, que é bem documentado com a atrofia do hipocampo em transtornos psiquiátricos como um potencial moderador na redução do volume em indivíduos com TDM (136), tornando assim essa hipótese bem razoável pensando na redução volumétrica da amígdala. Sendo que os glicocorticóides podem ser um potencial moderador da redução da amígdala, que é parecida com o hipocampo na densidade de receptores de glicocorticóide (137).

Revisão de literatura

Em relação ao volume do tálamo a maioria dos estudos indicam um menor volume dessa região em indivíduos com TDM (97). Além disso, o menor volume do tálamo está associada com a utilização de antidepressivos (138), sendo assim, a redução do volume do tálamo pode ser um potencial marcador de um pré-episódio depressivo. Um dos principais mecanismos dessa redução do tálamo são disfunções nas conexões límbica-cortical-estriatal-palidal-talâmica e límbica-cortico-estriatal-talâmica-cortical, sugerindo envolvimento direto das regiões subcorticais no TDM (139). Adicionalmente, o tálamo possui integrações que controlam as emoções na rede neural *salience*, modulando as emoções na rede cognitiva/executiva (140) e a redução do volume do tálamo pode ajudar a explicar a maior propensão de desenvolver o TDM por conta dos déficits na regulação *top-down* das emoções negativas (97).

Em relação ao volume do NAcc e as alterações decorrentes do tratamento farmacológico, essa região foi preditora da resposta ao tratamento farmacológico (141) e outros estudos mostraram reduções dessa região em indivíduos com TDM (16). Os mecanismos para essas reduções podem estar relacionados com o NAcc, pela sua estrutura e interface estarem na região límbica, associadas as funções físicas e motivacionais (142). Ou seja, a redução do NAcc, por exemplo, aconteceria através de um *loop* límbico das informações dos *inputs* neocorticais moduladas por aferências límbicas antes de entrar no NAcc (16). Do NAcc, a informação é transferida para o pálido como um dos *outputs* da ganglia basal, para o tálamo, para o córtex e até o tronco cerebral (143). Por fim, o maior tempo do TDM e principalmente os sintomas de anedonia apresentam estar associados com o menor volume do NAcc (144).

3.8 Influência do exercício aeróbico na desesperança, percepção afetiva e na volumetria em indivíduos com transtorno depressivo maior

O tratamento convencional do TDM é normalmente realizado com fármacos e psicoterapia (115). Por conta da baixa taxa de remissão dos antidepressivos e a similaridade com o placebo, pesquisadores buscam terapias adjuvantes ao medicamento para o tratamento do TDM (116). Isso também pode refletir na insatisfação com os tratamentos convencionais, sendo terapias coadjuvantes e personalizadas podem se alinhar com as crenças e filosofias do próprio indivíduo (145). Por diversas décadas, o exercício físico foi muito estudado especificamente neste tipo de população buscando investigar a sua eficácia nos sintomas do TDM (146). Evidências mostram que indivíduos com TDM possuem um baixo nível de atividade física (147, 148) e as justificativas para entender os efeitos do exercício no TDM são vastas. O exercício físico pode ser utilizado como divertimentos/distrações para amenizar os sentimentos negativos, animação no aprendizado de novos movimentos/progressões, distração e o contato social de atividades em grupo (149). Outros exemplos da vasta literatura do exercício físico é a recomendação de algumas entidades como a *National Service Framework for Mental Health* (150).

Existem evidências que corroboram para a utilização de exercício físico no tratamento com variados tipos de intervenções, incluindo meta análises (151, 152). Na meta análise de Schuch et al. (2016), os autores observaram que existe um grande e significativo efeito do exercício no TDM (151) e um efeito robusto com a utilização do EA no TDM, com supervisão profissional e intensidade moderada. Adicionalmente, a meta análise de Morres et al. (2019) mostrou a eficácia do EA em indivíduos com TDM (152). Existem outras evidências surpreendentes, como a recente meta-análise de Recchia et al. (2022), que demonstrou um efeito similar da intervenção apenas do exercício físico comparado aos antidepressivos e à combinação do exercício juntamente com o tratamento farmacológico

Revisão de literatura

(153). Adicionalmente, o estudo de Blumenthal et al. (1999) comparou grupos que: 1) utilizavam apenas antidepressivos; 2) EA e 3) EA e antidepressivos (154) e observaram que a intervenção do EA foi eficaz na redução dos sintomas, comparando com os outros dois grupos, além disso, o que realizou apenas EA apresentou menores taxas de recaída na análise de *follow-up*.

Por mais que existam revisões analisando a efetividade do exercício em indivíduos com TDM, alguns pontos precisam ser levados em consideração, por exemplo, não houve diferenças na meta análise de Schuch et al. (2016) entre tipos de intervenção do exercício físico (e.g. aeróbico, força, funcional), apenas foi observado um tamanho de efeito (TE) maior dos indivíduos com TDM que praticaram o EA (151). Isso pode ser explicado pela maior aplicação da EA como intervenção de análise na literatura, proporcionando maior quantidade de dados. Ou seja, não necessariamente existem evidências para suportar que o EA é o mais eficaz, deixando lacunas na literatura de possíveis intervenções com o exercício físico mais eficazes para esta população.

Na desesperança poucos estudos avaliaram a intervenção do EA nesta variável. Apesar da recente revisão sistemática de Hernandez et al. (2021) apontar que o exercício físico não é eficaz para a redução da desesperança, incluindo apenas três estudos com essa intervenção, as outras tomando como base o exercício de força, yoga e exercícios gerais (155). Strum et al. (2012) em um desenho *crossover*, analisou o efeito do EA na ideação/comportamento suicida, desesperança e sintomas depressivos e mostrou reduções nos escores destas variáveis (156), mas este desenho de estudo possui algumas limitações como o efeito *carry-over*, que não foi levado em consideração, pois os indivíduos que realizaram a intervenção do EA primeiro poderiam ter “carregado” os benefícios do mesmo e um período de *washout* deveria ter sido implementado para entender se o exercício foi realmente eficaz em condições onde os indivíduos partissem do mesmo ponto de partida e sem intervenções prévias. Outro estudo conduzido por Kaya et al. (2020) mostrou que a natação reduz os sintomas depressivos e desesperança em idosos (157), porém, a amostra não era composta por indivíduos com TDM. Ou seja, nenhum estudo de fato analisou o efeito do EA nos sintomas da desesperança em indivíduos com TDM.

O humor e pensamentos positivos estão ligados com os sentimentos de afeto, por isso a maioria das pesquisas de afeto e exercício físico buscam entender a relação do impacto do exercício em pensamentos negativos e positivos durante a prática (158). No contexto do exercício físico, o afeto pode ser definido como qualidades subjetivas de experiências relativas que podem ter duas dimensões de valência, o afeto positivo e negativo (159). Além disso, baixos níveis de afeto estão relacionadas com o humor depressivo (160) e diversos estudos já analisaram a associação dos benefícios do exercício físico com o afeto positivo (161). Em populações saudáveis, exercícios de baixa e moderada intensidade parecem ser mais efetivos para melhorar a percepção afetiva. (161). Apesar do EA ser eficaz no aumento da percepção afetiva em indivíduos saudáveis (162), poucos estudos avaliaram o efeito do EA na percepção afetiva em indivíduos com TDM (163). A maioria dos estudos que avaliam o efeito do EA na percepção afetiva são com intervenções agudas (164, 165) ou de curta duração (e.g., quatro semanas) (166), ou seja, novos estudos são necessários afim de investigar o efeito do EA de maneira longitudinal na percepção afetiva (167).

Apesar de não existirem estudos que avaliam o efeito do EA nos desfechos volumétricos em indivíduos com TDM, evidências apontam que o EA pode aumentar a volumetria cerebral e outros indicadores de neuroplasticidade em modelos animais e em humanos. Em modelos animais, o EA foi capaz de promover alterações moleculares, como o aumento na expressão do fator neurotrófico e de crescimento do nervo, neuroplásticas através da formação de

Revisão de literatura

sinapses, vasculares através da formação de capilares e maior oxigenação em nível central. (168-170). Ainda, em modelos animais de depressão, o EA aumenta o volume total e o comprimento de capilares do hipocampo (171). Adicionalmente, diversos estudos observaram que o EA também aumenta os neurônios hipocampais em modelos animais com depressão (172). Outros mecanismos que justificam o aumento volumétrico com a intervenção do EA em modelos animais estão relacionados com a intensidade, que aumenta ainda mais o recrutamento neural (por exemplo do circuito motor), podendo levar a um aumento do consumo de oxigênio (173). Um indicativo desses achados de intensidade moderada do EA foi realizada de maneira aguda, aumentando a hipóxia cerebral pela HIF-1 α (174), que é responsável pelas adaptações de neurogênese, sinaptogênese e angiogênese (175). Ainda, a HIF-1 α modula a expressão gênica dos transportadores de glicose GLUT1- E GLUT-3 e enzimas que participam da via glicolítica, que facilitam a força e conexão de sinapses (174). Apesar desses achados, em humanos com TDM as evidências não são tão consistentes. Um estudo analisou o efeito do EA no volume do hipocampo em indivíduos com TDM moderada-grave de 18-24 anos, e não observou mudança significativa no aumento do volume após três meses de exercício (176). Os autores e as revisões mais recentes alegam que esses resultados podem estar relacionados a baixa aderência do protocolo (menor que 30%), reduzindo a generalização desses dados por conta de grandes perdas amostrais. Por outro lado, em indivíduos com esquizofrenia e TDM, o EA foi capaz de aumentar o volume do hipocampo em 12%, e a melhora da capacidade cardiovascular estava associada com este aumento (177). Visto esses achados, o EA apresenta ser promissora como intervenção para aumentar a volumetria dos desfechos do presente estudo através dos mecanismos descritos no presente capítulo.

3.9 Influência do exercício aeróbico com complexidade motora nos desfechos clínicos e volumétricos em indivíduos com transtorno depressivo maior

Visto que ainda não existem estudos que objetivaram a análise do efeito do EACM no TDM e nos desfechos clínicos e volumétricos, o presente capítulo se pautou nos modelos que investigam o efeito da complexidade motora. Os exercícios de complexidade motora demandam maior atenção, memória, dificuldade da tarefa e por conta de ser um exercício mais complexo e desafiador comparado a outras atividades sem complexidade do movimento (21). A investigação de exercícios complexos se deu principalmente depois dos achados em modelos animais. O estudo de Hebb et al. (1945) observaram que ratos em um ambiente mais complexo (com manipulação experimental) possuíam maior resultados de aprendizado (178). Posteriormente, Rosenzweig et al. (1968) encontraram que em ambientes complexos, a neuroanatomia (e.g., peso do cérebro, espessura cortical e dendritos) e o processo de aprendizado foram aumentados em ratos (179). Reforçando os achados prévios de Greenpugh et al. (1970) que também observaram adaptações na função do cérebro devido a exposição dos animais a ambientes complexos como aumento da densidade e ramificação de dendritos, angiogênese e gliogênese (180). Nos anos 90, diversos estudos em modelos animais observaram o efeito positivo do ambiente complexo na expressão gênica, apoptose e neurogênese (181), sendo um dos principais achados de Van Praag et al. (2000) como mostrado na Figura 4, na qual os ambientes mais complexos produziam melhores adaptações em nível central que exercícios sem complexidade. A principal via de ambientes complexos descritas na literatura é a via seletiva da eficácia alterações sinápticas a longo tempo (55). Essas alterações mudam a neurotransmissão de genes específicos, por exemplo, um ambiente mais complexo produz um aumento da densidade dos receptores de neurotransmissão (182). A expressão de alguns fatores neurotróficos do cérebro e do nervo aumentam com a exposição de ambientes mais complexos (183). Por outro lado, mesmo em

Revisão de literatura

modelos animais os autores indicam que essas intervenções possuem maiores indícios de mudanças quando realizadas por maior tempo 10-20 meses (184).

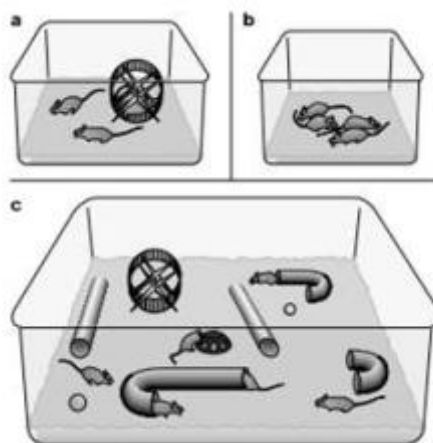


Figura 4. Diferentes intervenções de estímulos motores adaptado de Van Praag et al. (2000). Sendo A) Estímulos motores através de uma gaiola para simular o exercício aeróbico; B) Uma caixa de isolamento padrão que não possui estímulos motores; C) Gaiola maior com mais objetos e acessórios para estímulos complexos como túneis e pontes para os ratos.

Comparado ao EA, os exercícios de complexidade motora apresentam adaptações diferentes. Normalmente em modelos animais, o EA aumenta a densidade dos capilares em áreas motoras sem o aumento de sinapses (medidas através da densidade da espinha do dendrito (22, 185). Por outro lado, os exercícios de complexidade motora apresentam maior aprendizado de habilidades motoras e apresentam maior formação de sinapses e dendritos, sem o aumento da densidade dos capilares. Outros autores observaram que em modelos animais os exercícios de complexidade motora apresentam maior conectividade e ativação sanguínea comparado ao EA, reforçado a via sináptica do treino exercícios de complexidade motora (173). A principal justificativa para esses achados seriam um maior recrutamento de áreas sensório motoras de processamento e de *set-shifting* comparado ao EA (173). Estudos prévios mostram que diferentes tipos de exercícios influenciam diferentes estágios da neurogênese, migração de células, diferenciação, maturação e integração dos circuitos neurais (186). Alguns estudos sugerem que diferentes tipos de exercícios (principalmente os que demandam maior carga cognitiva) promovem maior integração, migração e sobrevivência de novas células (187, 188). Os exercícios de complexidade motora apresentam grandes influências na proliferação de astrócitos, ativação da micróglia e expressão de fatores neurotróficos, que são importantíssimos na regulação da neuroplasticidade e na sinaptogênese nas regiões cerebral que ocorrem a promoção de novas células (168-170). Por outro lado, os exercícios aeróbicos possuem adaptações mais globais sobre o efeito do cérebro incluindo a neuroplasticidade através de fatores neurotróficos e modeladores de plasticidade (189).

3.10 Considerações gerais

Os efeitos do EA nos desfechos clínicos e volumétricos precisam ser investigados em indivíduos com TDM. Ainda, o EACM pode potencializar as adaptações volumétricas e alterar positivamente a desesperança e percepção afetiva em indivíduos com TDM. Considerando a presente revisão de literatura, podemos ressaltar alguns pontos como:

Revisão de literatura

1) Terapias adjuvantes aos medicamentos devem ser estudadas por conta da baixa taxa de remissão e efeitos colaterais do tratamento farmacológico; 2) Apesar do EA ser o exercício mais investigado na literatura do TDM, o EACM pode ser uma intervenção promissora visando as alterações positivas da desesperança, percepção afetiva e no aumento volumétrico cerebral de áreas suscetíveis a redução decorrente do TDM; 3) Investigar essas intervenções são importantes, visando a melhora saúde mental, pensamentos positivos e adaptações em nível central em indivíduos com TDM que frequentam o Sistema Único de Saúde (SUS).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho experimental

Este é um estudo piloto e randomizado conduzido entre abril de 2018 e abril de 2019 que realizou uma análise secundária de desfechos clínicos e volumétricos (desfechos secundários) de um estudo controlado, randomizado, prospectivo, unicego e paralelo intitulado *Aerobic exercise program with or without motor complexity, as an add-on to the pharmacological treatment of depression - A prospective, controlled, single blind, randomized controlled trials*, o qual o protocolo do estudo foi previamente publicado (190). O desenho desse estudo, é um piloto randomizado seguindo as recomendações do *CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials* (191). Neste estudo piloto e randomizado, o objetivo desta análise secundária foi investigar o efeito de 24 semanas do EA e EACM na desesperança, percepção afetiva e na volumetria da amígdala, tálamo e do núcleo accumbens em indivíduos com TDM do SUS. Os pesquisadores envolvidos nas avaliações dos procedimentos preliminares, desfechos clínicos e volumétricos e nas análises dos dados foram cegos para a alocação dos grupos. O processo de randomização foi realizado por um pesquisador que não estava envolvido no recrutamento dos participantes. Os detalhes dos protocolos de treinamento foram de conhecimento somente dos treinadores. Embora não tenha sido possível cegar os participantes, eles foram cegos às hipóteses do estudo. Os sujeitos que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos aos procedimentos preliminares do estudo.

Como mostrado na Figura 5, as avaliações dos procedimentos preliminares foram realizadas somente antes das 24 semanas de intervenção, enquanto as avaliações da desesperança e a ressonância magnética foram realizadas antes e após as 24 semanas de intervenção. Por fim, a avaliação da percepção afetiva foi realizada antes e após todas as sessões de treinamento dos grupos EA e EACM.

- 1º visita: Aplicações das escalas dos critérios de inclusão Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI do inglês, *International Neuropsychiatric Interview*), Escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS do inglês, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) e a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA).
- 2º e 5º visitas: Avaliações do desfecho primário de desesperança pela Escala de Desesperança de Beck (BHS do inglês *Beck Hopelessness Scale*).
- 3º visita: Exame ergométrico para verificar doenças cardiovasculares que poderiam afetar a prática de exercício físico.
- 4º e 6º visitas: Realização do exame de IRM, para aquisição de imagens cerebrais.

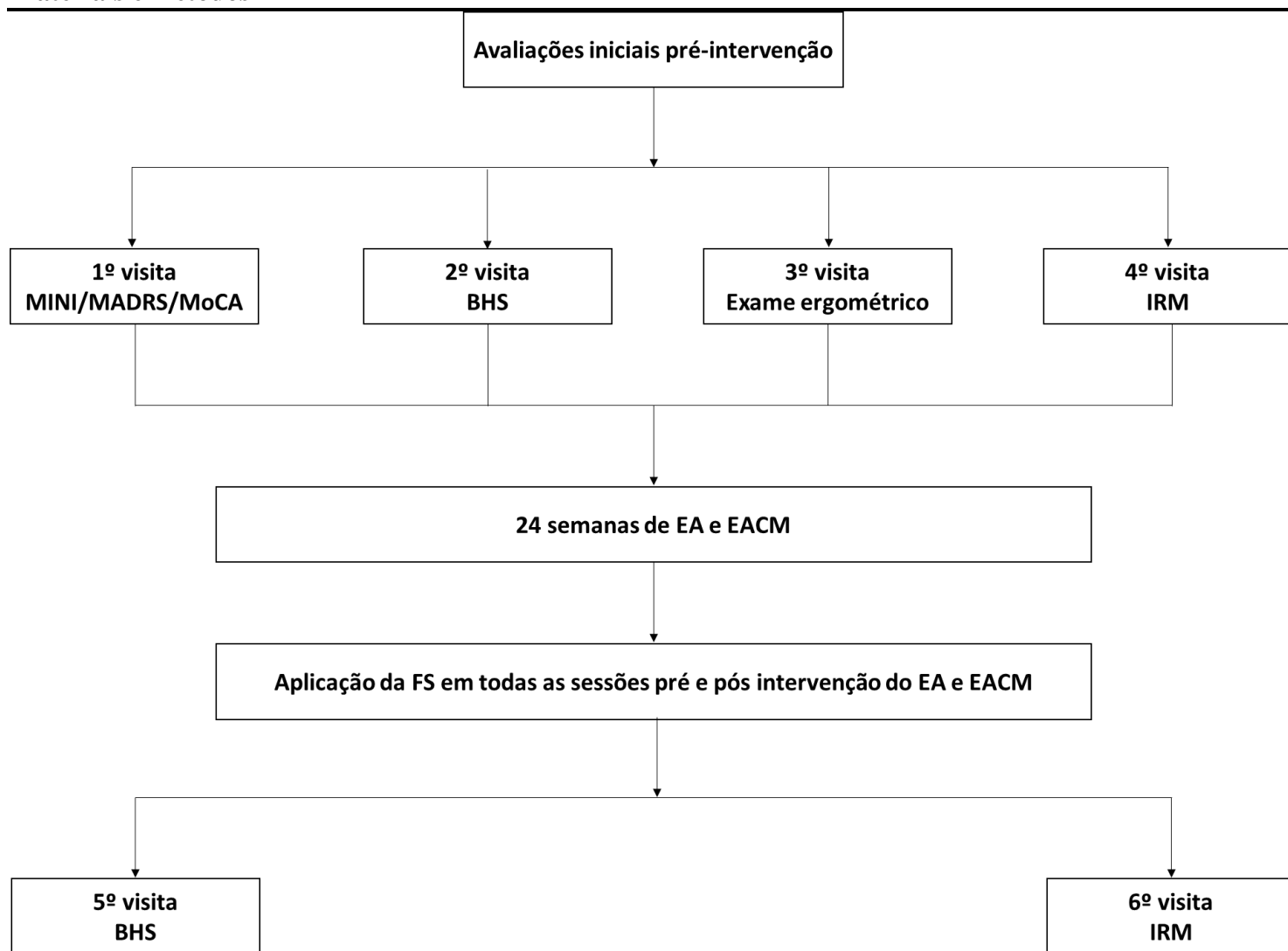


Figura 5. Desenho experimental do estudo. Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício Aeróbico com Complexidade Motora; NE = Nenhum Exercício; MINI = Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional; MADRS = Escala de depressão de Montgomery-Asberg; MoCA = Avaliação Cognitiva de Montreal; BHS = Escala de Desesperança de Beck; FS = Escala de Sentimentos; IRM = Imagem de Ressonância Magnética

4.2 Aleatorização e randomização

Os processos de randomização e alocação dos grupos foram realizados por um avaliador cego que não estava envolvido no recrutamento dos participantes. Esses processos foram realizados após as avaliações dos procedimentos preliminares e desfechos clínicos e volumétricos. Os indivíduos com TDM foram classificados em tercís de acordo com os resultados do número de episódios depressivos e do escore da MADRS. Após a classificação, os indivíduos com TDM dentro de cada um dos tercís feito no Excel foram balanceados e randomizados em três grupos: NE, EA e EACM. Os indivíduos que não estavam no mesmo tercil para ambas as variáveis (número de episódios depressivos e no escore da MADRS) foram divididos igualmente nos três grupos. Esse procedimento foi utilizado para garantir a homogeneidade dos grupos. Uma ANOVA de um fator foi utilizada para analisar se os grupos partiram de condições iguais nas características sociodemográficas, antropométricas, das avaliações iniciais e nos desfechos do estudo ($p > 0,05$). Apenas os grupos EA e EACM receberam intervenções de exercício físico adjuvantes ao tratamento farmacológico e a aplicação da Escala de Sentimentos (FS, do inglês *Feeling Scale*) antes e após cada sessão de exercício. O EA e EACM praticaram os exercícios durante 24 semanas, duas vezes por semana

Materiais e métodos

em dias não consecutivos, com uma hora de duração. O grupo NE não realizou a intervenção do exercício físico, como será detalhado posteriormente.

4.3 Amostra e Recrutamento

Para a realização deste estudo foram recrutados 66 indivíduos (3 masculinos e 63 femininos) com o diagnóstico de TDM e que eram participantes do programa de saúde mental da Unidade Básica de Saúde (UBS) Parque Arariba, localizada na Zona Sul de São Paulo. Os critérios de inclusão do estudo foram:

1º) Ter sido diagnosticado com TDM pela Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) com no mínimo um episódio depressivo ao longo da vida e ter o escore mínimo de sintomas depressivos da nota de corte estabelecida pela MADRS (escore > 6);

2º) Estar em tratamento farmacológico para saúde mental (antidepressivos);

3º) Estar apto para a prática de exercícios físicos (autorização médica) e não ter participado de nenhum programa sistematizado de exercícios físicos seis meses prévios ao início do estudo;

4º) Possuir idade superior a 40 anos;

5º) Não apresentar doenças crônicas degenerativas e nenhuma lesão osteomusculares que impeça a prática de exercícios físicos sistematizados.

Os indivíduos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido informando os benefícios e risco do protocolo experimental. O Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein aprovou o projeto através do certificado ético de apresentação e apreciação com o número 64888017.3.0000.0086. Ainda, o presente projeto foi aprovado através do Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (número 25753419.1.0000.0065) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O protocolo de pesquisa foi publicado (190) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC - RBR-9zgxd).

4.4 Procedimentos preliminares

4.4.1 Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)

O MINI é uma entrevista padronizada com duração curta (15-30 minutos) que abrange 17 transtornos psiquiátricos do DSM-V (192). Esta escala é validade e amplamente utilizada em estudos que visam realizar o diagnóstico do TDM (193). As questões são dicotômicas podendo ser respondidas em “sim” e “não”. O MINI explora todos os critérios de inclusão e exclusão de maneira satisfatória para a reabilitação e diagnóstico. As primeiras quatro perguntas no item “depressão maior” é o critério de inclusão para a continuação da aplicação do questionário. Em caso de resposta negativa nas primeiras quatro perguntas, o sujeito era excluído do estudo. Ainda, se o indivíduo apresentou algum tipo de transtorno psiquiátrico além do TDM, este indivíduo também foi excluído do estudo. Por fim, a MINI também foi utilizada para quantificar o número de episódios depressivos ao longo da vida de cada indivíduo.

4.4.2 Escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS)

A MADRS é uma escala que engloba 10 itens de sintomas depressivos como tristeza, tensão, sono, mudança no apetite, concentração em dificuldades, lentidão, pessimismo e ideação/comportamento suicida. Nove itens são baseados nos relatos dos indivíduos e um pela observação do avaliador (194). Esta escala é validade e amplamente

Materiais e métodos

utilizada para quantificar os sintomas do TDM (194, 195). A MADRS tem pontuações que variam de 0 a 60, quanto maior a pontuação da escala, maior a gravidade dos sintomas depressivos, classificando o indivíduo como: não depressivos 0-6, depressão média 7-19, depressão moderada 20-34 e depressão grave ≥ 35 . Sujeitos que pontuaram até 6 foram excluídos do estudo. O escore da escala foi utilizada neste projeto apenas para a randomização dos indivíduos em cada um dos três grupos e também para nos certificarmos que os grupos partiram da mesma condição em relação aos sintomas do TDM. A MADRS foi aplicada por uma médica psiquiatra cega a randomização do estudo.

4.4.3 Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)

A MoCA foi utilizada para avaliar o comprometimento cognitivo leve. A pontuação total é 30 e ≤ 15 indica comprometimento cognitivo leve na versão brasileira, considerando o nível de escolaridade (196). O MoCA possui sete domínios cognitivos: 1) função visuoespacial e cognitiva (5 pontos); 2) nomeação (3 pontos), 3) atenção (6 pontos), linguagem (3 pontos), abstração (2 pontos), recordação atrasada (5 pontos) e orientações (6 pontos). Caso o participante tivesse menos de 12 anos de escolaridade, um ponto adicional era adicionado à pontuação total (197).

4.5 Avaliações dos desfechos

4.5.1 Escala de desesperança de Beck (BHS)

A BHS é uma escala que pontua a desesperança através de 20 questões dicotômicas com afirmações de “certo” ou “errado”. A pontuação total é de 20 pontos, sendo que as pontuações são classificadas como mínima (0-4 pontos), leve (5-8 pontos), moderada (9-13 pontos) e grave (14-20 pontos) (61). A BHS é validada e amplamente utilizada em estudos com TDM (155).

4.5.2 Escala de Sentimentos (FS)

A FS é uma escala bipolar, variando de -5 (maior afeto negativo) a +5 (maior afeto positivo), totalizando 11 dimensões, medindo o desprazer/prazer (percepção afetiva) durante o exercício físico. Esta escala foi aplicada antes e após todas as sessões de cada grupo de treinamento (EA e EACM) e para sua aplicação foram utilizadas explicações com a frase “É muito comum acontecer diversos sentimentos durante o exercício tanto de prazer quanto de desprazer” (198). A FS é validada e amplamente utilizada em estudos com exercício físico (161). É importante ressaltar que essa foi a única escala que não foi aplicada por um avaliador cego ao estudo por conta de ser uma escala aplicada durante a prática de exercícios físicos.

4.5.3 Ressonância magnética

As imagens estruturais de IRM utilizados do estudo de volumetria foram adquiridas no equipamento *Magnetom Verio MRI* de 3T da Siemens (Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha) do Laboratório Delboni, versão B19 utilizando uma bobina de crânio de 16 canais. As imagens anatômicas de alta resolução foram registradas no plano sagital e adquiridas usando um gradiente de recuperação inversão tridimensional sequência eco (*MPRAGE sequence*, modo gradiente *FAST*, *magnetic preparation NON-SEL*, *IR*, *RF* tipo de pulso *FAST*, excitação *NON SEL*, *TR = 2300 ms*, *TE = mínimo*, *TI = 900 ms*, ângulo de inclinação *9SEG*, largura da banda *240H/PIX*, resolução base *192*, *médias 1*, concatenações *1*, *FOV fase 100%*, *FOV read 240–256 mm²*, espessura da fatia *1.2 mm*, número de fatias *160*, *Filtp NONE*, técnica de aquisição paralela [iPAT] desligado, normalização de pré-definição em *ON*).

Materiais e métodos

Para a análise *whole brain*, usamos o software *FreeSurfer* na sua versão 6 (Reuter et al., 2010). Após a análise de qualidade da IRM (e.g., artefatos e movimentos). Nós utilizamos o processamento da imagem através do pipeline RECON-ALL (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), que inclui o correção de movimento e média (199) de múltiplas imagens volumétricas ponderadas em T1, remoção do tecido não cerebral usando um procedimento híbrido de deformação de superfície/bacia hidrográfica (200), transformação automatizada de *Talairach*, segmentação da substância branca subcortical e estrutura volumétricas de substância cinzenta profunda (incluindo amígdala), normalização de intensidade, tesselação do limite de matéria branca da substância cinzenta, correção automatizada da topologia e deformação da superfície após gradientes de intensidade para otimizar o cinza / branco e bordas de líquido cinza / cerebrospinal no local onde a maior mudança na intensidade define a transição para a outra classe de tecidos (201). Uma vez que os modelos corticais estejam completos, vários procedimentos deformáveis foram realizados para processamento e análise de dados adicionais, incluindo a inflação da superfície, registro em um atlas esférico que é baseado em padrões de dobra corticais individuais para corresponder à geometria cortical através de indivíduos (202), parcelação do córtex cerebral em unidades com respeito a estrutura giral e sulcal e criação de uma variedade de dados baseados na superfície incluindo mapas de curvatura e profundidade sulcal. Esse método usa informações de intensidade e continuidade de todo o volume tridimensional da IRM em procedimentos de segmentação e deformação para produzir representações da espessura cortical, calculada como a distância mais próxima do limite cinza/branco ao limite cinza/CSF em cada vértice no superfície em mosaico (203). Os mapas são criados usando gradientes de intensidade espacial entre as classes de tecidos e, portanto, não dependem apenas da intensidade absoluta do sinal.

Os mapas produzidos não são restritos a resolução voxel dos dados originais, por isso, são capazes de detectar diferenças submilimétricas entre os grupos. Todos os procedimentos de segmentação e parcelação foram checados e finalizados através de análises de imagens do *Freeview tool*.

Os procedimentos morfométricos do *FreeSurfer* mostram boas confiabilidades em teste-reteste entre os fabricantes de scanner e entre as forças de campo (199). Adicionalmente, os dados foram tratados e normalizados pelo volume intracraniano total através do método de normalização residual pelo tamanho da cabeça, que já foi descrito na literatura e utilizado em outros estudos previamente publicados (204, 205).

4.6 Protocolo de treinamentos

As intervenções foram aplicadas por profissionais de educação física treinados nas intervenções propostas neste projeto. Para isso, foi realizado um *workshop* de 20 horas para padronizar os protocolos de treinamento, progressões durante os treinos e o controle de intensidade do protocolo de treinamento do EACM. As sessões de exercícios do grupo EA foram monitoradas por um profissional, enquanto as sessões do grupo EACM foram monitoradas por 4 profissionais. Todas as sessões de ambos os protocolos de treinamento (EA e EACM) apresentaram no máximo 8 participantes por sessão de exercício, com realização de duas sessões por semana (em dias não consecutivos) durante 24 semanas. Cada sessão de exercício em ambos os protocolos de treinamento tiveram a duração total de 60 minutos, sendo 10 minutos de aquecimento, 40 minutos de intervenção e posteriormente 10 minutos de alongamento, seguindo as recomendações do *American College of Sports Medicine* (206). Os participantes foram instruídos a não realizarem qualquer outro tipo de exercício físico durante as 24 semanas de intervenção.

Materiais e métodos

A intensidade do exercício foi monitorada pela Escala Subjetiva de Percepção de Esforço de Borg (PSE) antes e depois de cada sessão de exercício de ambos os grupos de treinamento. A PSE é uma escala que avalia a percepção do esforço do indivíduo. A escala contém 15 opções de notas (6 a 20) classificadas em 7 intensidades (6-8 extremamente fácil, 9-10 muito fácil, 11-12 um pouco fácil; 13-14 algo difícil; 15-16 difícil; 17-18 muito difícil; 19-20 extremamente difícil) (207). O escore proposto para o nosso estudo foi entre 12-14, que corresponde à aproximadamente 70-80% da frequência cardíaca (208). Além disso, foi realizado o monitoramento da frequência cardíaca dos indivíduos através de um monitor de frequência cardíaca (H7 bluetooth, Polar, Kempele, Finlândia), usando o aplicativo Polar Team. Esse monitoramento foi realizado em todas as sessões para que os indivíduos permanecessem na intensidade da frequência cardíaca alvo (70-80%). Desta forma, nós podemos garantir a intensidade equalizada para os dois grupos de treinamento pela PSE e pelo percentual da frequência cardíaca.

4.6.1 Grupo sem Nenhum Exercício (NE)

O NE (grupo controle) não recebeu nenhum tipo de exercício físico. Após a finalização do estudo, foram oferecidas 24 semanas de intervenção com exercícios físicos aos participantes desse grupo.

4.6.2 Grupo Exercício Aeróbico (EA)

O grupo EA realizou exercícios aeróbicos como caminhada, corrida ou bicicleta, dentro da unidade do Serviço Social do Comércio na unidade Campo Limpo, numa pista com dimensões de 400m ou em bicicletas ergométricas. O treino na bicicleta ergométrica foi realizado na mesma sala do circuito do grupo EACM.

4.6.3 Grupo Exercício Complexidade Motora com Exercício Aeróbico (EACM)

O grupo EACM realizou um circuito de exercício composto de 10 estações (Figura 6), com progressões da complexidade nos exercícios, envolvendo movimentos fásicos (contrações voluntárias isotônicas, que geram movimento dos músculos agonistas em ambos os membros), antifásicos (contrações voluntárias isotônicas que geram movimento dos músculos agonistas e antagonistas em membros diferentes), fora de fase (contrações voluntárias isotônicas que geram movimento dos músculos agonista/antagonista em diferentes funções), em bases instáveis, bolas, discos, em dupla e com adição de focos externos de atenção (obstáculos, caminhos e ritmos) com duração de cada estação de 50 segundos de esforço para 30 segundos de descanso, totalizando 40 minutos de intervenção. A prática do EACM ocorreu também no Serviço Social do Comércio na unidade Campo Limpo em uma sala de 20 m de largura e 18 m de comprimento como mostrado na Figura 6.

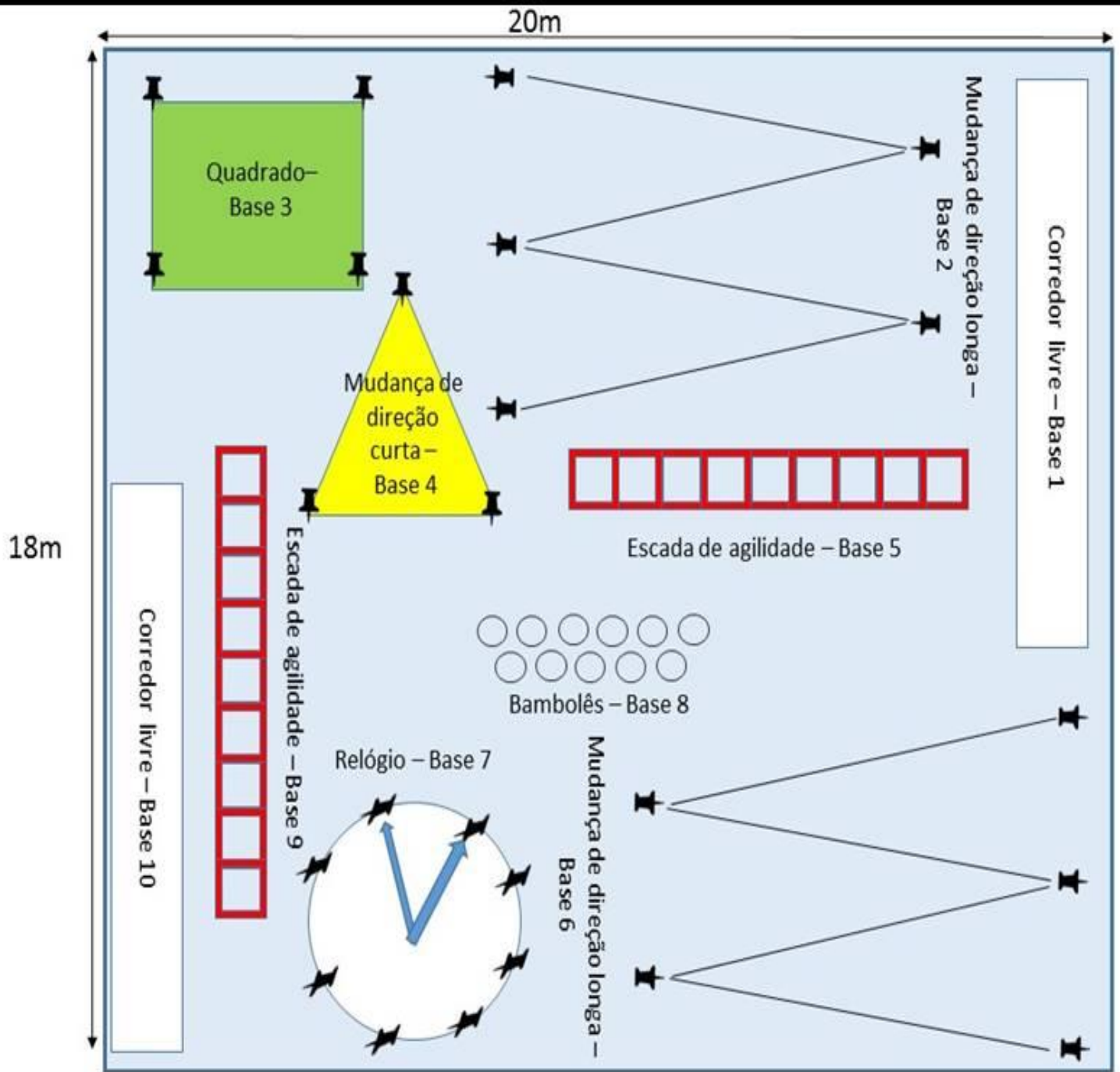


Figura 6. Circuito de complexidade motora do grupo Exercício Aeróbico com Complexidade Motora (EACM).

Como descrito anteriormente, os profissionais de Educação Física realizaram um curso de preparação de 20 horas para aplicar o EACM, qual foi baseado nos estágios de aprendizagem motora de Galahue et al. (2013) que envolvem as seguintes fases: 1) Cognitiva – erros grosseiros de movimento e o indivíduo não consegue realizar e corrigir os movimentos; 2) Associativa – erros nos movimentos, visualiza a execução errada, mas não consegue corrigi-lo por completo e 3) Autônoma – indivíduo efetua os movimentos corretamente e consegue visualizar e corrigir o movimento (209). A progressão do EACM foi mantida sempre nas fases associativas e autônomas. Essas fases eram garantidas a partir da avaliação do treinador durante a execução dos movimentos complexos de cada indivíduo. Se o movimento apresentava muita complexidade de execução (fase cognitiva) e o indivíduo não conseguia realizar o exercício na intensidade adequada, o treinador realiza a troca de movimento para que a intensidade necessária do exercício aeróbico fosse mantida adicionando a complexidade.

Materiais e métodos

4.7 Dose Equivalente

Para avaliar se a dosagem de antidepressivos foram semelhantes entre os grupos no início e no decorrer do estudo realizamos a equalização do valor de todos os antidepressivos (e.g., sertralina e amitriptilina) pela dose equivalente da fluoxetina (40mg), que já foi indicado e previamente publicado em estudos que avaliam o TDM (210, 211).

4.8 Análises estatísticas

Como o presente estudo é uma análise secundária de desfechos secundários de um estudo maior, o cálculo amostral foi previamente publicado, tendo os sintomas depressivos medidos pela MADRS como o desfecho primário (190).

Inicialmente os dados foram analisados quantitativamente e visualmente quanto à normalidade (Shapiro-Wilk) e existência de *outliers* (Box-plots), respectivamente. A comparação no momento pré treinamento para verificar se os três grupos partiram de condições iguais foi realizada por testes paramétricos e não paramétricos. Por exemplo, os dados das características sociodemográficas, antropométricas, das variáveis dos procedimentos preliminares, da amígdala esquerda, tálamo direito e NAcc esquerdo apresentaram distribuição normal, assim, uma ANOVA de um fator foi realizada. Os dados da desesperança, amígdala direita, tálamo esquerdo, NAcc direito e dose equivalente não apresentaram distribuições normais, assim, o teste de Kruskal-Wallis foi realizado (o teste de Mann-Whitney U foi usado para comparações post-hoc).

Após isso, para analisar e comparar o efeito de 24 semanas dos grupos experimentais nos desfechos clínicos e volumétricos, tamanhos de efeitos (TE) com intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados para comparação dos dados antes e depois das 24 semanas de treinamento (intra-grupo) e para comparação da alteração (pós-pré) entre os grupos (212). O IC (95%) do TE foi calculado usando distribuições *t* não centrais (213, 214), sendo que os IC positivos e negativos que não cruzam o zero (0) foram considerados significantes. O TE com IC foi utilizado em outros estudos para verificar se a magnitude de efeito da intervenção era significativa (214, 215). Os TEs foram considerados conforme os critérios de Cohen's *d* (216) para os desfechos clínicos e volumétricos classificados como: pequeno (TE 0,20-0,49), médio (TE 0,50-0,79) e grande (TE \geq 0,80).

Para verificar se a melhora (pós-pré) da volumetria cerebral (amígdala, tálamo e NAcc dos hemisférios direito e esquerdo) poderia explicar a melhora na desesperança e na percepção afetiva após o EA e o EACM, duas análises de regressões lineares múltiplas (método *stepwise*) foram realizadas, tendo como variáveis dependentes a melhora na desesperança e na percepção afetiva e, como variáveis independentes, a melhora nos desfechos volumétricos. Nós incluímos as variáveis independentes nas análises se elas apresentassem um valor de $p \leq 0.15$ e uma correlação ≤ 0.6 (Spearman) entre elas, para evitar colinearidade (217).

Para verificar se indivíduos com maior gravidade da desesperança, menor percepção afetiva e menor volumetria da amígdala, tálamo e NAcc dos hemisférios direito e esquerdo poderiam apresentar maiores benefícios após o EA e o EACM, correlações de Spearman de uma calda foram utilizadas levando em consideração os valores no momento pré intervenção e os valores de mudança (pós-pré) para cada variável citada. Como correlações múltiplas foram estimadas, junto com correções de Bonferroni que foram implementadas para reduzir a chance de incorrer o erro do tipo I ($p < 0.003$), uma vez que foram realizadas 16 correlações.

Materiais e métodos

Para verificar se os grupos EA e EACM treinaram na mesma intensidade (percepção subjetiva de esforço e frequência cardíaca) foi realizado o teste t-Student para amostras não pareadas. Além disso, para identificar se os grupos tiveram mudanças (pós-pré) na dose equivalente, o teste de Kruskal-Wallis foi realizado (o teste de Mann-Whitney U foi usado para comparações post-hoc).

Por fim, uma análise de intenção de tratar com modelos mistos, tendo grupos (NE, EA e EACM) e tempos (antes e após as 24 semanas de treinamento) como fatores fixos e os indivíduos como fator aleatório foi utilizada devido à perda amostral no decorrer do estudo. A primeira análise foi feita excluindo os dados faltantes e a segunda análise foi feita incorporando os dados faltantes para determinar o impacto da perda amostral. Em caso de valores F significantes, teste de Post-Hoc com ajustamento de Tukey foram utilizados para efeitos de comparações múltiplas (190).

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão (DP). O nível de significância adotado no presente estudo para todas as análises, com exceção das correlações foi de $p \leq 0,05$. O software *Jamovi* foi utilizado para realizar as correlações, o teste de ANOVA de um fator, paramétrico e não paramétrico. As análise do TE com IC foram realizados com fórmulas disponibilizadas na literatura (212) no Excel. O software *SAS* foi utilizado para as análises de regressões lineares múltiplas e da intenção de tratar. Por fim, o software *Graph Pad 8* foi utilizado para a representação gráfica dos resultados.

Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Participantes

Dos 877 indivíduos que faziam uso de antidepressivos na UBS do Parque Arariba, 195 indivíduos não foram elegíveis por conta da faixa etária proposta para este projeto e 562 indivíduos contatados por telefone ou dentro da UBS não quiseram participar do estudo. Após o contato por telefone e/ou reuniões em grupo, 120 indivíduos se voluntariaram e assinaram o TCLE. Desses 120 indivíduos, 54 foram excluídos (12 por reprovação do exame ergométrico, 8 remissões dos sintomas depressivos e 34 porque não quiseram continuar com os procedimentos do estudo). Após realização das avaliações dos desfechos clínicos e exame de IRM, 66 indivíduos foram randomizados igualmente nos três grupos, totalizando 22 indivíduos em cada grupo (NE, EA e EACM). Ao final do estudo, devido a desistência dos participantes em continuar o protocolo do estudo, somente 12 indivíduos permaneceram no grupo NE e 14 indivíduos permaneceram em cada um dos grupos de treinamento (EA e EACM), totalizando perdas de 10 indivíduos no grupo NE, oito indivíduos no grupo EA e oito indivíduos no grupo EACM no *follow-up*. Adicionalmente, alguns indivíduos foram excluídos de algumas análises como segue: a) dois indivíduos do grupo EA não finalizaram a avaliação da desesperança; b) dois indivíduos dos grupos NE e dois do grupo EA apresentaram problemas de artefato nas imagens da IRM, sendo excluídos da análise dos dados; e c) dois indivíduos do grupo EA não realizaram o exame de IRM um devido a impossibilidade física decorrente de uma queda em casa e outro por conta de não ter realizado a IRM antes dos protocolos de intervenção (Figura 7).

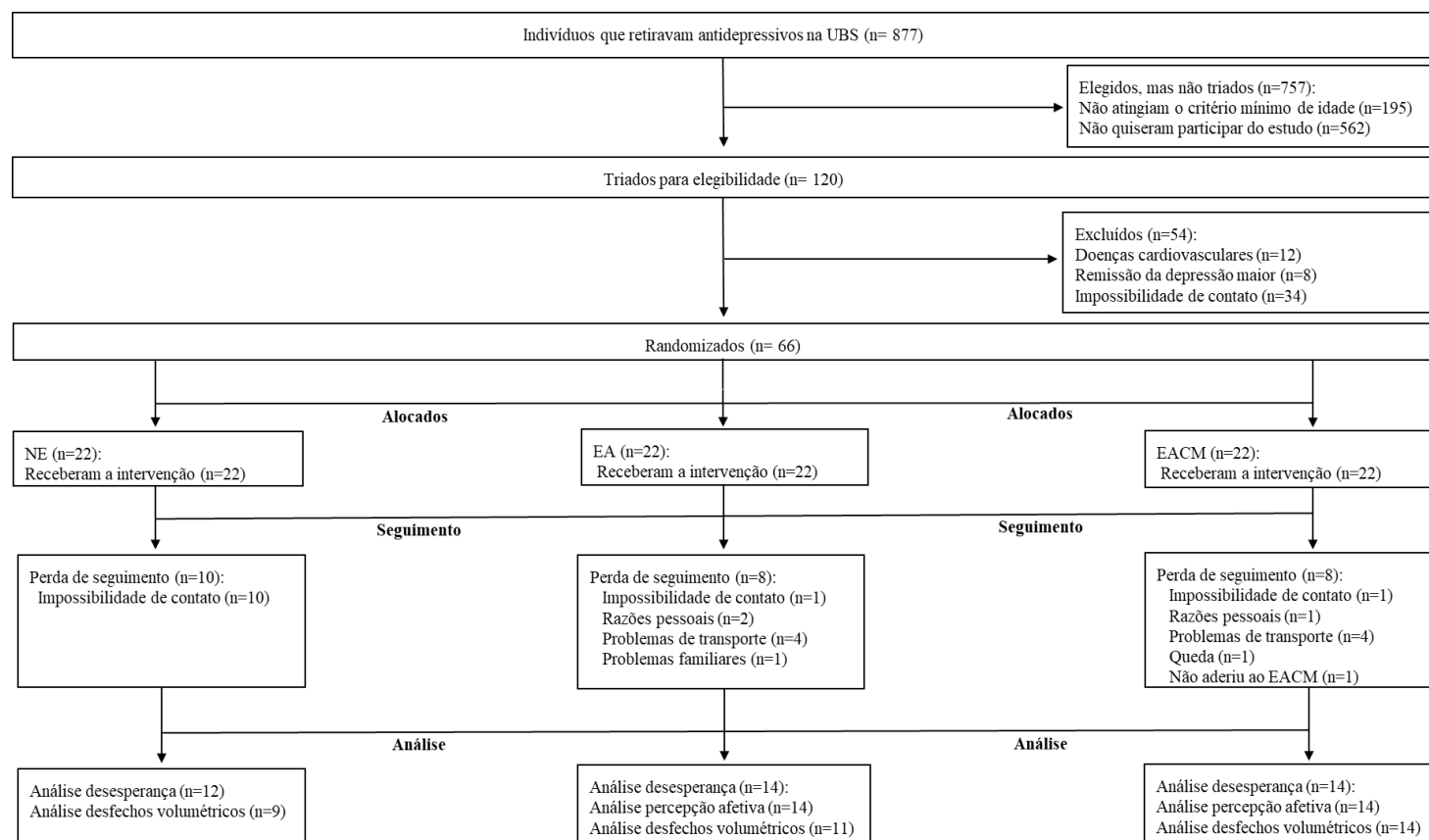


Figura 7. Fluxograma Consort para estudos piloto (191) mostra esquematicamente o recrutamento e alocação dos indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) no projeto. Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício de Complexidade Motora; NE = Nenhum Exercício; BHS = Escala de Desesperança de Beck; FS = Escala de Sentimentos.

Resultados

5.2 Características no momento pré intervenção

A Tabela 1 mostra que os 66 indivíduos dos grupos NE, EA e EACM não apresentaram diferença significativa ($p>0,05$) entre eles no momento pré intervenção nas variáveis sociodemográficas e antropométricas, na função cognitiva, nos sintomas depressivos, nos episódios depressivos, na dose equivalente, nos desfechos clínicos e nos desfechos volumétricos. A Tabela 2 mostra que os os 40 indivíduos aderentes dos grupos NE, EA e EACM, por outro lado, apresentou uma diferença significativa para a idade ($p=0.03$) e o nível educacional ($p=0.05$). Sendo então ajudatado as análises para estas covariáveis para verificar o efeito da diferença significativa destas variáveis nas demais análises do estudo.

Tabela 1. Características de todos os indivíduos com transtorno depressivo maior por grupo no momento pré intervenção.

Características	Média \pm desvio padrão			Valor de p
	NE(n=22)	EA(n=22)	EACM(n=22)	
Homem/Mulher	1/21	1/21	1/21	0,99
Idade (anos) [#]	56,0(8,5)	59,8 (10,2)	53,7(9,2)	0,09
Altura (m)	1,6(7,3)	1,6(6,0)	1,5(6,5)	0,22
Peso corporal (kg)	74,5(16,6)	81,0(22,1)	69,9(11,1)	0,33
Nível Educacional (anos)	9,7(3,8)	8,3(4,0)	9,4(4,5)	0,50
MoCA (escore)	20,0(3,6)	19,6(4,5)	21,8(2,7)	0,10
Episódios Depressivos (número)	3,0(1,5)	2,7(1,2)	2,9(1,2)	0,71
MADRS (escore)	25,4(9,9)	24,7(7,9)	25,6(7,0)	0,95
Dose equivalente (/flu40 mg)	39,9(33,5)	25,0(15,4)	39,8(28,3)	0,22
Desfechos clínicos				
BHS (escore)	7,0(4,0)	8,8(3,9)	8,5(5,4)	0,31
FS (escore)	-	1,8(1,9)	2,4(1,5)	0,22
Desfechos Volumétricos				
Amígdala esquerda (mm ³)	1642,5(300,5)	1569,2(209,0)	1465,4(219,0)	0,10
Amígdala direita (mm ³)	1679,7(385,9)	1660,6(203,8)	1480,8(138,1)	0,10
Tálamo esquerdo (mm ³)	6180,4(891,9)	6142,5(730,3)	5679,9(810,1)	0,20
Tálamo direito (mm ³)	5975,0(782,1)	6090,8(674,0)	5711,4(748,6)	0,45
NAcc esquerdo (mm ³)	544,7(53,9)	511,1(75,3)	460,6(84,6)	0,31
NAcc direito (mm ³)	540,8(80,1)	511,7(50,6)	473,9(82,6)	0,13

Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício Aeróbico com Complexidade Motora; NE = Nenhum Exercício; MoCA = Avaliação Cognitiva de Montreal; MINI = Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, MADRS = Escalas de Depressão de Montgomery, BHS = Escala de desesperança de Beck; Escala de Sentimentos = FS. [#]Uso de teste não paramétrico devido à falta de normalidade na distribuição dos grupos. [#]

Resultados

Tabela 2. Características dos indivíduos aderentes com transtorno depressivo maior por grupo no momento pré intervenção.

Características	Média ±desvio padrão			Valor de <i>p</i>
	NE(n=12)	EA(n=14)	EACM(n=14)	
Homem/Mulher	0/12	1/13	1/13	0,64
Idade (anos) [#]	51,7(8,8)	56,8 (11,1)	63,3(7,3)	0,03*
Altura (m)	1,6(0,1)	1,6(0,9)	1,5(0,1)	0,23
Peso corporal (kg)	74,5(16,6)	81,0(22,1)	69,9(11,1)	0,33
Nível Educacional (anos) [#]	9,3(4,2)	10,4(3,3)	6,7(3,9)	0,05*
MoCA (escore)	21,2(3,3)	20,0(3,7)	18,7(4,0)	0,23
Episódios Depressivos (número) [#]	2,7(1,2)	3,1(1,5)	3,0(1,0)	0,71
MADRS (escore)	25,4(9,9)	24,7(7,9)	25,6(7,0)	0,95
Dose equivalente (/flu40 mg) [#]	39,9(33,5)	25,0(15,4)	39,8(28,3)	0,22
Desfechos clínicos				
BHS (escore)	6,8(4,9)	6,7(5,7)	8,1(5,3)	0,92
FS (escore)	-	2,4(1,1)	3,0(0,8)	0,82
Desfechos Volumétricos				
Amígdala esquerda (mm ³)	1560,4(331,5)	1547,9(228,4)	1403,4(162,0)	0,82
Amígdala direita (mm ³) [#]	1573,6(424,4)	1608,1(265,6)	1476,7(143,1)	0,77
Tálamo esquerdo (mm ³) [#]	6033,9(575,7)	6008,6(878,5)	5612,1(840,3)	0,14
Tálamo direito (mm ³)	5911,3(583,4)	5987,3(779,9)	5761,6(805,6)	0,60
NAcc esquerdo (mm ³)	534,4(60,8)	503,6(86,6)	450,3(82,4)	0,09
NAcc direito (mm ³) [#]	523,4(76,7)	525,1(55,7)	469,2(90,2)	0,37

Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício Aeróbico com Complexidade Motora; NE = Nenhum Exercício; MoCA = Avaliação Cognitiva de Montreal; MINI = Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, MADRS = Escalas de Depressão de Montgomery, BHS = Escala de desesperança de Beck; Escala de Sentimentos = FS. [#]Uso de teste não paramétrico devido à falta de normalidade na distribuição dos grupos. [#]

5.3 As diferenças do momento pré-intervenção na idade e níveis educacionais não influenciaram a resposta ao exercício.

A diferença de idade no momento pré-intervenção não apresentou diferenças significativas na BHS ($F_{[2,31]} = 3.16, p = .057$), FS ($F_{[1,20]} = 4.18, p = .078$), amígdala esquerda ($F_{[2,31]} = 2.10, p = 0.082$), amígdala direita, ($F_{[2,31]} = 5.11, p = 0.071$), tálamo esquerdo ($F_{[2,31]} = 9.32, p = 0.088$), tálamo direito ($F_{[2,31]} = 11.09, p = 0.099$), NAcc esquerdo ($F_{[2,31]} = 5.54, p = 0.077$) e NAcc direito ($F_{[2,31]} = 6.09, p = 0.091$). Além disso, os anos de escolaridade no início do estudo também não apresentaram diferenças significativas na BHS ($F_{[2,31]} = 4.32, p = .069$), FS ($F_{[1,20]} = 6.13, p = .073$), amígdala esquerda ($F_{[2,31]} = 3.33, p = 0.094$), amígdala direita, ($F_{[2,31]} = 4.87, p = 0.084$), tálamo esquerdo ($F_{[2,31]} = 6.34, p = 0.089$), tálamo direito ($F_{[2,31]} = 10.01, p = 0.096$), NAcc esquerdo ($F_{[2,31]} = 7.73, p = 0.123$) e NAcc direito ($F_{[2,31]} = 11.34, p = 0.082$).

Resultados

5.4 Desfechos clínicos

O escore da BHS apresentou TE médio e significativo após ambos os protocolos de treinamento (EA: TE= -0,73 e IC= -1,31 a -0,15; EACM: TE= -0,62 e IC= -1,24 a 0). O EA foi mais eficaz do que o NE na diminuição do escore da BHS, mostrando um TE médio e significativo entre os grupos (TE= -0,67 e IC= -1,03 a -0,31). Ambos os resultados podem ser melhor observados nas Figuras 8 e 9, através da representação gráfica da média e do IC de cada comparação.

O escore da FS apresentou TE grandes e significantes após ambos os protocolos de treinamento (EA: TE= 1,24 e IC= 0,75 a 1,73; EACM: TE= 1,56 e IC= 1,03 a 2,10). Ambos os resultados podem ser melhor observados nas Figuras 8 e 9, através da representação gráfica da média e do IC de cada comparação.

5.5 Desfechos volumétricos

A volumetria dos hemisférios da amígdala apresentaram TE pequenos e significantes após o EA (amígdala esquerda: TE= 0,34 e IC= 0,07 a 0,46; amígdala direita: TE= 0,27 e IC= 0,08 a 0,61). O EA foi mais eficaz do que o NE no aumento da volumetria da amígdala, tanto do hemisfério esquerdo, no qual demonstrou um TE grande e significativo (TE= 0,87 e IC= 0,03 a 1,72), quanto no hemisfério direito, no qual também demonstrou um TE grande e significativo (TE= 0,80 e IC= 0,22 a 1,37). Ambos os resultados podem ser melhor observados nas Figuras 8 e 9, através da representação gráfica da e do IC de cada comparação.

A volumetria dos hemisférios do tálamo apresentaram TE pequenos e significantes após o EA (tálamo esquerdo: TE= 0,33 e IC= 0,06 a 0,60; tálamo direito: TE= 0,26 e IC= 0,09 a 0,42). O EA foi mais eficaz do que o EACM no aumento da volumetria do hemisfério direito do tálamo, no qual demonstrou um TE médio e significativo (TE= 0,47 e IC= 0,03 a 0,91). Ambos os resultados podem ser melhor observados nas Figuras 8 e 9, através da representação gráfica da média e do IC de cada comparação.

A volumetria do hemisfério esquerdo do NAcc apresentou um TE médio e significativo após o protocolo de treinamento do EA (TE= 0,54 e IC= 0,31 a 0,77). O EA foi mais eficaz do que o NE no aumento da volumetria do hemisfério esquerdo do NAcc, no qual demonstrou um TE grande e significativo (TE= 0,88 e IC= 0,28 a 1,48). Adicionalmente, o EA foi mais eficaz do que o grupo EACM no aumento da volumetria do hemisfério esquerdo do NAcc, no qual demonstrou um TE médio e significativo (TE = 0,56 e IC de 0,15 a 0,96). Ambos os resultados podem ser melhor observados nas Figura 8 e 9, através da representação gráfica da média e do IC de cada comparação.

Comparação intra-grupos (desfechos clínicos e volumétricos)

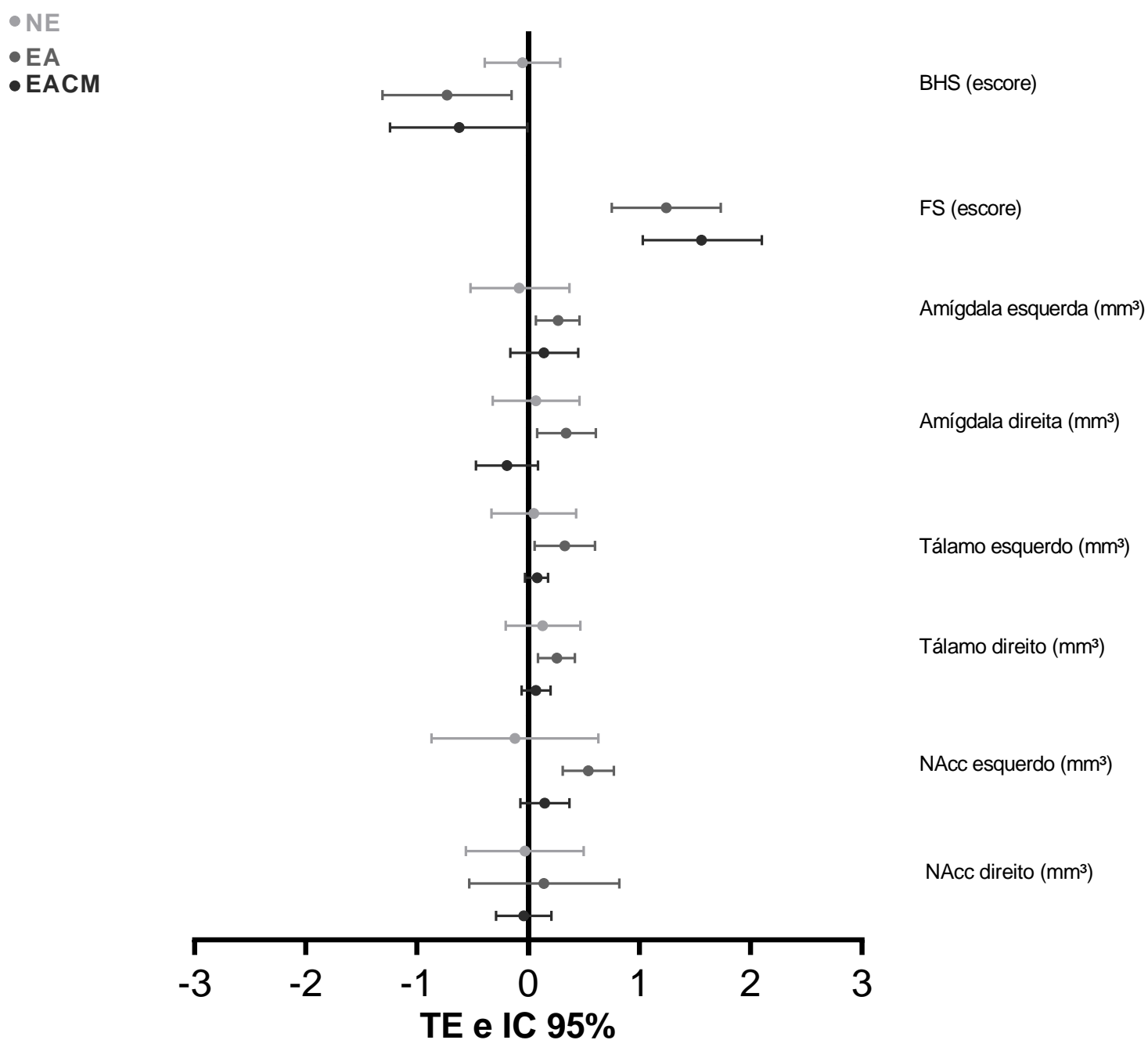


Figura 8. Tamanho de efeito (TE) e intervalo de confiança (IC) na comparação intra-grupo para a Escala de Desesperança de Beck (BHS), Escala de Afeto (FS), amígdala esquerda e direita, tálamo esquerdo e direito e núcleo accumbens (NAcc) esquerdo e direito.

Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício de Complexidade Motora; NE = Nenhum Exercício

Comparação entre-grupos (desfechos clínicos e volumétricos)

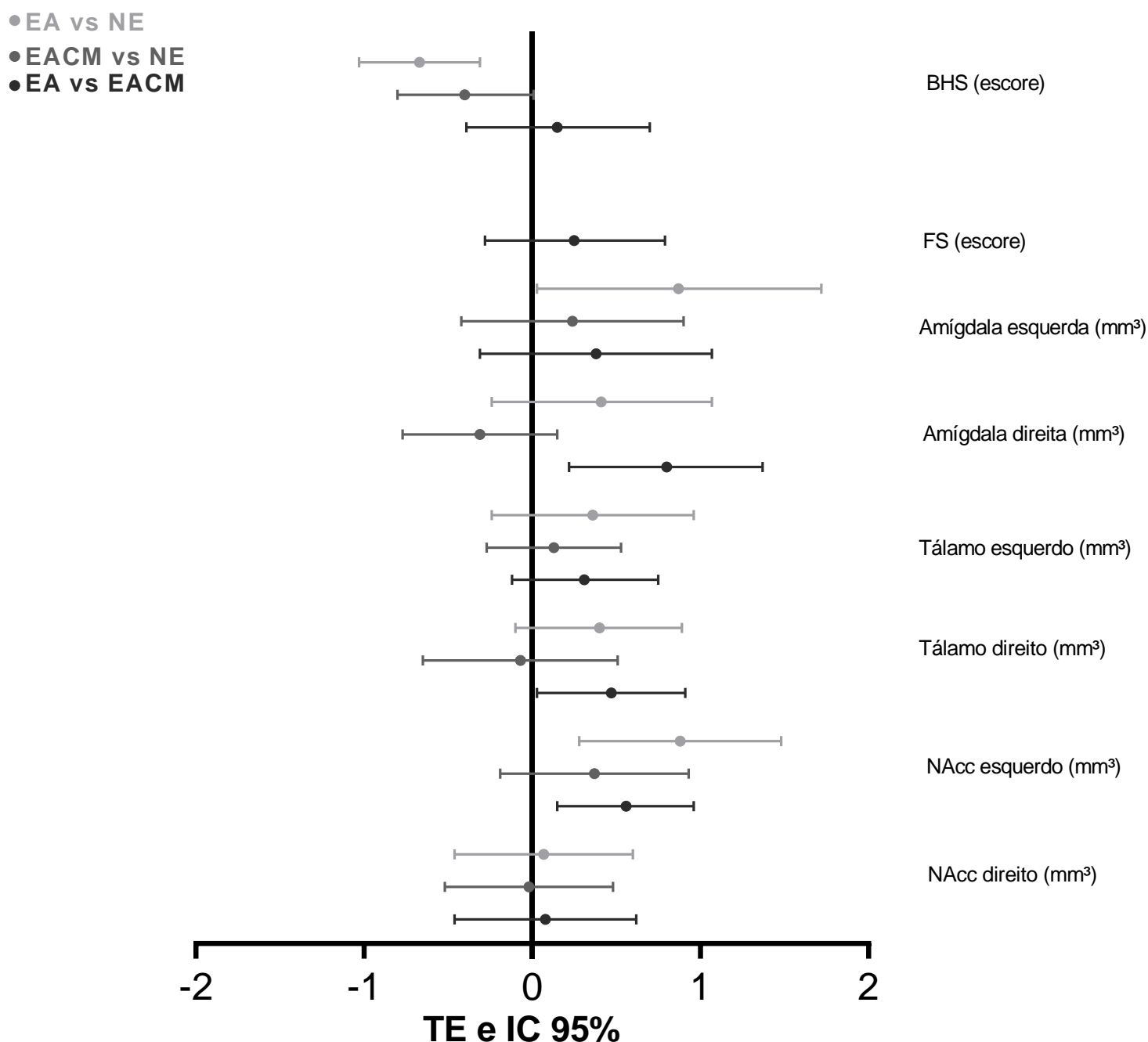


Figura 9. Tamanho de efeito (TE) e intervalo de confiança (IC) na comparação entre-grupos para a Escala de Desesperança de Beck (BHS), Escala de Afeto (FS), amígdala esquerda e direita, tálamo esquerdo e direito e núcleo accumbens (NAcc) esquerdo e direito.

Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício de Complexidade Motora; NE = Nenhum Exercício.

5.6 Regressão linear múltipla

Essa análise foi realizada somente para o grupo EA, porque somente esse grupo apresentou melhoras (pós-pré) na volumetria de ambos os hemisférios da amígdala e do tálamo e do hemisfério esquerdo do NAcc. A melhora da amígdala direita foi a única variável que entrou no modelo de regressão múltipla linear (método *stepwise*) e apresentou tendências em explicar 72% da melhora (pós-pré) da percepção afetiva no grupo EA ($R^2 = 0,73$; $p =$

Resultados

0,06). Nenhuma variável independente foi incluída no modelo de regressão múltipla linear para explicar a melhora da desesperança do grupo EA, visto que elas apresentaram um valor de $p \geq 0,15$.

5.7 Associação das mudanças clínicas decorrente do Exercício Aeróbico com o momento pré intervenção

Os valores no momento pré intervenção da desesperança e da percepção afetiva estão associados negativamente com a melhora das mesmas medidas ($r = -0,82$ e $p < 0,001$; $r = -0,86$ e $p < 0,001$, respectivamente) no grupo EA. Utilizando as correções de Bonferroni, os resultados ainda apresentam valores significantes ($p < 0,03$), como demonstrado na Figura 10.

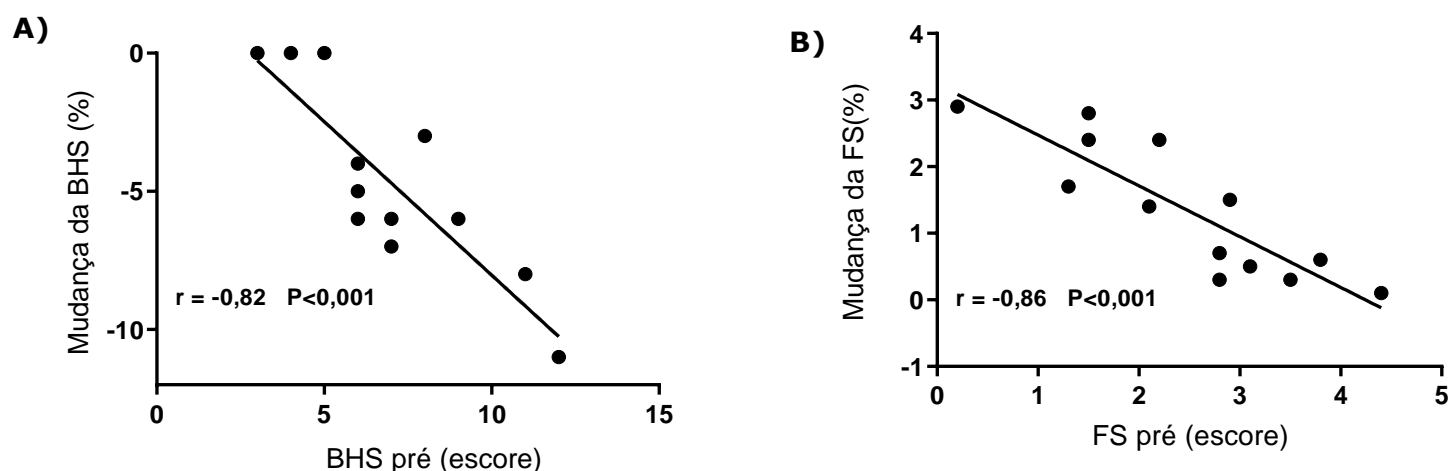


Figura 10. Correlação da melhora da BHS (painel A) e FS (painel B) no grupo EA com o momento pré intervenção. Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; BHS = Escala de desesperança de Beck; Escala de Sentimentos = FS.

5.8 Associação das mudanças do Exercício Aeróbico com Complexidade Motora com o momento pré intervenção

Os valores no momento pré intervenção da desesperança e da percepção afetiva estão associados negativamente com a melhora das mesmas medidas ($r = -0,82$ e $p < 0,001$; $r = 0,56$ e $p < 0,04$, respectivamente) no grupo EACM. Utilizando as correções de Bonferroni, apenas a correlação da desesperança se mantém significativa ($p < 0,003$), enquanto a percepção afetiva não apresentou ser significativa, visto que o valor mínimo esperado era de ($p < 0,003$), como demonstrado na Figura 11.

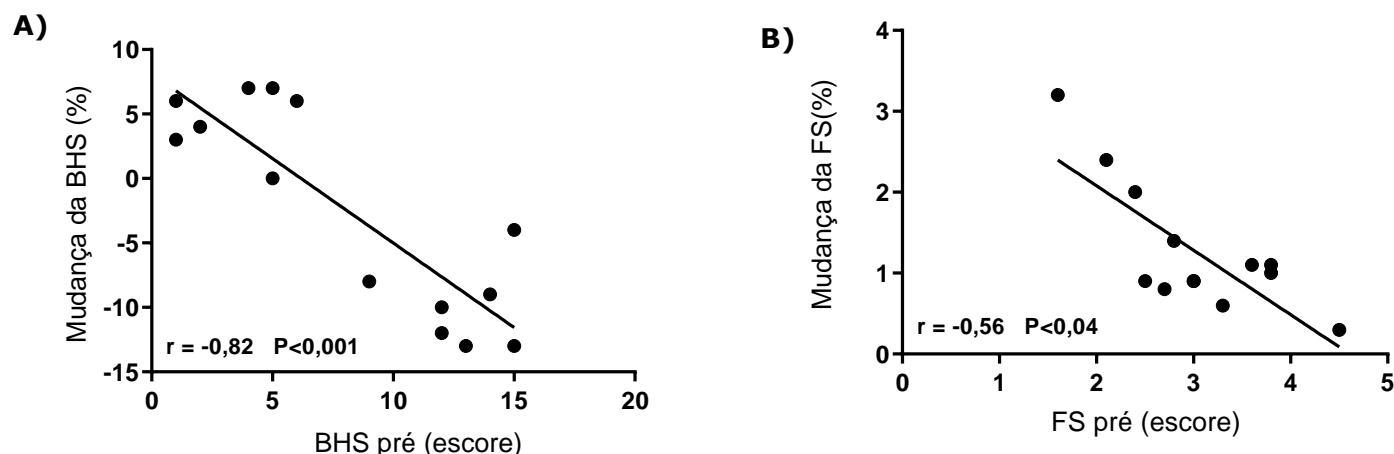


Figura 11. Correlação da melhora da BHS (A) e FS (B) no grupo EA com o momento pré-intervenção no grupo

Resultados

EACM. Abreviações: EACM = Exercício Aeróbico com Complexidade Motora; BHS = Escala de desesperança de Beck; Escala de Sentimentos = FS.

5.9 Intensidade das intervenções

A Tabela 3 mostra que a frequência cardíaca e a PSE não apresentaram diferença significativa comparando ambos os grupos de treinamento através do teste *t-Student* não pareado (Figura 15).

Tabela 3. Média e desvio padrão das variáveis do controle de intensidade nos grupos de treinamento.

Variáveis de controle de intensidade	EA(n=14)	EACM(n=14)	Valor de <i>p</i>
Frequência cardíaca (bpm)	117,0±12,9	123,0±13,1	<0,24
Percepção subjetiva de esforço (escore)	12,9±0,6	13,1±0,7	<0,63

Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício Aeróbico com Complexidade Motora; NE = Nenhum Exercício; bpm = Batimento por minuto.

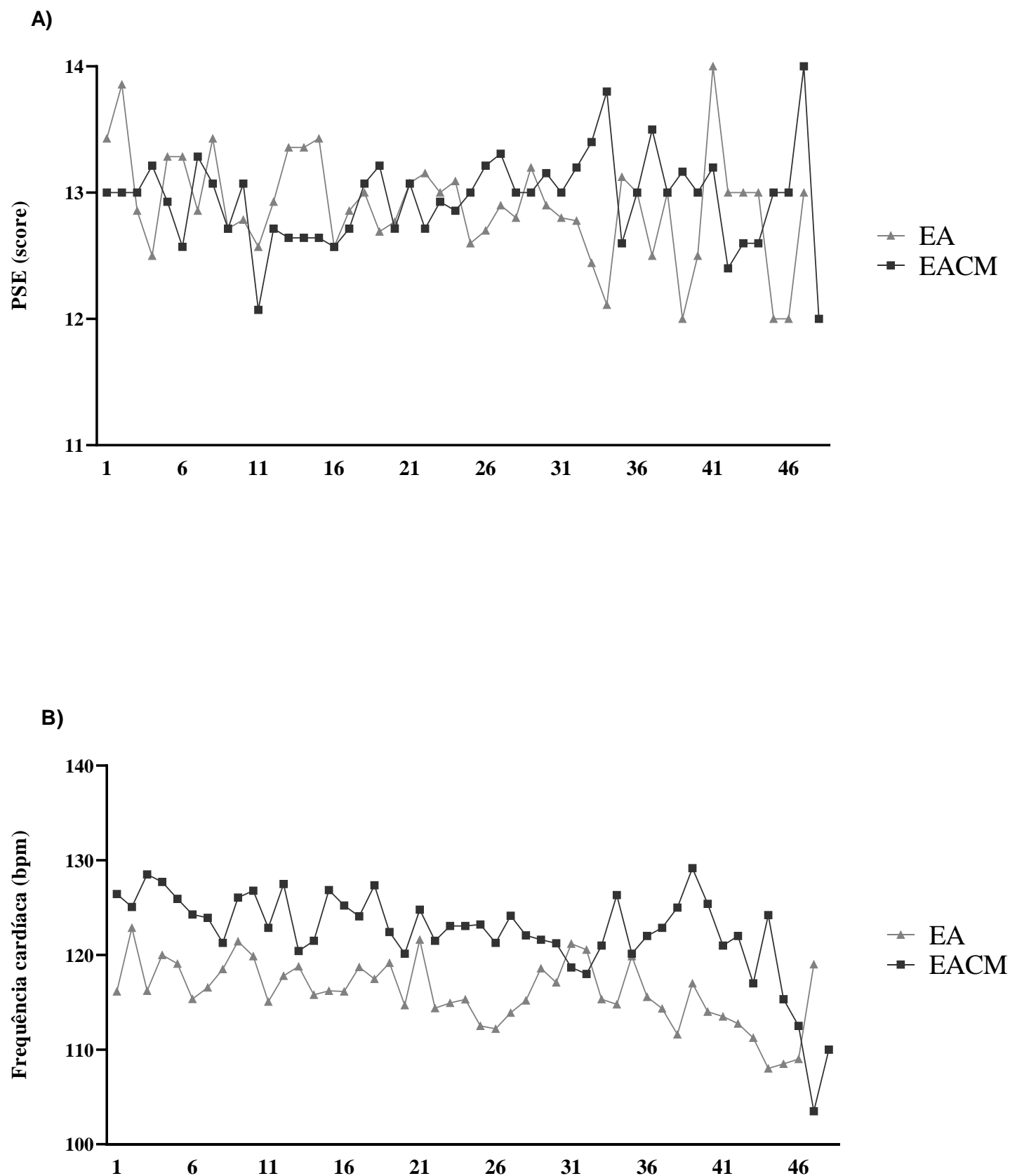


Figura 12. Variáveis do controle de intensidade nos grupos de treinamento, (A) Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) e (B) Média da frequência cardíaca de todas as sessões de treinamento do EA (representado pelo triângulo) e EACM (representado pelo quadrado).

Abreviações: EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício Aeróbico com Complexidade Motora.

Resultados

5.10 Dose equivalente

Todas as dosagens de antidepressivos foram convertidas em equivalentes da fluoxetina, como previamente publicado e sugerido (210). Não existem diferenças entre grupos (NE= -1,74(13,9), EA= 1,63(17,0) e EACM= 5,54(28,7) nas mudanças ($p=0.68$) na dosagem de antidepressivos.

5.11 Análise de intenção de tratamento

Na análise de modelos mistos da intenção de tratamento, houve uma interação grupo x tempo para o escore da desesperança ($F = 3,88$; $p<0,02$). O EA apresentou reduções significantes dos sintomas da desesperança no pós-intervenção (média da diferença [MD] = -4,23 escore; IC= -9,54 a -3,36, $p<0,0002$) enquanto que o NE (MD= -0,23 escore; IC= -2,87 a 3,59, $p<0,82$) e o EACM (MD= -4,23 escore; IC= -6,9 a 0,15, $p<0,06$) não apresentaram alterações significantes. A percepção afetiva e os desfechos volumétricos não apresentaram resultados para qualquer um dos grupos, usando a análise de intenção de tratamento ($p<0,05$).

Tabela 4. Análise da intenção de tratar dos desfechos clínicos no momento pré e pós-intervenção para cada grupo.

		Diferença intra-grupo		Diferença na pós-intervenção EA vs. NE		Diferença na pós-intervenção EACM vs. NE		Diferença na pós-intervenção EA vs. EACM	
Grupos	Desfechos clínicos Média (DP)	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>
BHS (escore)									
NE pré	6,95(0,98)	-0,36	0,99	-	-	-	-	-	-
NE pós	6,59(1,27)								
AE pré	8,82(0,96)	-6,45	0,00	-4,22	0,18	-	-	-3,26	0,42
AE pós	2,36(1,22)								
EACM pré	8,48(0,96)	-2,89	0,40	-	-	-1,00	0,99	-	-
EACM pós	5,58(1,18)								
FS (escore)									
AE pré	1,94(0,29)	1,77	0,00	-	-	-	-	0,99	1,07
AE pós	3,70(0,29)								
EACM pré	2,55(0,32)	1,26	0,00	-	-	-	-	-	-
EACM pós	3,81(0,32)								

Abreviações: NE = Nenhum medicamento; EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício aeróbico com complexidade motora; BHS = Beck Hopelessness Scale; FS = Felling Scale.

Resultados

Tabela 5. Análise da intenção de tratar da amígdala no momento pre e pós-intervenção para cada grupo.

		Diferença intra- grupo		Diferença na pós- intervenção EA vs. NE		Diferença na pós- intervenção EACM vs. NE		Diferença na pós- intervenção EA vs. EACM	
Grupos	Amígdala Média(DP)	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>
Esquerda (mm³)									
NE pré	1664,47(57,48)								
NE pós	1576,55(67,74)	-87,92	0,72	-	-	-	-	-	-
EA pré	1664,47(69,32)								
EA pós	1603,96(71,53)	34,76	0,99	27,41	0,99	-	-	177,90	0,41
EACM pré	1443,76(57,48)								
EACM pós	1425,07(60,08)	-18,69	0,99	-	-	-151,48	0,62	-	-
Direita (mm³)									
NE pré	1754,69(58,00)								
NE pós	1646,68(65,99)	-108,02	0,36	-	-	-	-	-	-
EA pré	1659,65(69,96)								
EA pós	1692,74(71,65)	33,08	0,99	46,06	0,99	-	-	232,57	0,15
EACM pré	1532,39(58,00)								
EACM pós	1460,17(60,00)	-72,22	0,63	-	-	0,58	0,06	-	-

Abreviações: NE = Nenhum medicamento; EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício aeróbico com complexidade motora.

Resultados

Tabela 6. Análise da intenção de tratar do tálamo no momento pré e pós-intervenção para cada grupo.

		Diferença intra- grupo		Diferença na pós- intervenção EA vs. NE		Diferença na pós-intervenção EACM vs. NE		Diferença na pós- intervenção EA vs. EACM	
Grupos	Tálamo Média(DP)	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>
	Esquerdo (mm³)								
NE pré	6150,45(208,34)								
NE pós	6215,93(216,10)	65,48	0,98	-	-	-	-	-	-
EA pré	6150,45(252,26)								
EA pós	6236,13(252,82)	94,59	0,91	20,20	1,00	-	-	512,16	0,63
EACM pré	5687,90(208,34)								
EACM pós	5723,97(210,21)	36,06	0,99	-	-	-491,97	0,58	-	-
	Direito (mm³)								
NE pré	6064,03(180,04)								
NE pós	6047,39(186,44)	-16,64	0,99	-	-	-	-	-	-
EA pré	6089,83(217,13)								
EA pós	6156,74(218,44)	66,91	0,99	109,36	0,99	-	-	335,75	0,84
EACM pré	5748,44(180,04)								
EACM pós	5820,99(181,58)	72,56	0,88	-	-	-226,39	0,95	-	-

Abreviações: NE = Nenhum medicamento; EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício aeróbico com complexidade motora.

Resultados**Tabela 7.** Análise da intenção de tratar do núcleo accumbens no momento pré e pós-intervenção para cada grupo.

		Diferença intra-grupo		Diferença na pós-intervenção EA vs. NE		Diferença na pós-intervenção EACM vs. NE		Diferença na pós-intervenção EA vs. EACM	
Grupos	NAcc Média(DP)	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>	Diferença média	<i>p</i>
Esquerdo (mm³)									
NE pré	532,68(20,37)								
NE pós	535,68(24,27)	3,00	1,00	-	-	-	-	-	-
EA pré	511,13(24,57)								
EA pós	542,17(25,41)	31,05	0,79	31,04	0,79	-	-	73,14	0,26
EACM pré	465,56(20,37)								
EACM pós	469,04(21,36)	3,47	1,00	-	-	-66,64	0,33	-	-
Direito (mm³)									
NE pré	530,79(19,17)								
NE pós	531,78(23,19)	0,98	1,00	-	-	-	-	-	-
EA pré	510,75(23,12)								
EA pós	525,40(24,00)	14,65	0,99	6,37	1,00	-	-	61,03	0,39
EACM pré	477,92(19,17)								
EACM pós	464,37(20,20)	13,55	0,98	-	-	-67,41	0,19	-	-

Abreviações: NE = Nenhum medicamento; EA = Exercício Aeróbico; EACM = Exercício aeróbico com complexidade motora; NAcc = Núcleo accumbens.

5.12 Frequência, Aderência e Eventos adversos

No protocolo de treinamento previamente publicado (190) os indivíduos de cada grupo de treinamento deveriam ter realizado 48 sessões (2x semana durante 6 meses). Os indivíduos do grupo EA apresentaram uma frequência de 36,5 (10,4) sessões de treinamento, enquanto o grupo EACM apresentou uma frequência de 37,0 (7,3) sessões de treinamento. A aderência dos grupos EA e EACM foram de 79% para cada grupo, sendo que nenhum grupo apresentou quaisquer eventos adversos decorrentes do exercício em nenhum dos tipos de treinamento (EA e EACM).

6 DISCUSSÃO

6.1 Sumário dos achados

Para contribuição científica, este foi o primeiro projeto a investigar o efeito longitudinal do EA e EACM na desesperança, percepção afetiva e também no volume da amígdala, tálamo e NAcc em indivíduos com TDM. Encontramos melhoras significativas nas variáveis clínicas (redução da desesperança e aumento da percepção afetiva) nos grupos de treinamento. O grupo EA foi mais eficaz que o grupo NE na redução da desesperança. Também encontramos que apenas o grupo EA foi mais eficaz no aumento da volumetria bilateral da amígdala, tálamo e NAcc esquerdo. Por fim, as mudanças da amígdala direita apresentaram forte tendência em explicar 72% das mudanças dos escores da FS no grupo EA.

6.2 EA e EACM reduzem a desesperança e aumentam a percepção afetiva

Nós hipotetizamos que o EACM promoveria melhores mudanças clínicas (desesperança e percepção afetiva) que apenas o EA, por conta do EACM ser mais lúdico e motivador que o EA. Entretanto, os dois grupos de treinos foram similares na redução dos escores da BHS e aumento do escore da FS. Uma possível explicação para esses achados pode ser decorrente da dose do exercício em ambos os treinos. A meta análise de Reed et al. (2006) mostrou que a melhora da percepção afetiva e possivelmente da desesperança pode ser influenciada pela baixa a moderada dose de exercício (e.g., frequência, intensidade e duração) (162). Essa dose do exercício poderia ser usada como uma estratégia de auto regulação constante da percepção afetiva, melhorando a energia e o afeto positivo. Neste sentido, os grupos EA e EACM mostraram doses similares do exercício (e.g., frequência, intensidade e duração). Nossos resultados sugerem que a adição da complexidade motora ao EA pode não ter sido um fator importante para a melhora clínica se a dose de exercício é semelhante entre os protocolos. Nossos resultados também mostram que as intervenções em grupo (EA) ou individuais (EACM) tiveram um resultado similar na redução da desesperança e aumento da percepção afetiva. Prévios estudos demonstraram que exercícios em grupo ou individuais também apresentaram resultados semelhantes na redução dos sintomas depressivos (218).

A melhora da desesperança promovida pelo exercício físico é importante para o tratamento do TDM por conta de possíveis relações entre suicídio e desesperança (4). Strum et al., (2012) observaram reduções da desesperança após 9 semanas de EA (247(219). Entretanto, os autores utilizaram no estudo um design *cross-over* com diferentes transtornos mentais além do TDM (247(219), sem um período de *wash-out* entre a primeira e segunda intervenção, assim, não podemos descartar a possibilidade dos participantes do estudo terem apresentado o efeito *carry-over*, trazendo os benefícios do primeiro grupo que realizou a intervenção. Além disso, a heterogeneidade dos indivíduos pode contaminar a melhora clínica da intervenção proposta (220). Assim, nosso estudo apresentou melhoras clínicas nos indivíduos com TDM sem outros transtornos psiquiátricos. Como os efeitos dos antidepressivos na desesperança não são claros (155), o efeito do EA e EACM na desesperança são clinicamente relevantes para o TDM.

Alterações (e.g., desregulações) na percepção afetiva estão associadas com maiores sintomas depressivos (7, 221). Além disso, as alterações da percepção afetiva são preditores de maior gravidade do

TDM (221). Apesar dos níveis de atividade física estarem associados com melhora da percepção afetiva, poucos estudos investigaram o efeito do EA na percepção afetiva em indivíduos com TDM (163). Estudos prévios mostram que uma sessão (164, 165) e 4 semanas de EA (166) aumentaram significativamente a percepção afetiva em indivíduos com TDM (164, 165). Alinhado com esses estudos, nossos achados mostram que o efeito do EA e EACM a longo prazo são eficazes no aumento da percepção afetiva. A percepção afetiva foi avaliada depois de cada sessão de EA e EACM, sendo assim, o EA e EACM podem ser bons parâmetros de controle da percepção afetiva e humor semanal.

6.3 EA aeróbico aumenta o volume da amígdala, tálamo e NAcc

Nós hipotetizamos que a adição da complexidade motora ao EA promoveria um maior aumento volumétrico do que apenas o EA, por conta de exercícios de complexidade causarem maiores ativações corticais comparado aos exercícios de baixa complexidade motora (19-21, 222). Nossos dados mostraram que apenas o EA aumentou a volumetria de indivíduos com TDM. Esses achados podem ser explicados por conta das diferentes adaptações causadas por ambas intervenções (22). Por exemplo, em modelos animais, o EA proporciona adaptações mais robustas, alterando a estrutura de proteínas no cérebro relacionadas a automaticidade (e.g., cerebelo), enquanto os exercícios de complexidade motora produzem alterações na expressão sináptica das proteínas das regiões cerebrais (e.g., córtex motor e estriado), que possuem a função de aprendizagem motora (22). Assim, nós podemos sugerir que o EA proporciona mudanças específicas na estrutura e morfologia do cérebro, como observado neste estudo, enquanto o EACM parece causar alterações funcionais e em sinapses relacionada a aprendizagem motora (19, 22), que está associada com ativações do cérebro (19, 223). Portanto, futuros estudos deveriam investigar esta hipótese. Isso é importante ressaltar que a capacidade cardiovascular está associada com o aumento volumétrico após o EA a longo prazo (i.e., 6 meses), mas não após exercícios a longo prazo como alongamento em indivíduos idosos (224). Neste presente projeto ambos os protocolos apresentaram doses de exercícios similares (e.g., frequência, intensidade e duração), que não interferiram nos nossos resultados.

Evidências demonstram que o EA modifica a estrutura do cérebro, melhorando alterações celulares (e.g., angiogênese, aumento de capilares) e alterações moleculares (e.g., fator neurotrófico do cérebro [BDNF]). Níveis de BDNF periféricos estão reduzidos em indivíduos com TDM e é sugerido que o BDNF é um dos biomarcadores do TDM (225). A amígdala, tálamo e NAcc possuem desregulamentação do BDNF em indivíduos com TDM (226). Essas regiões subcorticais também fazem parte das áreas do cérebro mais afetadas e que as pesquisas se mobilizam para entender essas alterações da substância cinzenta que estão associadas com o TDM (14). Amígdalas menores foram associadas com a idade (≤ 21 anos) em indivíduos com TDM (14). Nossos resultados são importantes, visto que o EA aumentou o volume da amígdala e foi mais eficaz que o grupo NE. Portanto, futuros estudos devem investigar o aumento do volume da amígdala e sua relação com o aumento do BDNF após o EA em indivíduos com TDM.

Em relação ao tálamo, um estudo longitudinal (com *follow-up* de 3 anos) mostrou um volume reduzido da substância cinzenta do tálamo direito em indivíduos com TDM (227). O tálamo exibe alterações macroestruturais típicas (redução de volume) e anormalidades relacionadas a citoarquitetura (conectividade

estrutural anormal) em indivíduos com TDM (228, 229). O tálamo tem sido visto como um centro dentro do circuito límbico-cortical-estriado-pálido-talâmico, que anatomicamente está relacionado ao córtex pré-frontal e a amígdala para responder a retransmissão e distribuição de impulsos aferentes (228, 229). Portanto, nossos resultados são importantes visto que o EA foi eficaz no aumento do volume do tálamo em indivíduos com TDM.

O NAcc é reconhecido pela regulação dos estímulos emocionais e recompensadores, integrando ainda mais os sinais de outras regiões do sistema límbico, e está notavelmente ligado à depressão e ao vício (230). Indivíduos com TDM têm percepções negativas juntamente com incapacidades de sentir prazer e o NAcc é uma região central para o processamento de recompensa e prazer (231). O aumento da atividade neuronal do NAcc e liberação da dopamina são observados durante a experiência de recompensa (231). A estimulação cerebral profunda no NAcc pode alcançar efeitos terapêuticos aumentando a ritmicidade e a inibição síncrona dentro das estruturas subcorticais (e.g., NAcc) em indivíduos com TDM (231). Além disso, indivíduos com TDM resistente ao tratamento que receberam estimulação cerebral profunda bilateral tiveram melhoras clínicas (e.g., pontuação reduzida na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton) com poucos efeitos colaterais (231). Portanto, nossos resultados são clinicamente importantes para indivíduos com TDM, pois o EA é reconhecido por ser de baixo custo e capaz de aumentar o volume do NAcc esquerdo, diminuir a desesperança e aumentar a percepção afetiva. Além disso, EA foi mais eficaz do que o grupo NE em aumentar o volume do NAcc esquerdo.

6.4 Mudanças do volume da amígdala explicam as mudanças da percepção efetivado após o EA

As mudanças na amígdala direita mostraram fortes tendências para explicar as melhoras na percepção afetiva após a intervenção do EA. Esses resultados são importantes, pois a amígdala direita está ligada ao controle das respostas afetivas (9) e é um dos principais preditores do afeto negativo (232). Funcionalmente, o exercício moderado agudo mostrou mudanças prolongadas nas redes neurais de afeto e recompensa, principalmente entre a amígdala e a ínsula anterior direita e o aumento da interação também foi correlacionado com as escalas de afeto positivo (233). Nossos resultados sugerem que aumentar o volume da amígdala direita tem um papel importante na resposta afetiva à intervenção do EA em indivíduos com TDM.

6.5 Taxas de *drop-out*

Nosso grupo de controle (NE) apresentou taxas de desistências de 45,5%, enquanto ambos os grupos de treinamento apresentaram taxas de desistências de 36,4%. Essas taxas de *drop-out* são semelhantes às observadas em estudos de atenção primária com indivíduos com TDM (234-236). Além disso, a meta análise de Stubbs et al. (2016) mostrou que grupos controles normalmente sem intervenção têm maiores taxas de *drop-out* do que os grupos de intervenção (237). Interessantemente, a análise de intenção de tratar incluída na Tabela 4 mostraram apenas diferenças significantes nos escores BHS para o grupo EA, indicando que as taxas *drop-out* influenciaram nossos resultados. Além disso, os indivíduos que desistiram durante o estudo tiveram pontuações mais altas na BHS (média de 8,9 pontos no início do estudo) em comparação com aqueles que concluíram o estudo (média de 4,8 pontos no início do estudo). Isso pode ser explicado pela meta análise de

Stubbs et al. (2016) que mostrou que sintomas depressivos mais elevados predizem maiores taxas de *drop-out* em indivíduos com TDM (237). Assim, embora a análise de intenção de tratar seja importante para identificar o potencial de intervenção, ela mostra que a população conhecida por não aderir às intervenções não pode ser necessariamente prevista pela análise de intenção de tratar (238). As razões de falta de aderência aos estudos diferem de acordo com as características dos indivíduos, o que pode influenciar os resultados, causar um desequilíbrio entre os grupos e levar a má interpretação dos dados (238, 239).

6.6 Ambos os grupos de treinamento apresentaram alta aderência

A aderência é um fator fundamental para a resposta ao tratamento e aumento de taxas de recaídas (257). Por outro lado, é importante ressaltar que mesmo a aderência ao medicamento sendo alta, as taxas de remissões são baixas e podem chegar por volta de 40-50% (258-260). Nossos achados mostraram aderências alinhadas com os estudos que investigaram idosos saudáveis, que apresentaram valores entre 58-77% (261) e também a população com TDM com a aderência de aproximadamente 66-75% (262). Os números são ainda mais surpreendentes comparando o exercício físico com a terapia comportamental cognitiva, outra intervenção não-farmacológica para o TDM, sendo que o exercício físico apresenta 82% de aderência e a terapia comportamental cognitiva apresenta 72% (263). Especificamente na atenção primária para indivíduos com TDM, a adesão da nossa amostra foi maior do que em outros estudos (234, 235). Nós não encontramos revisões na literatura sobre a aderência ao EA em indivíduos com TDM, mas na população saudável, a aderência é de aproximadamente 60% (264). Portanto, o presente estudo mostrou que indivíduos com TDM que realizaram EA e EACM apresentaram aderência de 79% durante as 24 semanas de intervenção. Nesse sentido, ambas as intervenções foram motivadoras, embora diferiram entre elas. Por outro lado, o grupo EACM é uma intervenção que requer mais profissionais e instrumentos para aplicar e fazer progressões dos exercícios complexos. Assim, os nossos resultados preliminares indicam EA poderia ser uma intervenção mais acessível, com menor demanda de profissionais e materiais com menor custo para ser aplicado, além de apresentar melhoras clínicas e volumétricas em indivíduos com TDM.

6.7 Limitações

O presente estudo teve limitações. Primeiro, o tamanho da amostra foi relativamente baixo este estudo apresentou um tamanho de amostra pequeno, o que pode ter contribuído para a falta de diferenças significativas entre os grupos de AECM e NE. Uma análise exploratória do tamanho de amostra sugere que seriam necessários 9 indivíduos por grupo para obter um efeito de interação significativo nos escores da BHS. Embora o presente estudo tenha encontrado diferenças entre os grupos AE e NE em relação aos resultados clínicos e volumétricos, trata-se de um estudo piloto e randomizado que demonstra a viabilidade do AE para indivíduos com TDM. Esse estudo piloto randomizado pode ser útil para determinar quantos sujeitos seriam necessários para um futuro ensaio clínico visando melhorar os resultados clínicos e volumétricos com o AE. Em segundo lugar, tivemos IRM de baixa qualidade na análise final e os indivíduos que apresentaram essas imagens de baixa qualidade foram excluídos da análise. Podendo assim ter influenciado os resultados dos desfechos volumétricos. No entanto, a baixa qualidade das imagens para avaliar o volume cerebral são muito

Discussão

comuns na literatura (18). Em terceiro lugar, embora o grupo EACM seja mais velho e tenha um nível educacional mais baixo do que os outros grupos, esses resultados não influenciaram a resposta ao exercício conforme demonstrado na análise ANCOVA. Por fim, não foi possível observar a retenção dos efeitos das intervenções após as 24 semanas.

7 CONCLUSÃO

Nossos resultados preliminares mostram que o EA e EACM podem promover melhoras clínicas (redução da desesperança e aumento da resposta afetiva), mas apenas o EA causa aumento da volumetria na amígdala e tálamo esquerdo e direito e no NAcc esquerdo em indivíduos com TDM. As mudanças da amígdala direita mostraram uma forte tendência em explicar 72% da alteração da resposta afetiva após o EA. Assim, esses dados preliminares indicam que o EA pode ser considerado uma intervenção de baixo custo que é capaz de causar melhora clínica e plasticidade cerebral em indivíduos com TDM.

8 REFERÊNCIAS

1. Collaborators GBDMD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50.
2. Maj M. Bereavement-related depression in the DSM-5 and ICD-11. *World Psychiatry*. 2012;11(1):1-2.
3. Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev*. 2008;115(2):291-313.
4. Horwitz AG, Berona J, Czyz EK, Yeguez CE, King CA. Positive and Negative Expectations of Hopelessness as Longitudinal Predictors of Depression, Suicidal Ideation, and Suicidal Behavior in High-Risk Adolescents. *Suicide Life Threat Behav*. 2017;47(2):168-76.
5. Brown GK, Beck AT, Steer RA, Grisham JR. Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2000;68(3):371.
6. Perley J, Winget C, Placci C. Hope and discomfort as factors influencing treatment continuance. *Compr Psychiatry*. 1971;12(6):557-63.
7. Sato T, Hirano S, Narita T, Kusunoki K, Kato J, Goto M, et al. Temperament and character inventory dimensions as a predictor of response to antidepressant treatment in major depression. *J Affect Disord*. 1999;56(2-3):153-61.
8. Zhong M, Wang X, Xiao J, Yi J, Zhu X, Liao J, et al. Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biol Psychol*. 2011;88(2-3):233-42.
9. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(8):467-77.
10. Das P, Kemp AH, Liddell BJ, Brown KJ, Olivieri G, Peduto A, et al. Pathways for fear perception: modulation of amygdala activity by thalamo-cortical systems. *Neuroimage*. 2005;26(1):141-8.
11. Ito T, Yokokawa K, Yahata N, Isato A, Suhara T, Yamada M. Neural basis of negativity bias in the perception of ambiguous facial expression. *Sci Rep*. 2017;7(1):420.
12. Camardese G, Di Giuda D, Di Nicola M, Cocciolillo F, Giordano A, Janiri L, et al. Imaging studies on dopamine transporter and depression: a review of literature and suggestions for future research. *Journal of psychiatric research*. 2014;51:7-18.
13. Heller AS, Johnstone T, Shackman AJ, Light SN, Peterson MJ, Kolden GG, et al. Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(52):22445-50.
14. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, Samann PG, Frodl T, Jahanshad N, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):806-12.
15. Nugent AC, Davis RM, Zarate CA, Jr., Drevets WC. Reduced thalamic volumes in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2013;213(3):179-85.
16. Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, et al. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(1):71-8.
17. Lee J, Gierc M, Vila-Rodriguez F, Puterman E, Faulkner G. Efficacy of exercise combined with standard treatment for depression compared to standard treatment alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2021;295:1494-511.
18. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage*. 2018;166:230-8.
19. Carey JR, Bhatt E, Nagpal A. Neuroplasticity promoted by task complexity. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(1):24-31.

Referências

20. Muir AL, Jones LM, Signal NEJNZJoP. Is neuroplasticity promoted by task complexity? 2009;37(3):136-45.
21. Silva-Batista C, de Lima-Pardini AC, Nucci MP, Coelho DB, Batista A, Piemonte MEP, et al. A Randomized, Controlled Trial of Exercise for Parkinsonian Individuals With Freezing of Gait. *Mov Disord*. 2020;35(9):1607-17.
22. Garcia PC, Real CC, Ferreira AF, Alouche SR, Britto LR, Pires RS. Different protocols of physical exercise produce different effects on synaptic and structural proteins in motor areas of the rat brain. *Brain Res*. 2012;1456:36-48.
23. Silva-Batista C, Corcos DM, Kanegusuku H, Piemonte MEP, Gobbi LTB, de Lima-Pardini AC, et al. Balance and fear of falling in subjects with Parkinson's disease is improved after exercises with motor complexity. *Gait Posture*. 2018;61:90-7.
24. Horwitz AV, Wakefield JC, Lorenzo-Luaces LJTOhomd. History of depression. 2016:11-23.
25. Goldberg D, Fawcett J. The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depress Anxiety*. 2012;29(6):471-8.
26. Malhi GS, Parker GB, Gladstone G, Wilhelm K, Mitchell PB. Recognizing the anxious face of depression. *The Journal of nervous and mental disease*. 2002;190(6):366-73.
27. Porter R. *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity (The Norton History of Science)*: WW Norton & Company; 1999.
28. Marcus M, Yasamy MT, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression: A global public health concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. 2012;1:6-8.
29. 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 medicine*. 2011;9(1):90.
30. Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Medical Journal of Australia*. 2018;208(4):175-80.
31. Nihalani N, Simionescu M, Dunlop BW. Depression: phenomenology, epidemiology, and pathophysiology. *Depression: treatment strategies and management*: CRC Press, Boca Raton, Florida, FL; 2016. p. 1-22.
32. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychological medicine*. 2010;40(6):899-909.
33. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(2):146-58.
34. Vos T, Barber R, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
35. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
36. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental neurology*. 2012;233(1):102-11.
37. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;374(9690):609-19.
38. Stuart H. Reducing the stigma of mental illness. *Global Mental Health*. 2016;3.
39. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(8):742-7.
40. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
41. Fritz K, Russell AMT, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar disorders*. 2017;19(5):396-400.
42. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2010;13(10):1161-9.

43. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312.
44. Segal DS, Kuczenski R, Mandell AJ. Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. *Biol Psychiatry*. 1974;9(2):147-59.
45. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(9):1275-86.
46. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biological psychiatry*. 2009;66(9):879-85.
47. Aubry J-M. CRF system and mood disorders. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2013;54:20-4.
48. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(2):114-26.
49. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):268-75.
50. Bollen J, Trick L, Llewellyn D, Dickens C. The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: A systematic review of experimental studies. *J Psychosom Res*. 2017;94:47-55.
51. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
52. Malhi GS, Mann JJ. Seminar Depression. 2018.
53. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron*. 2014;81(5):1214.
54. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GC, Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):497-511.
55. Bigdeli TB, Ripke S, Peterson RE, Trzaskowski M, Bacanu SA, Abdellaoui A, et al. Genetic effects influencing risk for major depressive disorder in China and Europe. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1074.
56. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(4):189-200.
57. Molendijk M, Spinhoven P, Polak M, Bus B, Penninx B, Elzinga BJMp. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). 2014;19(7):791-800.
58. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger RJN, Reviews B. Serotonin and neuroplasticity—links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. 2017;77:317-26.
59. Schmaal L, Hibar DP, Samann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):900-9.
60. Jones W. Hippocrates, Vol. II. The Sacred Disease. Cambridge, Harvard University Press; 1923.
61. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1974;42(6):861.
62. Cheung YB, Law CK, Chan B, Liu KY, Yip PS. Suicidal ideation and suicidal attempts in a population-based study of Chinese people: risk attributable to hopelessness, depression, and social factors. *J Affect Disord*. 2006;90(2-3):193-9.
63. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology*. 1993;4(4):285-94.
64. Hamzaoglu O, Ozkan O, Ulusoy M, Gokdogan F. The prevalence of hopelessness among adults: disability and other related factors. *Int J Psychiatry Med*. 2010;40(1):77-91.

Referências

65. Haatainen K, Tanskanen A, Kylma J, Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Hintikka J, et al. Factors associated with hopelessness: a population study. *Int J Soc Psychiatry*. 2004;50(2):142-52.
66. Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML, Heo M, Ten Have T, Raue P, et al. Remission in depressed geriatric primary care patients: a report from the PROSPECT study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):718-24.
67. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol*. 1974;42(6):861-5.
68. Hernandez SC, Overholser JC. A Systematic Review of Interventions for Hope/Hopelessness in Older Adults. *Clin Gerontol*. 2020:1-15.
69. Seligman ME. Learned helplessness. *Annu Rev Med*. 1972;23:407-12.
70. Overmier JB, Seligman ME. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol*. 1967;63(1):28-33.
71. Seligman ME, Maier SF. Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol*. 1967;74(1):1-9.
72. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol*. 1978;87(1):49-74.
73. Abramson LY, Metalsky GI, Alloy LBJPr. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. 1989;96(2):358.
74. Liu RT, Kleiman EM, Nestor BA, Cheek SM. The Hopelessness Theory of Depression: A Quarter Century in Review. *Clin Psychol (New York)*. 2015;22(4):345-65.
75. Goodyer IM, Ashby L, Altham PM, Vize C, Cooper PJ. Temperament and major depression in 11 to 16 year olds. *J Child Psychol Psychiatry*. 1993;34(8):1409-23.
76. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*. 1988;54(6):1063-70.
77. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*. 1991;100(3):316-36.
78. Hofmann SG, Sawyer AT, Fang A, Asnaani A. Emotion dysregulation model of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2012;29(5):409-16.
79. Raes F, Williams JM, Hermans D. Reducing cognitive vulnerability to depression: a preliminary investigation of MEmory Specificity Training (MEST) in inpatients with depressive symptomatology. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2009;40(1):24-38.
80. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking Rumination. *Perspect Psychol Sci*. 2008;3(5):400-24.
81. Bos SC, Macedo A, Marques M, Pereira AT, Maia BR, Soares MJ, et al. Is positive affect in pregnancy protective of postpartum depression? 2013;35(1):5-12.
82. Joormann J, Stanton CH. Examining emotion regulation in depression: A review and future directions. *Behav Res Ther*. 2016;86:35-49.
83. Boumparis N, Karyotaki E, Kleiboer A, Hofmann SG, Cuijpers P. The effect of psychotherapeutic interventions on positive and negative affect in depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;202:153-62.
84. Werner-Seidler A, Banks R, Dunn BD, Moulds ML. An investigation of the relationship between positive affect regulation and depression. *Behav Res Ther*. 2013;51(1):46-56.
85. Troy AS, Wilhelm FH, Shallcross AJ, Mauss IB. Seeing the silver lining: cognitive reappraisal ability moderates the relationship between stress and depressive symptoms. *Emotion*. 2010;10(6):783-95.
86. McRae K, Jacobs SE, Ray RD, John OP, Gross JJJJoRiP. Individual differences in reappraisal ability: Links to reappraisal frequency, well-being, and cognitive control. 2012;46(1):2-7.
87. Joormann J, Siemer M, Gotlib IH. Mood regulation in depression: Differential effects of distraction and recall of happy memories on sad mood. *J Abnorm Psychol*. 2007;116(3):484-90.
88. Savitz JB, Rauch SL, Drevets WC. Clinical application of brain imaging for the diagnosis of mood disorders: the current state of play. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):528-39.
89. Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen VP, Huttunen M, et al. Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*. 2001;4(12):1253-8.

90. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*. 2010;53(3):1135-46.
91. Zilles K. The human nervous system. Academic Press, San Diego, CA; 1990.
92. Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB, Fjell AM. The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb Cortex*. 2013;23(11):2521-30.
93. Takahashi T, Yucel M, Lorenzetti V, Tanino R, Whittle S, Suzuki M, et al. Volumetric MRI study of the insular cortex in individuals with current and past major depression. *J Affect Disord*. 2010;121(3):231-8.
94. Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, et al. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol*. 2011;80(2):395-9.
95. Liu Z, Xu C, Xu Y, Wang Y, Zhao B, Lv Y, et al. Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression. *Psychiatry Res*. 2010;182(3):211-5.
96. Dong X, Li S, Kirouac GJ. Collateralization of projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the nucleus accumbens, bed nucleus of the stria terminalis, and central nucleus of the amygdala. *Brain Struct Funct*. 2017;222(9):3927-43.
97. Webb CA, Weber M, Mundy EA, Killgore WD. Reduced gray matter volume in the anterior cingulate, orbitofrontal cortex and thalamus as a function of mild depressive symptoms: a voxel-based morphometric analysis. *Psychol Med*. 2014;44(13):2833-43.
98. Li S, Kirouac GJ. Projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the forebrain, with special emphasis on the extended amygdala. *J Comp Neurol*. 2008;506(2):263-87.
99. Abivardi A, Bach DR. Deconstructing white matter connectivity of human amygdala nuclei with thalamus and cortex subdivisions in vivo. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(8):3927-40.
100. Hamilton JP, Gotlib IH. Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biol Psychiatry*. 2008;63(12):1155-62.
101. Markowitsch HJ. Differential contribution of right and left amygdala to affective information processing. *Behav Neurol*. 1998;11(4):233-44.
102. Schultz V, Stern RA, Tripodis Y, Stamm J, Wrobel P, Lepage C, et al. Age at First Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated with Smaller Thalamic Volumes in Former Professional American Football Players. *J Neurotrauma*. 2018;35(2):278-85.
103. Kang L, Zhang A, Sun N, Liu P, Yang C, Li G, et al. Functional connectivity between the thalamus and the primary somatosensory cortex in major depressive disorder: a resting-state fMRI study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):339.
104. Hugdahl K, Wester K, Asbjornsen A. The role of the left and right thalamus in language asymmetry: dichotic listening in Parkinson patients undergoing stereotactic thalamotomy. *Brain Lang*. 1990;39(1):1-13.
105. Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Mori E. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(11):1195-200.
106. Hartikainen KM, Ogawa KH, Knight RT. Transient interference of right hemispheric function due to automatic emotional processing. *Neuropsychologia*. 2000;38(12):1576-80.
107. Floresco SB. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:25-52.
108. Heller AS, Johnstone T, Light SN, Peterson MJ, Kolden GG, Kalin NH, et al. Relationships between changes in sustained fronto-striatal connectivity and positive affect in major depression resulting from antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):197-206.
109. Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, Goetz EL, Birk JL, Bogdan R, et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2009;166(6):702-10.
110. Belcheva I, Bryer JB, Starkstein SE, Honig M, Moran TH, Robinson RG. Hemispheric asymmetry in behavioral response to D1 and D2 receptor agonists in the nucleus accumbens. *Brain Res*. 1990;533(2):286-91.

111. Javadifar T-S, Amirikia M, Sarahian N, Ketabi M-A, Sahraei H, Nasehi M, et al. SHELL Part of Nucleus Accumbens and Its Laterality Has Important Role in Response to Chronic Stress in Female Rats. 2020;63.
112. Louilot A, Le Moal MJN. Lateralized interdependence between limbic temporal and ventrostriatal dopaminergic transmission. 1994;59(3):495-500.
113. Pratt LA, Brody DJ, Gu QJNCfHS. Antidepressant Use among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief. Number 283. 2017.
114. DATASUS. 2021.
115. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
116. Munkholm K, Paludan-Muller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(6):e024886.
117. Huijbregts KM, Hoogendoorn A, Slottje P, van Balkom A, Batelaan NM. Long-Term and Short-Term Antidepressant Use in General Practice: Data from a Large Cohort in the Netherlands. *Psychother Psychosom*. 2017;86(6):362-9.
118. Sharma T. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) on suicidality, violence, and quality of life (PhD Thesis). University of Copenhagen; 2018.
119. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:MR000033.
120. Khan A, Fahl Mar K, Faucett J, Khan Schilling S, Brown WA. Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013. *World Psychiatry*. 2017;16(2):181-92.
121. Cascade E, Kalali AH, Kennedy SH. Real-World Data on SSRI Antidepressant Side Effects. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(2):16-8.
122. Fava GA, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1593-602.
123. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med*. 1995;25(6):1161-70.
124. 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;163(11):1905-17.
125. Cassidy EL, Lauderdale S, Sheikh JI. Mixed anxiety and depression in older adults: clinical characteristics and management. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18(2):83-8.
126. Rosellini AJ, Bagge CL. Temperament, hopelessness, and attempted suicide: direct and indirect effects. *Suicide Life Threat Behav*. 2014;44(4):353-61.
127. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*. 2008;13(11):993-1000.
128. Schuhmacher A, Mossner R, Jessen F, Scheef L, Block W, Belloche AC, et al. Association of amygdala volumes with cortisol secretion in unipolar depressed patients. *Psychiatry Res*. 2012;202(2):96-103.
129. Sandu AL, Artiges E, Galinowski A, Gallarda T, Bellivier F, Lemaitre H, et al. Amygdala and regional volumes in treatment-resistant versus nontreatment-resistant depression patients. *Depress Anxiety*. 2017;34(11):1065-71.
130. Lorenzetti V, Allen NB, Whittle S, Yucel M. Amygdala volumes in a sample of current depressed and remitted depressed patients and healthy controls. *J Affect Disord*. 2010;120(1-3):112-9.
131. Nolan M, Roman E, Nasa A, Levins KJ, O'Hanlon E, O'Keane V, et al. Hippocampal and Amygdalar Volume Changes in Major Depressive Disorder: A Targeted Review and Focus on Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2020;4:2470547020944553.

132. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*. 1998;9(9):2023-8.
133. Siegle GJ, Konecky RO, Thase ME, Carter CS. Relationships between amygdala volume and activity during emotional information processing tasks in depressed and never-depressed individuals: an fMRI investigation. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:481-4.
134. Wennstrom M, Hellsten J, Tingstrom A. Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat amygdala. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):464-71.
135. Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*. 2004;55(6):563-9.
136. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):925-35.
137. Johnson LR, Farb C, Morrison JH, McEwen BS, LeDoux JE. Localization of glucocorticoid receptors at postsynaptic membranes in the lateral amygdala. *Neuroscience*. 2005;136(1):289-99.
138. Young KA, Bonkale WL, Holcomb LA, Hicks PB, German DC. Major depression, 5HTTLPR genotype, suicide and antidepressant influences on thalamic volume. *Br J Psychiatry*. 2008;192(4):285-9.
139. Yeh PH, Zhu H, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, Soares JC. Structural equation modeling and principal component analysis of gray matter volumes in major depressive and bipolar disorders: differences in latent volumetric structure. *Psychiatry Res*. 2010;184(3):177-85.
140. Yamamura T, Okamoto Y, Okada G, Takaishi Y, Takamura M, Mantani A, et al. Association of thalamic hyperactivity with treatment-resistant depression and poor response in early treatment for major depression: a resting-state fMRI study using fractional amplitude of low-frequency fluctuations. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e754.
141. Burkhouse KL, Jagan J, Defelice N, Klumpp H, Ajilore O, Hosseini B, et al. Nucleus accumbens volume as a predictor of anxiety symptom improvement following CBT and SSRI treatment in two independent samples. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(3):561-9.
142. Maeda H, Mogenson GJ. Electrophysiological responses of neurons of the ventral tegmental area to electrical stimulation of amygdala and lateral septum. *Neuroscience*. 1981;6(3):367-76.
143. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*. 1990;85:119-46.
144. Ancelin ML, Carriere I, Artero S, Maller J, Meslin C, Ritchie K, et al. Lifetime major depression and grey-matter volume. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(1):45-53.
145. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA*. 1998;279(19):1548-53.
146. Beesley S, Mutrie N. Exercise is beneficial adjunctive treatment in depression. *BMJ*. 1997;315(7121):1542-3.
147. Biddle SJ. Emotion, mood and physical activity. *Physical activity and psychological well-being*: Routledge; 2003. p. 75-97.
148. Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med*. 2003;36(6):698-703.
149. Lepore SJ. Expressive writing moderates the relation between intrusive thoughts and depressive symptoms. *J Pers Soc Psychol*. 1997;73(5):1030-7.
150. Donaghy M, Durward D. National Service Framework: Mental Health: Evidence-based Briefing Paper: a Report on the Clinical Effectiveness of Physiotherapy in Mental Health: Chartered Society of Physiotherapists; 2000.
151. Schuch FB, Vancampfort D, Rosenbaum S, Richards J, Ward PB, Veronese N, et al. Exercise for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials adjusting for publication bias. *Braz J Psychiatry*. 2016;38(3):247-54.
152. Morres ID, Hatzigeorgiadis A, Stathi A, Comoutos N, Arpin-Cribbie C, Krommidas C, et al. Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2019;36(1):39-53.
153. Recchia F, Leung CK, Chin EC, Fong DY, Montero D, Cheng CP, et al. Comparative effectiveness of exercise, antidepressants and their combination in treating non-severe

- depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2022;56(23):1375-80.
154. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med.* 1999;159(19):2349-56.
 155. Hernandez SC, Overholser JC. A Systematic Review of Interventions for Hope/Hopelessness in Older Adults. *Clin Gerontol.* 2021;44(2):97-111.
 156. Sturm J, Plöderl M, Fartacek C, Kralovec K, Neunhäuserer D, Niederseer D, et al. Physical exercise through mountain hiking in high-risk suicide patients. A randomized crossover trial. 2012;126(6):467-75.
 157. Kaya HB. Effect of swimming exercise in old age on hopelessness and depression levels.
 158. Brush CJ, Foti D, Bocchine AJ, Muniz KM, Gooden MJ, Spaeth AM, et al. Acute exercise enhances positive emotional reactivity in individuals with depressive symptoms: Evidence from ERPs to emotional content and rewards. 2020.
 159. Russell JA. Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychol Rev.* 2003;110(1):145-72.
 160. Mineka S, Watson D, Clark LA. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annu Rev Psychol.* 1998;49:377-412.
 161. Ekkekakis P, Petruzzello SJ. Acute aerobic exercise and affect: current status, problems and prospects regarding dose-response. *Sports Med.* 1999;28(5):337-74.
 162. Reed J, Ones DSJPos, Exercise. The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: A meta-analysis. 2006;7(5):477-514.
 163. Bourke M, Patten RK, Klamert L, Klepac B, Dash S, Pascoe MC. The acute affective response to physical activity in people with depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022;311:353-63.
 164. Mata J, Thompson RJ, Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Gotlib IH. Walk on the bright side: physical activity and affect in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(2):297-308.
 165. Mata J, Hogan CL, Joormann J, Waugh CE, Gotlib IH. Acute exercise attenuates negative affect following repeated sad mood inductions in persons who have recovered from depression. *J Abnorm Psychol.* 2013;122(1):45-50.
 166. Gerber M, Minghetti A, Beck J, Zahner L, Donath L. Sprint Interval Training and Continuous Aerobic Exercise Training Have Similar Effects on Exercise Motivation and Affective Responses to Exercise in Patients With Major Depressive Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry.* 2018;9:694.
 167. Belvederi Murri M, Ekkekakis P, Magagnoli M, Zampogna D, Cattedra S, Capobianco L, et al. Physical Exercise in Major Depression: Reducing the Mortality Gap While Improving Clinical Outcomes. *Front Psychiatry.* 2018;9:762.
 168. Bernardi C, Tramontina AC, Nardin P, Biasibetti R, Costa AP, Vizueti AF, et al. Treadmill exercise induces hippocampal astroglial alterations in rats. *Neural Plast.* 2013;2013:709732.
 169. Ehninger D, Kempermann G. Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex. *Cereb Cortex.* 2003;13(8):845-51.
 170. Kohman RA, DeYoung EK, Bhattacharya TK, Peterson LN, Rhodes JS. Wheel running attenuates microglia proliferation and increases expression of a proneurogenic phenotype in the hippocampus of aged mice. *Brain Behav Immun.* 2012;26(5):803-10.
 171. Chen L, Zhou C, Tan C, Wang F, Gao Y, Huang C, et al. Stereological Study on the Positive Effect of Running Exercise on the Capillaries in the Hippocampus in a Depression Model. *Front Neuroanat.* 2017;11:93.
 172. Zhao JL, Jiang WT, Wang X, Cai ZD, Liu ZH, Liu GR. Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(9):885-95.
 173. Petzinger GM, Holschneider DP, Fisher BE, McEwen S, Kintz N, Halliday M, et al. The Effects of Exercise on Dopamine Neurotransmission in Parkinson's Disease: Targeting Neuroplasticity to Modulate Basal Ganglia Circuitry. *Brain Plast.* 2015;1(1):29-39.
 174. Kinni H, Guo M, Ding JY, Konakondla S, Dornbos D, 3rd, Tran R, et al. Cerebral metabolism after forced or voluntary physical exercise. *Brain Res.* 2011;1388:48-55.

Referências

175. Sharp FR, Ran R, Lu A, Tang Y, Strauss KI, Glass T, et al. Hypoxic preconditioning protects against ischemic brain injury. *NeuroRx*. 2004;1(1):26-35.
176. Krogh J, Rostrup E, Thomsen C, Elfving B, Videbech P, Nordentoft M. The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophins in patients with major depression--a randomized clinical trial. *J Affect Disord*. 2014;165:24-30.
177. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):133-43.
178. Hebb DO. The organization of behavior: A neuropsychological theory: Psychology Press; 2005.
179. Rosenzweig MR, Love W, Bennett ELJP, Behavior. Effects of a few hours a day of enriched experience on brain chemistry and brain weights. 1968;3(6):819-25.
180. Greenough WT, Hwang HM, Gorman C. Evidence for active synapse formation or altered postsynaptic metabolism in visual cortex of rats reared in complex environments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(13):4549-52.
181. Lewis MH. Environmental complexity and central nervous system development and function. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10(2):91-5.
182. Bredy TW, Humpartzoomian RA, Cain DP, Meaney MJ. Partial reversal of the effect of maternal care on cognitive function through environmental enrichment. *Neuroscience*. 2003;118(2):571-6.
183. Pham TM, Winblad B, Granholm AC, Mohammed AH. Environmental influences on brain neurotrophins in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;73(1):167-75.
184. Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol*. 2002;52(2):135-43.
185. Kleim JA, Barbay S, Cooper NR, Hogg TM, Reidel CN, Remple MS, et al. Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiol Learn Mem*. 2002;77(1):63-77.
186. Klaus F, Hauser T, Slomianka L, Lipp HP, Amrein I. A reward increases running-wheel performance without changing cell proliferation, neuronal differentiation or cell death in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. *Behav Brain Res*. 2009;204(1):175-81.
187. Bednarczyk MR, Hacker LC, Fortin-Nunez S, Aumont A, Bergeron R, Fernandes KJ. Distinct stages of adult hippocampal neurogenesis are regulated by running and the running environment. *Hippocampus*. 2011;21(12):1334-47.
188. Curlik DM, 2nd, Shors TJ. Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*. 2013;64:506-14.
189. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007;30(9):464-72.
190. Neves LM, Silva-Batista C, Marquesini R, da Cunha TF, Dimateo E, Nascimento L, et al. Aerobic exercise program with or without motor complexity as an add-on to the pharmacological treatment of depression—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):545.
191. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Pilot Feasibility Stud*. 2016;2:64.
192. Sheehan D, Janavs J, Baker R, Sheehan K, Knapp E, Sheehan M. Mini international neuropsychiatric interview—version 7.0. 0 DSM-5. 2014. 2015.
193. Pettersson A, Modin S, Wahlstrom R, Af Winklerfelt Hammarberg S, Krakau I. The Mini-International Neuropsychiatric Interview is useful and well accepted as part of the clinical assessment for depression and anxiety in primary care: a mixed-methods study. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):19.
194. Dratcu L, da Costa Ribeiro L, Calil HM. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry*. 1987;150:797-800.

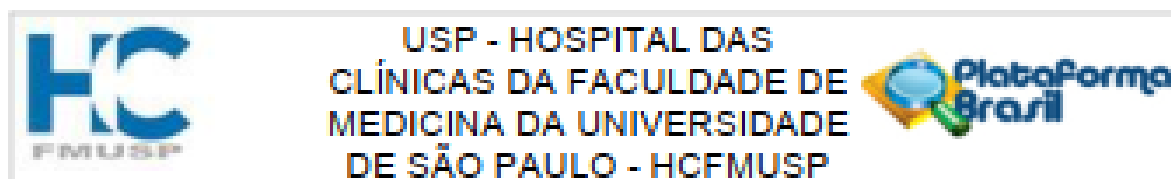
195. Cunningham JL, Wernroth L, von Knorring L, Berglund L, Ekselius L. Agreement between physicians' and patients' ratings on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):148-53.
196. Cesar KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(11):775-81.
197. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
198. Hardy CJ, Rejeski WJ. Not what, but how one feels: The measurement of affect during exercise. *Journal of Sport and Exercise Psychology.* 1989;11(3):304-17.
199. Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage.* 2010;53(4):1181-96.
200. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage.* 2004;22(3):1060-75.
201. Segonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging.* 2007;26(4):518-29.
202. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human brain mapping.* 1999;8(4):272-84.
203. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp.* 1999;8(4):272-84.
204. Hansen TI, Brezova V, Eikenes L, Haberg A, Vangberg TR. How Does the Accuracy of Intracranial Volume Measurements Affect Normalized Brain Volumes? Sample Size Estimates Based on 966 Subjects from the HUNT MRI Cohort. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(8):1450-6.
205. Voevodskaya O, Simmons A, Nordenskjold R, Kullberg J, Ahlstrom H, Lind L, et al. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:264.
206. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
207. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales: Human kinetics; 1998.
208. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *European journal of applied physiology.* 2013;113(1):147-55.
209. Gallahue DL, Ozmun JC, Goodway JD. Compreendendo o desenvolvimento motor-: bebês, crianças, adolescentes e adultos: AMGH Editora; 2013.
210. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2015;180:179-84.
211. Fagan MJ, Faulkner G, Duncan M, Yun L, Blumberger D, Daskalakis ZJ, et al. Moving away from depression: Physical activity changes in patients undergoing r-TMS for major depressive disorder. 2019;16:50-3.
212. Rhea MR. Determining the magnitude of treatment effects in strength training research through the use of the effect size. *J Strength Cond Res.* 2004;18(4):918-20.
213. Lixandrao ME, Ugrinowitsch C, Laurentino G, Libardi CA, Aihara AY, Cardoso FN, et al. Effects of exercise intensity and occlusion pressure after 12 weeks of resistance training with blood-flow restriction. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(12):2471-80.
214. Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2007;82(4):591-605.
215. King LA, Mancini M, Smulders K, Harker G, Lapidus JA, Ramsey K, et al. Cognitively Challenging Agility Boot Camp Program for Freezing of Gait in Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(5):417-27.
216. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ, L Erlbaum Associates. 1988:29-35.
217. Dormann CF, Elith J, Bacher S, Buchmann C, Carl G, Carré G, et al. Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. 2013;36(1):27-46.

218. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(11):1675-85; quiz 839-41.
219. Sturm J, Ploderl M, Fartacek C, Kralovec K, Neunhauserer D, Niederseer D, et al. Physical exercise through mountain hiking in high-risk suicide patients. A randomized crossover trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(6):467-75.
220. Magill N, Knight R, McCrone P, Ismail K, Landau S. A scoping review of the problems and solutions associated with contamination in trials of complex interventions in mental health. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):4.
221. Panaite V, Rottenberg J, Bylsma LM. Daily Affective Dynamics Predict Depression Symptom Trajectories Among Adults with Major and Minor Depression. *Affect Sci*. 2020;1(3):186-98.
222. Niemann C, Godde B, Voelcker-Rehage C. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:170.
223. Karim HT, Huppert TJ, Erickson KI, Wollam ME, Sparto PJ, Sejdic E, et al. Motor sequence learning-induced neural efficiency in functional brain connectivity. *Behav Brain Res*. 2017;319:87-95.
224. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(11):1166-70.
225. Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, Iwata N. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry*. 2017;8:308.
226. Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32(1):3-11.
227. Yuksel D, Engelen J, Schuster V, Dietsche B, Konrad C, Jansen A, et al. Longitudinal brain volume changes in major depressive disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(10):1433-47.
228. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*. 1992;12(9):3628-41.
229. Haber S, McFarland NR. The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *Neuroscientist*. 2001;7(4):315-24.
230. Xu L, Nan J, Lan Y. The Nucleus Accumbens: A Common Target in the Comorbidity of Depression and Addiction. *Front Neural Circuits*. 2020;14:37.
231. Nauczyciel C, Robic S, Dondaine T, Verin M, Robert G, Drapier D, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in resistant major depressive disorder. *J Mol Psychiatry*. 2013;1:17.
232. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE, et al. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*. 1998;9(14):3301-7.
233. Schmitt A, Upadhyay N, Martin JA, Rojas Vega S, Struder HK, Boecker H. Affective Modulation after High-Intensity Exercise Is Associated with Prolonged Amygdalar-Insular Functional Connectivity Increase. *Neural Plast*. 2020;2020:7905387.
234. Akerblad AC, Bengtsson F, von Knorring L, Ekselius L. Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(2):117-24.
235. Kutcher S, Leblanc J, Maclaren C, Hadrava V. A randomized trial of a specific adherence enhancement program in sertraline-treated adults with major depressive disorder in a primary care setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(3):591-6.
236. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD004366.
237. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Richards J, Soundy A, et al. Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *J Affect Disord*. 2016;190:457-66.
238. Smith VA, Coffman CJ, Hudgens MG. Interpreting the Results of Intention-to-Treat, Per-Protocol, and As-Treated Analyses of Clinical Trials. *JAMA*. 2021;326(5):433-4.

Referências

239. Detry MA, Lewis RJ. The intention-to-treat principle: how to assess the true effect of choosing a medical treatment. JAMA. 2014;312(1):85-6.

9 ANEXOS

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Continuação do Parecer: 4.056.056

que o GC, sobre as seguintes variáveis: volume da rede cortical afetiva, desesperança, suicidalidade e os níveis de BDNF nos pacientes com DM.

Secundário:

Analisar os efeitos de treinamento e suas respectivas correlações entre as alterações do volume da rede cortical com as medidas de desesperança, suicidalidade e níveis de BDNF, após os protocolos de treinamentos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos uma vez que se trata de análise de banco de dados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já está bem estabelecido que o exercício físico tem importantes efeitos sobre o cérebro. O projeto atual é de excelente qualidade e visa analisar os dados do projeto primário (primário anteriormente publicado) que comparou 3 grupos (exercício aeróbico, aeróbico com maior complexidade e nenhum exercício) em pacientes com diagnóstico de depressão maior (DSM-5). A reanálise visa avaliar o efeito das diferentes modalidades de exercício sobre volume cortical, índices de tendência ao suicídio, desesperança e níveis de BDNF.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A dispensa do TCLE foi plenamente justificada uma vez que se trata de análise de banco de dados.

Recomendações:

As recomendações de inclusão das modificações do projeto nas "Informações gerais do Projeto" foram devidamente atendidas.

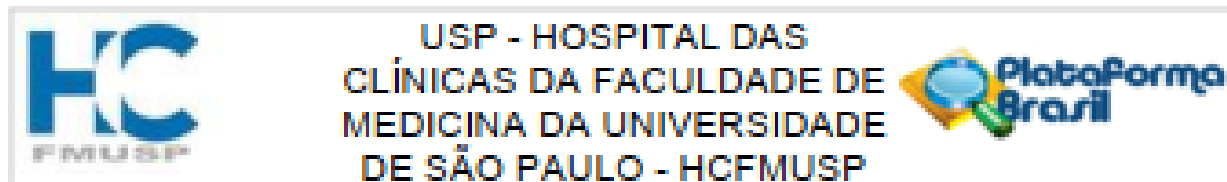
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS no 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Carquara Cesar CEP: 05403-010
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO COM E SEM COMPLEXIDADE MOTORA NA DESESPERANÇA, VOLUME CORTICAL, SUICIDALIDADE E FATOR NEUROTROFICO CEREBRAL EM INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO MAIOR NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UM ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO

Pesquisador: Carla da Silva Batista

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 25753419.1.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.059.058

Apresentação do Projeto:

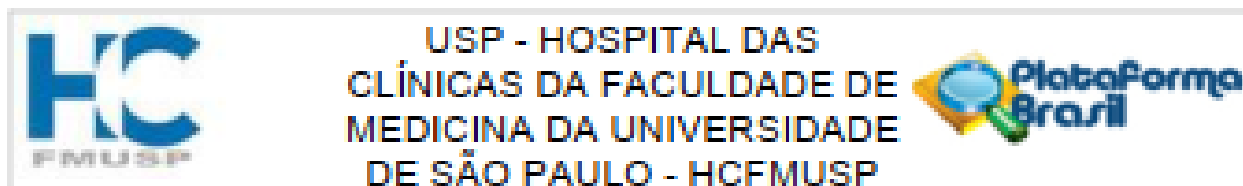
Trata-se projeto de pesquisa de doutorado que vai utilizar dados de um estudo randomizado controlado já finalizado (que está em fase de análise de dados e cuja metodologia já foi publicada- Referência Neves et al 2018) que comparou o efeito de duas modalidades de exercícios (Aeróbico ou GA e Aeróbico com Complexidade Motora ou GCM vs Grupo sem Intervenção (GC), em pacientes portadores de Depressão Maior (DM) de acordo com os critérios da DSM 5, tendo as seguintes variáveis de desfecho: desesperança (avaliada pela escala de Beck), tendência ao suicídio(avaliada pela escala de Columbia), níveis de Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) e avaliação do volume das seguinte estruturas cerebrais: córtex pré-frontal, córtex orbito frontal, amígdala direita utilizando software especializado (Freesurfer). Segundo os autores a hipótese testada é a de que " após seis meses de exercício aeróbico com complexidade motora (este) será mais efetivo do que seis meses de exercício aeróbico convencional na diminuição da desesperança, suicidalidade e no aumento dos níveis de BDNF e do volume de áreas corticais e subcorticais em pacientes com DM do SUS.

Objetivo da Pesquisa:

Primário

A hipótese testada é de que o treinamento GCM é mais eficaz que o GA, e ambos mais eficazes

Endereço: Rua Óvidio Pinheiro Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cipeeqadm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.056.058

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1463014.pdf	15/05/2020 14:52:11		Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP_Malo.pdf	15/05/2020 14:49:23	Carla da Silva Batista	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO_CEP_FMU8_P_21_04_20.pdf	27/04/2020 22:35:35	Carla da Silva Batista	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	FORMULARIO_CEP.pdf	18/02/2020 15:53:27	Carla da Silva Batista	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_AURORIZACAO_DADOS_CEP_FMU8P.pdf	18/02/2020 15:51:22	Carla da Silva Batista	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANEXO_1_APROVACAO_PROJETO_FMU8P.pdf	18/02/2020 15:45:27	Carla da Silva Batista	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANEXO_2_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_Secretaria_Municipal_de_Saude.pdf	18/02/2020 15:44:22	Carla da Silva Batista	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANEXO_3_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_HOSPITAL_ISRAELITA_ALBERT_EINSTEIN.pdf	18/02/2020 15:41:42	Carla da Silva Batista	Aceito
Parecer Anterior	ANEXO_4_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_FMU8P.pdf	18/02/2020 15:35:16	Carla da Silva Batista	Aceito
Parecer Anterior	termo_ubs.jpg	10/12/2019 14:00:44	Carla da Silva Batista	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	18/11/2019 12:58:02	Carla da Silva Batista	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Maio de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira César CEP: 05403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelqadm@hc.fmu.usp.br

Anexo B: Escala de depressão Montgomery-Asberg (MADRS)**FORMULÁRIO 3.2.1 ► ESCALA DE AVALIAÇÃO PARA DEPRESSÃO DE MONTGOMERY-ÅSBERG – MADRS**

INSTRUÇÃO PARA O APLICADOR: ESTA ESCALA BASEIA-SE NOS SINTOMAS RELATADOS E OBSERVADOS DO PACIENTE CONSIDERANDO A ÚLTIMA SEMANA. CASO AS RESPOSTAS NÃO POSSAM SER OBTIDAS DO PACIENTE DEVIDO A SUA GRAVIDADE, LEMBRE-SE DE UTILIZAR INFORMAÇÕES DE OUTRAS FONTES.

1. Tristeza Aparente (representando desânimo, tristeza e desespero [mais que um abatimento simples e transitório], refletidos na fala, expressão facial a postura). Avalie pela profundidade e incapacidade de alegrar-se.

0- Nenhuma tristeza

1-

2- Parece abatido, mas se alegra sem dificuldades.

3-

4- Parece triste e infeliz a maior parte do tempo.

5-

6- Parece muito triste todo o tempo. Extremamente desanimado.

2. Tristeza Relatada (representando relatos de humor depressivo, independentemente de estarem refletidos na aparência. Inclui abatimento, desânimo ou sentimento de desamparo e desesperança). Avalie pela intensidade, duração e grau com que se relata que o humor é influenciado pelos acontecimentos.

0- Tristeza ocasional compatível com as circunstâncias.

1-

2- Triste e abatido, mas se alegra sem dificuldades.

3-

4- Sentimentos predominantes de tristeza ou melancolia. O humor é ainda influenciado por circunstâncias externas.

5-

6- Tristeza, infelicidade ou desânimo contínuos e invariáveis.

3. Tensão Interior (representando sentimentos de desconforto indefinido, inquietação, agitação interior, tensão mental crescente chegando até pânico, pavor ou angústia). Avaliar de acordo com intensidade, frequência, duração do grau de reassuramento necessário.

0- Tranquilo, somente tensão interior fugaz.

1-

2- Sentimentos ocasionais de inquietação e desconforto indefinido.

3-

4- Sentimentos contínuos de tensão interna ou pânico intermitente que o paciente só consegue dominar com alguma dificuldade.

5-

6- Apreensão ou angústia persistente. Pânico incontrolável.

4. Sono Diminuído (representando a experiência de redução de duração ou profundidade do sono comparadas com o padrão normal próprio do indivíduo quando está bem).

0- Dorme normalmente

1-

2- Leve dificuldade para adormecer ou sono discretamente reduzido, leve ou interrompido.

3-

4- Sono reduzido ou interrompido por, pelo menos, duas horas.

5-

6- Menos de duas ou três horas de sono.

5. Diminuição do Apetite (representando o sentimento de perda de apetite quando comparado ao seu normal. Avalie pela perda da vontade de comer ou pela necessidade de forçar-se a comer).

0- Apetite normal ou aumentado.

1-

2- Apetite levemente diminuído.

3-

4- Sem apetite. A comida não tem sabor.

5-

6- É necessário ser sempre persuadido para comer.

FORMULÁRIO 3.2.1 ► ESCALA DE AVALIAÇÃO PARA DEPRESSÃO DE MONTGOMERY-ÅSBERG – MADRS

6. Dificuldades de Concentração (representando dificuldades em concluir ou organizar os pensamentos chegando à falta de concentração incapacitante). Avalie de acordo com a intensidade, a frequência e o grau de incapacidade resultante.

0- Sem dificuldade para se concentrar.

1-

2- Dificuldades ocasionais em concluir ou organizar os pensamentos.

3-

4- Dificuldades para se concentrar e sustentar o pensamento, que reduzem a capacidade para ler ou manter uma conversa.

5-

6- Incapaz de ler ou conversar, a não ser com grande dificuldade.

7. Lassidão (representando a dificuldade ou a lentidão para iniciar e realizar atividades rotineiras).

0- Difícilmente apresenta qualquer dificuldade para iniciar atividades. Sem preguiça.

1-

2- Dificuldades para iniciar atividades.

3-

4- Dificuldades para começar atividades rotineiras simples, que são realizadas à custa de esforço.

5-

6- Lassidão completa. Incapaz de fazer qualquer coisa sem ajuda.

8. Incapacidade de Sentir (representando a experiência subjetiva de interesse reduzido pelo ambiente ou por atividades que são normalmente prazerosas). A capacidade de reagir com emoção apropriada às circunstâncias ou às pessoas está reduzida.

0- Interesse normal pelo ambiente e pelas outras pessoas.

1-

2- Capacidade reduzida de desfrutar interesses rotineiros.

3-

4- Perda de interesse pelo ambiente. Perda de sentimentos pelos amigos e conhecidos.

5-

6- A experiência de estar emocionalmente paralisado, incapaz de sentir raiva, pesar ou prazer e uma falta de sentimentos completa ou mesmo dolorosa em relação a parentes próximos ou amigos.

9. Pensamentos Pessimistas (representando pensamentos de culpa, inferioridade, autorreprovação, pecado, remorso e ruína).

0- Sem pensamentos pessimistas.

1-

2- Ideias flutuantes de falha, autorreprovação ou autodepreciação.

3-

4- Autoacusações persistentes ou ideias definidas, mas ainda racionais de culpa ou pecado. Progressivamente pessimista sobre o futuro.

5-

6- Delírios de ruína, remorso ou pecado irremediável. Autoacusações que são absurdas e inabaláveis.

10. Pensamentos Suicidas (representando o sentimento de que não vale a pena viver, que uma morte natural seria bem-vinda, pensamentos suicidas e preparativos para suicídio). Tentativas de suicídio por si só não devem influenciar a avaliação.

0- Aprecia a vida ou a aceita como ela é.

1-

2- Enfastiado de viver. Pensamentos suicidas transitórios.

3-

4- Provavelmente seria melhor morrer. Pensamentos suicidas são frequentes e o suicídio é considerado com uma solução possível, mas sem planos ou intenções específicas.

5-

6- Planos explícitos para o suicídio quando houver uma oportunidade. Providência para o suicídio.

Anexo C: Escala de desesperança de Beck (BHS)



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

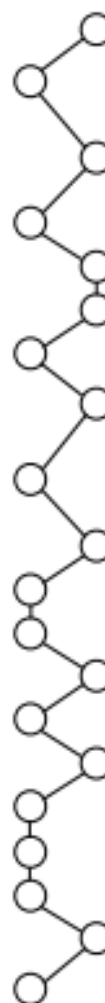
Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 20 afirmações. Por favor, leia as afirmações cuidadosamente, uma por uma. Se a afirmação descreve a sua atitude na **última semana, incluindo hoje**, escureça o círculo com "C", indicando CERTO, na mesma linha da afirmação. Se a afirmação não descreve a sua atitude, escureça o círculo com "E", indicando ERRADO, na mesma linha da afirmação. **Por favor, procure ler cuidadosamente cada afirmação.**

- | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|
| 1. Penso no futuro com esperança e entusiasmo. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 2. Seria melhor desistir, porque nada há que eu possa fazer para tornar as coisas melhores para mim. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 3. Quando as coisas vão mal, me ajuda saber que elas não podem continuar assim para sempre. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 4. Não consigo imaginar que espécie de vida será a minha em dez anos. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 5. Tenho tempo suficiente para realizar as coisas que quero fazer. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 6. No futuro, eu espero ter sucesso no que mais me interessa. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 7. Meu futuro me parece negro. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 8. Acontece que tenho uma sorte especial e espero conseguir mais coisas boas da vida do que uma pessoa comum. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 9. Simplesmente não consigo aproveitar as oportunidades e não há razão para que consiga, no futuro. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 10. Minhas experiências passadas me prepararam bem para o futuro. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 11. Tudo o que posso ver à minha frente é mais desprazer do que prazer. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 12. Não espero conseguir o que realmente quero. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 13. Quando penso no futuro, espero ser mais feliz do que sou agora. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 14. As coisas simplesmente não se resolvem da maneira que eu quero. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 15. Tenho uma grande fé no futuro. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 16. Nunca consigo o que quero. Assim, é tolice querer qualquer coisa. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 17. É pouco provável que eu vá obter qualquer satisfação real, no futuro. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 18. O futuro me parece vago e incerto. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 19. Posso esperar mais tempos bons do que maus. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |
| 20. Não adianta tentar realmente obter algo que quero, porque provavelmente não vou conseguir. | <input type="radio"/> C | <input type="radio"/> E |



Instruções de Uso: coloque o crivo sobre o questionário do BHS de forma que o logotipo do crivo fique sobre o do questionário e use as linhas horizontais como referência. Some as respostas assinaladas dentro dos círculos e escreva o total no retângulo colorido no rodapé do questionário.



“Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados.”

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda.
BHS é um logotipo da Psychological Corporation.

Anexo D: Escala de sentimentos (FS)

AFETO

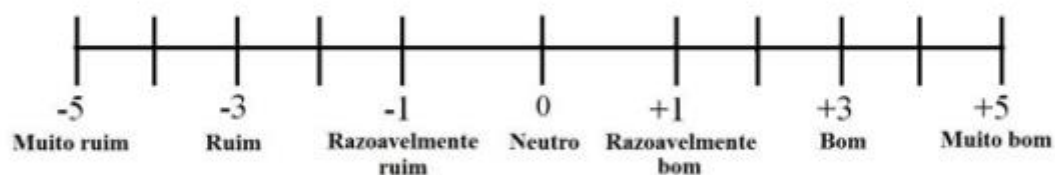


FIGURA 6. Escala de sentimentos (prazer-desprazer). Adaptada de Hardy e Rejeski (1989).

Anexo E: Escala de percepção de esforço subjetiva de Borg (PSE)

6 Sem nenhum esforço

7

Extremamente leve

8

9 Muito leve

10

11 Leve

12

13 Um pouco intenso

14

15 Intenso (pesado)

16

17 Muito intenso

18

19 Extremamente intenso

20 Máximo esforço

Anexo F: Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros		5
NOMEAÇÃO						
						3
MEMÓRIA						
Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto Veludo Igreja Margarida Vermelho		Sem Pontuação		
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta.		[] 2 1 8 5 4		2
O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta.		[] 7 4 2		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB		1
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		3
LINGUAGEM						
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		[] O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala.		[]		2
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).		[]		(N ≥ 11 palavras)		1
ABSTRAÇÃO						
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		[] trem - bicicleta [] relógio - régua		[]		2
EVOCAÇÃO TARDIA						
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto Veludo Igreja Margarida Vermelho		[] [] [] [] []		5
OPCIONAL		Pista de categoria		[]		
Pista de múltipla escolha		[]		[]		
ORIENTAÇÃO						
[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade		[]		[]		6
TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade						30

Anexo G: Termo de Consentimento livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL****1. DADOS DO INDIVÍDUO**

Nome completo _____

Sexo ☐ Masculino
☐ Feminino

RG _____

Data de nascimento _____

Endereço completo _____

CEP _____

Fone _____

e-mail _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL

Nome completo _____

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.) _____

Sexo ☐ Masculino
☐ Feminino

RG _____

Data de nascimento _____

Endereço completo _____

CEP _____

Fone _____

e-mail _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. Título do Projeto de Pesquisa**

Efeito de diferentes programas de exercício físico de baixo custo no indicador de humor, função cognitiva, nível de atividade física, risco cardiovascular e custos com tratamento em pacientes com transtornos depressivos no sistema único de saúde

2. Pesquisador Responsável

Valeria Juday Santos Neves

3. Cargo/Função

Médica Hospital Israelita Albert Einstein

4. Avaliação do risco da pesquisa:

☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO BAIXO ☒ RISCO MÉDIO ☐ RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. Duração da Pesquisa

24 meses

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica que envolve exercício físico em pacientes do sistema único de saúde que estejam em tratamento de depressão e do projeto piloto deste mesmo estudo com indivíduos saudáveis.

Todos os procedimentos aqui detalhados, estão de acordo com a resolução 466/12 (diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos).

1. justificativa e os objetivos da pesquisa;

A depressão é uma doença que afeta milhões de pessoas e está ligada a outras condições como declínio cognitivo, redução dos níveis de atividade física diários e doenças como hipertensão, síndrome metabólica, obesidade e diabetes tipo 2. Tratar a depressão é um grande desafio e o exercício físico parece colaborar positivamente no tratamento. Desta forma, esse estudo irá realizar um programa de exercício físicos por 6 meses (24 semanas), com duas sessões semanais de 60 minutos de duração tendo pacientes do sistema único de saúde como população (indivíduos com mais de 40 anos de idade, com diagnóstico de depressão e que estejam em tratamento nos programas de saúde mental). Previamente, será desenvolvido um projeto inicial denominado projeto piloto, com indivíduos sem depressão por 12 semanas, para alinhamento das avaliações, dinâmicas e intervenções.

Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;

Você será submetido as seguintes avaliações:

- Questionários: Depressão e funções cognitivas (memória, atenção e velocidade de processamento e função executiva);
- Análise sanguínea (perfil lipídico, glicemia e BDNF);
- Avaliações clínicas: Pressão arterial;
- Avaliações de composição corporal: Peso, altura e circunferência de cintura;
- Avaliação de força de preensão manual: Teste com dinamômetro de mão
- Testes físicos como: avaliação de equilíbrio (equipamento Biodex), funcionalidade (TUG cognitivo) e teste de força (Teste de 1 repetição máxima) e teste de caminhada de 6 minutos ou teste ergoespirométrico.
- Ressonância magnética de crânio;

Essas avaliações serão realizadas no momento inicial, intermediário e final após (0 e 6 meses de treinamento ou 0 e 12 semanas no projeto piloto).

Além disso você poderá participar de sessões de exercícios físicos 2 vezes por semana por 6 meses (12 semanas no projeto piloto).

2. desconfortos e riscos esperados;

Em relação as avaliações, apenas a coleta de amostra sanguínea se tratará de um teste invasivo, o que pode causar riscos e desconfortos que envolvem o procedimento comumente descrito como coleta de sangue ou exame de sangue. Você poderá sofrer desconfortos e riscos que envolvem a prática de exercícios físicos durante as sessões de treinamento. Além disso, a avaliação na ressonância magnética pode representar desconforto, e indivíduos com claustrofobia não participarão da pesquisa pela dificuldade na execução de tal avaliação.

3. benefícios que poderão ser obtidos; e

Você se beneficiará da participação das ações com a prescrição de exercício realizada e das avaliações que poderão fornecer dados de aspecto físico, funcional e cognitivo.

4. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Caso você queira desistir da pesquisa, será oferecido todos os resultados e interpretações realizadas pelos pesquisadores envolvidos até o momento da desistência.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Você tem acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas;
2. Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência;
3. Você tem direito de salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade; e
4. encaminhamento a assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa ou outro hospital público que esteja nas proximidades de sua residência.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra Valéria Juday Santos Neves
UBS Parque Arariba
R. Francisco Soares, 81 - Parque Arariba, São Paulo - SP, 05774-300
(11) 5511-5573

1.1.1.1.1.1 **VI. - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES**

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Anexo H: Produção acadêmica

Journal of Affective Disorders
Clinical and Neuroimaging Correlates in a Pilot Randomized Trial of Aerobic Exercise
for Major Depression
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JAFD-D-23-00881R1
Article Type:	Research Paper
Keywords:	hopelessness, affective response, subcortical volume, limbic system, motor complexity.
Corresponding Author:	Acácio Moreira São Paulo, São Paulo BRAZIL
First Author:	Acácio Moreira
Order of Authors:	Acácio Moreira
	Lucas Melo
	Angelo Milliato
	Valeria juday
	Raquel Marquesini
	Beny Lafer
	Elisson Cardoso
	Carlos Ugrinowitsch
	Mariana Nucci
	Carla Silva-Batista

Clinical and Neuroimaging Correlates in a Pilot Randomized Trial of Aerobic Exercise for Major Depression

Acácio Moreira-Neto, BS,^{a,b} Lucas Melo Neves, PhD,^{c,d,e} Angelo Milliato, MSc^b Valeria Juday, MD,^f Raquel Marquesini, MSc,^c Beny Lafer, MD,^d Elisson Fernando Cardoso, MD,^a Carlos Ugrinowitsch, PhD,^c Mariana Penteado Nucci, PhD,^{a,†} Carla Silva-Batista, PhD,^{b,g,†}

† These authors contributed equally to this work

^aLaboratory of Magnetic Resonance in Neuroradiology – LIM- 44, University of São Paulo Faculty of Medicine Clinics Hospital, São Paulo, Brazil;

^bExercise Neuroscience Research Group, University of São Paulo, São Paulo, Brazil;

^cLaboratory of Strength Training of School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, São Paulo, Brazil;

^dBipolar Disorder Program (PROMAN), Department of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

^ePost-Graduate Program in Health Sciences, Santo Amaro University, Sao Paulo, Brazil

^fAnhembi Morumbi University (UAM), São Paulo, Brazil.

^gDepartment of Neurology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon

Corresponding to:

Acácio Moreira-Neto, BS

Department of Radiology, University of São Paulo

R. Dr. Ovídio Pires de Campos, 75 – Cerqueira César, São Paulo, SP, 05403-010, Brazil

Tel: +55 11 995197470

Email: acacio@usp.br

Word count: 4810

Tables: 2

Figures: 4

Key Words: hopelessness, affective response, subcortical volume, limbic system, motor complexity

ABSTRACT

BACKGROUND: Aerobic exercise (AE) combined with pharmacotherapy is known to reduce depressive symptoms; however, studies have not focused on long-term AE for volumetric changes of brain regions (amygdala, thalamus, and nucleus accumbens [NAcc]) linked to the control of affective responses and hopelessness in individuals with major depression (MD). In addition, AE with motor complexity (AEMC) would be more effective than AE in causing brain plasticity. We compared the effects of 24 weeks of AE and AEMC combined with pharmacotherapy on clinical and volumetric outcomes in individuals with MD.

METHODS: Forty medicated individuals with MD were randomly assigned to nonexercising control ©, AE, and AEMC groups. The training groups exercised for 60 min, twice a week for 24 weeks. Clinical and volumetric outcomes were assessed before and after the 24 weeks. Effect size (ES) and confidence interval (CI) were calculated for within-group and between-groups changes.

RESULTS: AE and AEMC reduced hopelessness ($ES=-0.73$ and $ES=-0.62$, respectively) and increased affective responses ($ES=1.24$ and $ES=1.56$, respectively). Only AE increased amygdala ($ES=0.27$ left and $ES=0.34$ right), thalamus ($ES=0.33$ left and $ES=0.26$ right) and left NAcc ($ES=0.54$) volumes. AE was more effective than the C group in reducing hopelessness and causing brain plasticity. The changes in the right amygdala volume showed a strong trend in explaining 72% of the changes in affective responses following AE ($p=0.06$).

LIMITATION: Lack of posttraining follow-up and small sample size.

CONCLUSION: These preliminary data indicate that AE combined with pharmacotherapy can cause clinical improvement and brain plasticity in individuals with MD.

1 INTRODUCTION

Major Depression (MD) is the second cause of global burden disease worldwide (Collaborators, 2022). Hopelessness and negative affective responses represent some of the most disabling symptoms of MD (Hyde et al., 2008; Maj, 2012). Accordingly, hopelessness is one of the strongest predictors for the first depressive episode (Horwitz et al., 2017), suicidality (Brown et al., 2000), and lack of adherence to treatment (Perley et al., 1971), while negative affective responses have been associated with increased depressive symptoms after antidepressant therapy (Sato et al., 1999).

Hopelessness and negative affective response (clinical outcomes) are linked to alterations in subcortical regions such as the amygdala (Disner et al., 2011; Zhong et al., 2011), thalamus (Das et al., 2005; Ito et al., 2017), and nucleus accumbens (NAcc) (Camardese et al., 2014; Heller et al., 2009). The most marked alterations are reduced volume of the amygdala (Schmaal et al., 2016), thalamus (Nugent et al., 2013), and NAcc (Baumann et al., 1999) in individuals with MD. Thus, it is reasonable to suggest that increases in the amygdala, thalamus, and NAcc volumes after exercise training may be associated with the lessening of patients' feelings of hopelessness and negative affect.

A recent meta-analysis of randomized controlled trials has shown that aerobic exercise (AE) combined with pharmacotherapy leads to a greater reduction of depressive symptoms compared to pharmacotherapy alone (Lee et al., 2021). However, their effect on hopelessness and affective responses are unclear in individuals with MD (Lee et al., 2021). Although AE increases the hippocampal volume in several populations (Firth et al., 2018), no study has attempted to quantify the association between volumetric outcomes (amygdala, thalamus, and NAcc) and hopelessness and affective responses in individuals with MD after a period of AE. Thus, our first

hypothesis is that AE combined with pharmacotherapy would be more effective than pharmacotherapy alone in reducing hopelessness and increasing affective responses and volumetric outcomes in individuals with MD.

Preclinical studies have reported that beyond AE, motor complexity during exercise can produce neuroplasticity (Black et al., 1990). Motor complexity can be defined as a movement that requires high levels of memory, motor difficulty, and attention (Carey et al., 2005; Muir et al., 2009; Silva-Batista et al., 2020). In animal models, AE produces diffuse alterations in the brain related to structural changes (e.g., an increase of grey matter and white matter volume), while exercises involving motor complexity produce specific changes in brain areas (e.g., synaptic density, dendritic growth, remodeling, and arborization) related to synaptogenesis (Garcia et al., 2012). Clinical studies in different populations (e.g., people with Parkinson's disease) have shown greater cortical activation after an exercise program with high motor complexity compared to low motor complexity (Carey et al., 2005; Muir et al., 2009; Niemann et al., 2014; Silva-Batista et al., 2020). In addition, exercises with motor complexity are more ludic, challenging, and motivational than conventional exercises (Silva-Batista et al., 2018; Silva-Batista et al., 2020), which would promote higher adherence and clinical improvement. Thus, our second hypothesis is that AE with motor complexity (AEMC) would be more effective than AE in improving clinical and volumetric outcomes in individuals with MD.

Therefore, the aim of this pilot randomized trial is twofold: 1) to compare the effect of 24 weeks of AE and AEMC combined with pharmacotherapy and pharmacotherapy alone (control – C) on hopelessness and affective responses outcomes and volumetric outcomes in individuals with MD; and 2) to explore if changes in volumetric outcomes could explain the ones in hopelessness and affective responses following exercise interventions.

2 METHODS

2.1 Study design and Participants

This was a secondary analysis of a prospective, single-center, parallel-group, single-blinded, randomized controlled trial conducted between April 2018 and April 2019 and approved by the University's ethical committees of the participant institutions (Faculty of Medicine of University of São Paulo, #25753419.1.0000.0065 and Hospital Israelita Albert Einstein #64888017.3.0000.0086). The trial protocol has already been published (Neves et al., 2018) and registered at the Brazilian Clinical Trials Registry (RBR-9zgxd). In this pilot randomized trial, the clinical and volumetric outcomes are secondary outcomes as they represent a subset of the outcomes of the previously published trial (Neves et al., 2018).

The participants were recruited in the Arariba Park at the Basic Health Unit in the southern region of São Paulo city (São Paulo state, Brazil). Individuals gave their written informed consent to participate in this study. Inclusion criteria were: a) being 40 years and older; b) diagnosed with major depression (single episode or recurrent episodes) by a trained researcher using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 2015); c) receiving pharmacological treatment for depression (use of antidepressants); d) having the indication to perform a physical exercise; and e) not engaged in a regular exercise program (e.g., aerobic and/or strength training) for the 6 months prior to the commencement of the experimental period. Exclusion criteria were: a) diagnosed with another mental disorder beyond MD; b) remission of MD symptoms assessed by an expert psychiatrist using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Dratcu et al., 1987); c) low-quality MRI (e.g., presence of motion artifacts); d) dementia based on Brazilian Montreal Cognitive Assessment (Brazilian MoCA test)

scores corrected by the educational level (Cesar et al., 2019); and e) having musculoskeletal injuries, cardiovascular (e.g., acute pulmonary embolism, acute myocardial infarction), and neurological diseases (e.g., Parkinson's disease).

2.2 Procedures and Outcomes

In the screening, a psychiatrist blinded to the experimental design assessed the number of depressive episodes and severity of depressive symptoms using the MINI and MADRS, respectively (Dratcu et al., 1987; Sheehan et al., 2015), the antidepressant dosage (all antidepressant dosages were converted into fluoxetine equivalents) (Hayasaka et al., 2015), and the cognitive function using the Brazilian MoCA test (Cesar et al., 2019). Afterward, a researcher blinded to the experimental design assessed the clinical and volumetric secondary outcomes of this study, such as hopelessness (Beck Hopelessness Scale [BHS]) (Beck et al., 1974) and structural MRI (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) that were assessed before and after the intervention period (24 weeks), whereas affective responses (Feeling Scale [FS]) (Hardy and Rejeski, 1989) were assessed on each training session during 24 weeks. More details about the assessment were described in the Supplementary Material.

2.2 Randomization

The researchers that performed the assessments and statistical analyses were blinded to treatment allocation. After baseline assessments, individuals with MD were classified by a blind researcher into terciles regarding their MADRS scores and the number of depressive episodes (MINI). The participants from each tercile were randomly assigned into three groups: C, AE, or

AEMC. A one-way ANOVA tested for similar initial MADRS scores and the number of depressive episodes between groups ($p>0.05$).

2.3 Interventions

See Supplementary Material for a detailed description of the intervention programs. Briefly, The C group did not perform any exercise training. The AE and AEMC groups trained twice a week for 24 weeks, in different facilities. Each training session lasted 60 min (10 min for warm-up, 40 min dedicated to the actual exercise interventions, and 10 min for cool-down). Training sessions were monitored by trainers knowledgeable in working with AE and AECM training. Groups training intensity was maintained between 12 and 14 points (from fairly light to somewhat hard) of the Rating of Perceived Exertion (Borg et al., 1987), which corresponds to ~70 to 80% of the maximum heart rate (Scherr et al., 2013). Heart rate was measured throughout the training sessions using the app Polar Team (H7 Bluetooth, Polar, Kempele, Finland).

AE sessions were group-based. The participants performed continuous aerobic exercise (running and stationary bike model CHB-S2002BE, Athletic Works, Brazil). AEMC sessions were implemented in a one-to-one fashion. The participants performed aerobic exercises with progressive increases in motor complexity. The AEMC group performed a circuit (50 s of exercise and 30 s of rest) composed of 10 stations (each station corresponded to a different degree of motor complexity) that included unstable bases (e.g. BOSU®, platforms, Dyna discs), cones, balls, discs, and agility ladder, as shown in Figure 1. Increases in motor complexity involved displacements with movements of the limbs in phase, antiphase, and out of phase with the addition of attentional tasks (e.g., obstacle, paths, external rhythm) (Neves et al., 2018). Exercise complexity on each station was increased on an individual basis from less complex (e.g., movements automatic that

require less attention) to more complex exercises (e.g., less automatic movements that require more attention, for example, dual-task exercises) (Gallahue et al., 2013). The criterium to increase exercise motor complexity was the ability of the individuals to perform the proposed motor task with few errors in the gross motor structure (i.e, moving from the cognitive to the associative motor learning stage) (Magill, 1998). If participants were unable to perform correctly exercises (e.g., decreased velocity or stopped while performing exercises) due to a high motor complexity, the complexity was decreased and adjusted accordingly.

INSERT FIGURE 1 HERE

2.4 Statistical Analyses

Initially, data were analyzed for normality (Shapiro-Wilk) and the presence of outliers (Box-plots). To investigate differences at baseline, a one-way ANOVA and Kruskal-Wallis tests were used for variables with normal and non-normal distributions, respectively. We also controlled (the ANCOVA test) for baseline differences among the groups (C, AE, and AEMC) in age and educational level (years of school).

To test for the effects of C, AE, and AEMC on hopelessness, affective responses, and volumetric outcomes, effect size (ES) and confidence interval (CI) were calculated for within-group and between-groups changes using a non-central t distribution. Positive and negative confidence intervals [i.e., not crossing zero (0)] were considered as significant (King et al., 2020; Lixandrao et al., 2015; Nakagawa and Cuthill, 2007; Tardelli et al., 2022). Studies have used ES for between-group comparisons, as they do not give a dichotomic answer (i.e., significant or not significant) allowing for the determination of the magnitude of the treatment effect and the

interpretation of its practical significance (King et al., 2020; Lixandrao et al., 2015; Nakagawa and Cuthill, 2007; Tardelli et al., 2022).

To test for the attrition effect, an intention-to-treat analysis was performed as previously published (Neves et al., 2018). Briefly, we used linear mixed models (group and time as fixed factors and participants as a random factor), where the first analysis was performed removing the missing data points, while the second analysis was performed incorporating the missing data points to determine the impact of missing values in the overall results. Whenever a significant *F* value was obtained, a Tukey's adjustment was used for multicomparison purposes.

To investigate if the groups trained at the same intensity, an independent *t*-test was used to compare the average (all training sessions) of the Rating of Perceived Exertion and heart rate between the AE and AEMC groups.

To compare the delta change in the antidepressant dosage (all antidepressant dosages were converted into fluoxetine equivalents) between-groups, a one-way ANOVA was performed.

Finally, a linear multiple regression (forward stepwise method) was implemented to verify if changes in independent variables (volumetric outcomes) could explain changes in clinical outcomes (dependent variables) following the intervention. Only the dependent variables with low collinearity (<0.7) with previously selected independent variables (volumetric outcomes) were entered in the regression model (Dormann et al., 2013).

Results are presented as mean (standard deviation-SD). Statistical procedures were implemented using SAS 9.2 (Institute Inc., Cary, NC). The significance level for the analyses was set at $p<0.05$.

3 RESULTS

3.1 Participants

One hundred and twenty individuals with MD signed the written consent. Twenty did not fulfill the criteria (12 with cardiovascular disease and 8 with MD remission) and 34 were unable to contact. Thus, 66 individuals with MD performed baseline testing and were randomized into three groups (C, AE, and AEMC). However, only 40 participants (C n=12; AE n=14, and AEMC n=14) completed the experimental protocol. Twenty-two individuals dropped out during the follow-up for the following reasons: unable to contact (C n=10; AE n=1, and AEMC n=1), transport issues (AE n=4; AEMC n=4), personal reasons (AE n=2; AEMC n=1), family problems (AE n=1), fall (AEMC n=1), and not adhered to intervention (AEMC n=1). In addition, six individuals were excluded of the final analysis due to low-quality MRI (C n=3 and AE n=3) (Figure 2).

Demographic, anthropometric, and clinical characteristics of the participants of each group are presented in Table 1.

INSERT TABLE 1 AND FIGURE 2 HERE

3.2 Baseline differences in age and educational level did not influence on response to exercise

Only age and educational level (years of school) presented significant differences ($p \leq 0.05$) among the groups at baseline (Table 1); however, after controlling for these differences in the baseline in clinical and volumetric outcomes following AE and AEMC, we did not find any significant influence on response to exercise ($p > 0.05$), as shown in the Supplementary Material.

3.3 Clinical outcomes

BHS scores decreased significantly from pre- to posttest (within-groups) in the AE (ES= -0.73, CI= -1.31 to -0.15) and AEMC group (ES= -0.62, CI= -1.24 to -0.00), but not in the C group (ES= -0.05, CI= -0.39/0.29). FS scores increased significantly from pre- to posttest in the AE (ES=1.24, CI= 0.75 to 1.73) and AEMC group (ES= 1.56, CI= 1.03 to 2.10). The between-group comparison showed that AE was more effective than C in reducing BHS scores (ES= -0.67, CI= -1.03 to 0.31). Details are given in Table 2. Figure 3 (A and B) illustrates the mean (SD) for each group in the pre and posttest and Figure 4 illustrates ES and CI (95%) for within-group and between-group comparisons.

INSERT TABLE 2 AND FIGURE 3 and 4 HERE

3.4 Volumetric outcomes

Only AE caused significant volumetric increases from pre to posttest (within groups) in the left (ES= 0.27, CI= 0.07 to 0.46) and right amygdala (ES= 0.34, CI= 0.08 to 0.61), in the left (ES= 0.33, CI= 0.06 to 0.60) and right thalamus (ES= 0.26, CI= 0.09 to 0.42), and in the left NAcc (ES= 0.54, CI= 0.31 to 0.77). The between-group comparison showed that AE was more effective than C in causing volumetric increases in the left amygdala (ES=0.87, CI= 0.03 to 1.72) and in the left NAcc (ES= 0.88, CI= 0.28 to 1.48). In addition, AE was more effective than AEMC in causing volumetric increases in the right amygdala (ES= 0.80, CI= 0.22 to 1.37), in the right thalamus (ES= 0.47, CI= 0.03 to 0.91), and in the left NAcc (ES= 0.56, CI= 0.15 to 0.96). Details are given in Table 2. Figure 3 (C-G) illustrates the mean (SD) for each group in the pre and posttest and Figure 4 illustrates ES and CI (95%) for within-group and between-group comparisons.

3.5 Antidepressant dosage

All antidepressant dosages were converted into fluoxetine equivalents, as previously suggested (Hayasaka et al., 2015). There were no between-group differences ($C = -1.74(13.9)$, $AE = 1.63(17.0)$, and $AEMC = 5.54(28.7)$ in the delta change ($p = 0.68$) for the antidepressant dosage.

3.6 Training intensity

Both training groups showed no significant difference in the values of the Rating of Perceived Exertion ($AE = 12.9(0.6)$ and $AEMC = 13.1(0.7)$, $p = 0.63$) and heart rate ($AE = 117.0(12.9)$ and $AEMC = 123.0(13.1)$, $p = 0.24$).

3.7 Linear multiple regression approach

This analysis was performed only for the AE group because of the significant changes in clinical and volumetric outcomes. The right amygdala change was found to be the best predictor of changes in FS scores, which showed a strong trend in explaining 72% of the changes in FS scores ($R^2 = 0.73$, $p = 0.06$). None of the outcome values reached significance as a predictor of the changes in BHS scores ($p > 0.15$).

3.8 Adherence and adverse effects

AE group performed 34.23(9.65) sessions, AEMC performed 38.07(7.01), and both training groups showed 79% of adherence. No adverse effect was reported during the AE and AEMC interventions.

4. DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the long-term effect of AE and AEMC on hopelessness and affective responses, as well as in the amygdala, thalamus, and NAcc volumes in individuals with MD. We found significant improvements in clinical outcomes (reduction of hopelessness and increase of affective response) for both training groups. The AE group was more effective than the C group in reducing hopelessness. We also found that only the AE group was able to cause volumetric increases in the bilateral amygdala and thalamus, as also in the left NAcc. Finally, the changes in the right amygdala showed a strong trend in explaining 72% of the change in FS scores following AE. This pilot randomized trial shows the feasibility of AE for individuals with MD.

4.1 AE and AEMC decrease hopelessness and increase affective responses

We hypothesized that AEMC would promote a greater clinical improvement (hopelessness and affective responses) than AE alone, as AEMC is more ludic and challenging than AE. However, both training groups were similarly effective in reducing the BHS and increasing the FS scores. A possible explanation for these preliminary results may be the exercise dose. A meta-analysis showed that the improvement in the affective responses and possibly in the hopelessness may be due to low-to-moderate exercise dose (e.g., frequency, intensity, and duration) (Reed et al., 2006) that works as a self-regulatory strategy to improve feelings of energy and positive affect. In this sense, as AE and AEMC groups showed similar exercise doses (e.g., frequency, intensity, and duration), our results suggest that the addition of motor complexity to AE may not be an important factor for affective response and hopelessness when the exercise dose is similar between the training protocols. Our preliminary results also show that group-based AE sessions or individualized AEMC sessions have a similar impact on hopelessness and affective responses in

individuals with MD. Previous studies also showed that group-based and individualized interventions present similar effects on depressive symptoms (Cuijpers et al., 2008).

Hopelessness improvement following exercise is an important treatment goal for MD, as it may be related to suicide prevention and decreased depression severity (Horwitz et al., 2017). Strum et al., (2012) observed a reduction in hopelessness after 9 weeks of AE; however, they used a cross-over design with different mental disorders beyond MD (Sturm et al., 2012), without a washout period between the first and second intervention in this cross-over design, so we cannot rule out possible carry-over effects from the first intervention. In addition, the heterogeneity of individuals can contaminate the clinical improvement following the interventions (Magill et al., 2019). In this sense, our preliminary results showed a clinical improvement in individuals with MD without other psychiatric disorders. As the effects of antidepressants on hopelessness are unclear (Hernandez and Overholser, 2021), the effects of AE and AEMC on hopelessness are clinically relevant for individuals with MD.

Impairments (e.g., dysregulation) in affective response are associated with the severity of depressive symptoms (Panaite et al., 2020; Sato et al., 1999). In addition, lower positive and higher affective responses are predictors of depressive symptoms in individuals with MD (Panaite et al., 2020). Although physical activity is associated with moderate improvement in affective responses, few studies have investigated the effects of AE on affective response in individuals with MD (Bourke et al., 2022). Previous studies reported that one session (Mata et al., 2013; Mata et al., 2012) and 4 weeks of AE (Gerber et al., 2018) significantly increased the affective response in individuals with MD (Mata et al., 2013; Mata et al., 2012). Our preliminary data show the long-term effects of AE and AEMC on affective response in individuals with MD. The affective

response was evaluated after every single session of AE and AEMC, which can be a good parameter to control the affective response and mood every week of exercise.

4.2 AE causes volumetric increases in the amygdala, thalamus, and NAcc

We hypothesized that the addition of motor complexity to AE would promote a greater volumetric increase than AE alone, as greater cortical activations have been observed after exercise with high motor complexity than with low motor complexity (Carey et al., 2005; Muir et al., 2009; Niemann et al., 2014; Silva-Batista et al., 2020). We showed that only AE caused a volumetric increase in individuals with MD. A possible explanation for these results may be the different adaptations caused by both interventions (Garcia et al., 2012). For example, in animal models, AE causes robust changes of structural proteins in brain regions related to automatic tasks (e.g., cerebellum), while exercises with motor complexity produce changes in the expression of synaptic proteins in brain regions (e.g., motor cortex and striatum), which underlie part of the motor learning (Garcia et al., 2012). In this sense, we may suggest that AE causes specific structural and morphological changes, as observed in the present study, while AEMC seems to cause synaptic and functional changes due to motor learning (Carey et al., 2005; Garcia et al., 2012), which is associated with changes in the brain network activity, spatial extent, and brain connectivity (Carey et al., 2005; Karim et al., 2017). Thus, future studies should investigate this hypothesis. It is important to highlight that cardiovascular fitness was associated with brain volume changes, as long-term AE (i.e., 6 months), but not long-term toning and stretching exercises increased brain volume in aging individuals (Colcombe et al., 2006). In the present study, both training protocols showed similar exercise doses (e.g., frequency, intensity, and duration), which did not interfere on our results.

Evidence shows that AE directly changes the structure of the brain by improving cellular (e.g., angiogenesis—capillary bed growth) and molecular (e.g., brain-derived neurotrophic factor [BDNF]) mechanisms related to brain volume (El-Sayes et al., 2019). AE is known to increase the levels of BDNF (Mackay et al., 2017). Peripheral BDNF levels are decreased in individuals with MD and it has been suggested as a biomarker for the state of MD (Kishi et al., 2017). The amygdala, thalamus, and NAcc have dysregulation of BDNF in individuals with MD (Yu and Chen, 2011). These subcortical regions also have comprised the brain regions analyzed in the worldwide effort to identify subcortical gray matter alterations associated with MD (Schmaal et al., 2016). A smaller amygdala was associated with the age of onset (≤ 21 years) of MD (Schmaal et al., 2016). Our results are important as AE increased the amygdala volume and it was more effective than the control group. Thus, future studies should investigate if increased amygdala volume may be related to increased BDNF levels following AE in individuals with MD.

Regarding the thalamus, a longitudinal study (follow-up interval of 3 years) showed a reduced gray matter volume in the right thalamus in individuals with MD (Yuksel et al., 2018). The thalamus exhibits both typical macrostructural changes (volume reduction) and cytoarchitecture-related abnormalities (abnormal structural connectivity) in individuals with MD (Drevets et al., 1992; Haber and McFarland, 2001). The thalamus has been viewed as a hub within of the limbic-cortical-striate-pallid-thalamic circuit, which anatomically is related to the prefrontal cortex and amygdala to respond to the relaying and distribution of afferent impulses (Drevets et al., 1992; Haber and McFarland, 2001). Thus, our preliminary results are important as AE was able to increase the thalamus volume in individuals with MD.

The NAcc has been recognized as a crucial brain region for regulating emotional and rewarding stimuli by further integrating signals from other limbic system regions, and it is notably

linked to depression and addiction (Xu et al., 2020). Individuals with MD have negative perceptions along with an incapacity to feel pleasure and the NAcc is a central region for processing reward and pleasure (Nauczyciel et al., 2013). Increases in NAcc neuron activity and dopamine release are observed during the experience of reward (Nauczyciel et al., 2013). NAcc deep brain stimulation may achieve therapeutic effects by enhancing rhythmicity and synchronous inhibition within subcortical structures (e.g., NAcc) in individuals with MD (Nauczyciel et al., 2013). In addition, individuals with treatment-resistance MD who received bilateral deep brain stimulation had clinical improvements (e.g., reduced Hamilton Depression Rating Scale scores) with few side effects (Nauczyciel et al., 2013). Thus, our preliminary results are clinically important for individuals with MD, as AE is a low-cost intervention that is able to increase the left NAcc volume, decrease hopelessness, and increase affective responses. In addition, AE was more effective than the control group in increasing the left NAcc volume.

4.3 Changes in the amygdala volume explain changes in the affective response following AE

Changes in the right amygdala showed a strong trend in explaining improvements in affective responses following AE intervention. These results are important as the right amygdala is linked to the control of affective responses (Disner et al., 2011) and it is one of the strongest predictors of negative affect (Abercrombie et al., 1998). Functionally, the acute moderate exercise showed prolonged changes within the affect and reward neural networks, mainly between the amygdala and the right anterior insula and the increased interaction was also correlated with the positive affect scales (Schmitt et al., 2020). Our preliminary results suggest that increasing the right amygdala volume has an important role in the affective response to AE intervention in individuals with MD.

4.4 Drop-out rates

Our control group showed a drop-out rate of 45.5%, while both training groups showed a drop-out rate of 36.4%. These drop-out rates are similar to those observed in primary care studies with individuals with MD (Akerblad et al., 2006; Cooney et al., 2013; Kutcher et al., 2002). Also, a meta-analysis showed that normally control groups without intervention have more drop-out rates than the intervention groups (Stubbs et al., 2016). Interestingly, the intention-to-treat analysis included in Supplementary Material Table 1, only showed a significant difference in the BHS scores for the AE group, indicating that the drop-out rate influenced our results. Furthermore, the individuals who dropped out during the study had higher scores on the BHS (average of 8.9 points at baseline) compared to those who completed the study (average of 4.8 points at baseline). This can be explained by a meta-analysis that showed that higher depressive symptoms predict more drop-out rates in individuals with MD (Stubbs et al., 2016). Thus, although intention-to-treat analysis is important to identify the intervention potential, it shows that a population that is known for not adhering to interventions could not necessarily be predicted by intention-to-treat analysis (Smith et al., 2021). The reasons for not adhering to studies differ according to individuals' characteristics, which can influence outcomes, cause an unbalance between groups, and to lead to misinterpretation of data (Detry and Lewis, 2014; Smith et al., 2021).

4.4 Adherence to exercise

The adherence to AE and AEMC was similar to studies that investigated the effect of AE in individuals with MD (Cooney et al., 2013). No adverse effect was reported in our intervention. However, specifically in primary care for individuals with MD, the adherence of our sample was

higher than in other studies (Akerblad et al., 2006; Kutcher et al., 2002). In this sense, both of our interventions were motivating even though they differed from each other. On the other hand, the AEMC group is an intervention that requires more professionals and instruments to apply and made progressions of the complex exercises. Thus, our preliminary results indicate that AE is an intervention for clinical and volumetric outcomes with few adverse effects and could be a more accessible intervention with less demand for professionals and materials with a fewer cost to be applied.

4.6 Limitations

The present study has limitations. First, this study had a small sample size, which may have contributed to the lack of significant differences between AECM and control groups. An exploratory sample size estimate suggests that a sample of 9 individuals per group would be needed to obtain a significant interaction effect for the BHS scores. Even though the present study found differences between the AE and C groups for clinical and volumetric outcomes, this is a pilot randomized trial that shows the feasibility of AE for individuals with MD. This pilot randomized trial may be helpful to determine how many subjects would be needed for a future clinical trial to improve clinical and volumetric outcomes with AE. Second, we had low-quality MRI in the final analysis and those individuals may have influenced the volumetric outcomes. However, loss of follow-up and low-quality MRI studies are very common using MRI to evaluate brain volume (Firth et al., 2018). Third, although the AEMC group is older and presented a lower educational level than the other groups, these results did not influence response to exercise as shown in the ANCOVA analysis (Supplementary Material). Finally, it was not possible to observe

the carryover effects of training interventions on the outcomes at follow-up intervals after 24 weeks.

4.7 Conclusion

Our preliminary data show that AE and AEMC can promote clinical improvements (reduction of hopelessness and increase of affective response), but only AE can cause volumetric increases in the left and right amygdala and thalamus and left NAcc in individuals with MD. The changes of the right amygdala showed a strong trend in explaining 72% of the change of affective response following AE. Thus, the preliminary data of this pilot randomized trial indicate that AE, a low-cost intervention, can cause clinical improvement and brain plasticity in individuals with MD.

5 REFERENCES

- Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Larson, C.L., Oakes, T.R., Lindgren, K.A., Holden, J.E., Perlman, S.B., Turski, P.A., Krahn, D.D., Benca, R.M., Davidson, R.J., 1998. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 9, 3301-3307.
- Akerblad, A.C., Bengtsson, F., von Knorring, L., Ekselius, L., 2006. Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol* 21, 117-124.
- Baumann, B., Danos, P., Krell, D., Diekmann, S., Leschinger, A., Stauch, R., Wurthmann, C., Bernstein, H.G., Bogerts, B., 1999. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11, 71-78.
- Beck, A.T., Weissman, A., Lester, D., Trexler, L., 1974. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *Journal of consulting and clinical psychology* 42, 861.
- Black, J.E., Isaacs, K.R., Anderson, B.J., Alcantara, A.A., Greenough, W.T., 1990. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 5568-5572.

- Borg, G., Hassmen, P., Lagerstrom, M., 1987. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 56, 679-685.
- Bourke, M., Patten, R.K., Klamert, L., Klepac, B., Dash, S., Pascoe, M.C., 2022. The acute affective response to physical activity in people with depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 311, 353-363.
- Brown, G.K., Beck, A.T., Steer, R.A., Grisham, J.R., 2000. Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *Journal of consulting and clinical psychology* 68, 371.
- Camardese, G., Di Giuda, D., Di Nicola, M., Cocciolillo, F., Giordano, A., Janiri, L., Guglielmo, R., 2014. Imaging studies on dopamine transporter and depression: a review of literature and suggestions for future research. *Journal of psychiatric research* 51, 7-18.
- Carey, J.R., Bhatt, E., Nagpal, A., 2005. Neuroplasticity promoted by task complexity. *Exerc Sport Sci Rev* 33, 24-31.
- Cesar, K.G., Yassuda, M.S., Porto, F.H.G., Brucki, S.M.D., Nitrini, R., 2019. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 77, 775-781.
- Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Scalf, P.E., Kim, J.S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D.X., Hu, L., Kramer, A.F., 2006. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61, 1166-1170.
- Collaborators, G.B.D.M.D., 2022. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 9, 137-150.
- Cooney, G.M., Dwan, K., Greig, C.A., Lawlor, D.A., Rimer, J., Waugh, F.R., McMurdo, M., Mead, G.E., 2013. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004366.
- Cuijpers, P., van Straten, A., van Oppen, P., Andersson, G., 2008. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 69, 1675-1685; quiz 1839-1641.
- Das, P., Kemp, A.H., Liddell, B.J., Brown, K.J., Olivieri, G., Peduto, A., Gordon, E., Williams, L.M., 2005. Pathways for fear perception: modulation of amygdala activity by thalamo-cortical systems. *Neuroimage* 26, 141-148.
- Detry, M.A., Lewis, R.J., 2014. The intention-to-treat principle: how to assess the true effect of choosing a medical treatment. *JAMA* 312, 85-86.
- Disner, S.G., Beevers, C.G., Haigh, E.A., Beck, A.T., 2011. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 12, 467-477.

Dormann, C.F., Elith, J., Bacher, S., Buchmann, C., Carl, G., Carré, G., Marquéz, J.R.G., Gruber, B., Lafourcade, B., Leitão, P.J.J.E., 2013. Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. *36*, 27-46.

Dratcu, L., da Costa Ribeiro, L., Calil, H.M., 1987. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry* 150, 797-800.

Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T., Raichle, M.E., 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12, 3628-3641.

El-Sayes, J., Harasym, D., Turco, C.V., Locke, M.B., Nelson, A.J., 2019. Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. *Neuroscientist* 25, 65-85.

Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., Ward, P.B., 2018. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* 166, 230-238.

Gallahue, D.L., Ozmun, J.C., Goodway, J.D., 2013. Compreendendo o desenvolvimento motor-: bebês, crianças, adolescentes e adultos. AMGH Editora.

Garcia, P.C., Real, C.C., Ferreira, A.F., Alouche, S.R., Britto, L.R., Pires, R.S., 2012. Different protocols of physical exercise produce different effects on synaptic and structural proteins in motor areas of the rat brain. *Brain Res* 1456, 36-48.

Gerber, M., Minghetti, A., Beck, J., Zahner, L., Donath, L., 2018. Sprint Interval Training and Continuous Aerobic Exercise Training Have Similar Effects on Exercise Motivation and Affective Responses to Exercise in Patients With Major Depressive Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry* 9, 694.

Haber, S., McFarland, N.R., 2001. The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *Neuroscientist* 7, 315-324.

Hardy, C.J., Rejeski, W.J., 1989. Not what, but how one feels: The measurement of affect during exercise. *Journal of Sport and Exercise Psychology* 11, 304-317.

Hayasaka, Y., Purgato, M., Magni, L.R., Ogawa, Y., Takeshima, N., Cipriani, A., Barbui, C., Leucht, S., Furukawa, T.A., 2015. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord* 180, 179-184.

Heller, A.S., Johnstone, T., Shackman, A.J., Light, S.N., Peterson, M.J., Kolden, G.G., Kalin, N.H., Davidson, R.J., 2009. Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 22445-22450.

Hernandez, S.C., Overholser, J.C., 2021. A Systematic Review of Interventions for Hope/Hopelessness in Older Adults. *Clin Gerontol* 44, 97-111.

- Horwitz, A.G., Berona, J., Czyz, E.K., Yeguez, C.E., King, C.A., 2017. Positive and Negative Expectations of Hopelessness as Longitudinal Predictors of Depression, Suicidal Ideation, and Suicidal Behavior in High-Risk Adolescents. *Suicide Life Threat Behav* 47, 168-176.
- Hyde, J.S., Mezulis, A.H., Abramson, L.Y., 2008. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev* 115, 291-313.
- Ito, T., Yokokawa, K., Yahata, N., Isato, A., Suhara, T., Yamada, M., 2017. Neural basis of negativity bias in the perception of ambiguous facial expression. *Sci Rep* 7, 420.
- Karim, H.T., Huppert, T.J., Erickson, K.I., Wollam, M.E., Sparto, P.J., Sejdic, E., VanSwearingen, J.M., 2017. Motor sequence learning-induced neural efficiency in functional brain connectivity. *Behav Brain Res* 319, 87-95.
- King, L.A., Mancini, M., Smulders, K., Harker, G., Lapidus, J.A., Ramsey, K., Carlson-Kuhta, P., Fling, B.W., Nutt, J.G., Peterson, D.S., Horak, F.B., 2020. Cognitively Challenging Agility Boot Camp Program for Freezing of Gait in Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair* 34, 417-427.
- Kishi, T., Yoshimura, R., Ikuta, T., Iwata, N., 2017. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry* 8, 308.
- Kutcher, S., Leblanc, J., Maclaren, C., Hadrava, V., 2002. A randomized trial of a specific adherence enhancement program in sertraline-treated adults with major depressive disorder in a primary care setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26, 591-596.
- Lee, J., Gierc, M., Vila-Rodriguez, F., Puterman, E., Faulkner, G., 2021. Efficacy of exercise combined with standard treatment for depression compared to standard treatment alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 295, 1494-1511.
- Lixandrao, M.E., Ugrinowitsch, C., Laurentino, G., Libardi, C.A., Aihara, A.Y., Cardoso, F.N., Tricoli, V., Roschel, H., 2015. Effects of exercise intensity and occlusion pressure after 12 weeks of resistance training with blood-flow restriction. *Eur J Appl Physiol* 115, 2471-2480.
- Mackay, C.P., Kuys, S.S., Brauer, S.G., 2017. The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plast* 2017, 4716197.
- Magill, N., Knight, R., McCrone, P., Ismail, K., Landau, S., 2019. A scoping review of the problems and solutions associated with contamination in trials of complex interventions in mental health. *BMC Med Res Methodol* 19, 4.

- Magill, R.A., 1998. 1997 C. H. McCloy Research Lecture: Knowledge is more than we can talk about: implicit learning in motor skill acquisition. *Res Q Exerc Sport* 69, 104-110.
- Maj, M., 2012. Bereavement-related depression in the DSM-5 and ICD-11. *World Psychiatry* 11, 1-2.
- Mata, J., Hogan, C.L., Joormann, J., Waugh, C.E., Gotlib, I.H., 2013. Acute exercise attenuates negative affect following repeated sad mood inductions in persons who have recovered from depression. *J Abnorm Psychol* 122, 45-50.
- Mata, J., Thompson, R.J., Jaeggi, S.M., Buschkuhl, M., Jonides, J., Gotlib, I.H., 2012. Walk on the bright side: physical activity and affect in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 121, 297-308.
- Muir, A.L., Jones, L.M., Signal, N.E.J.N.Z.J.o.P., 2009. Is neuroplasticity promoted by task complexity? 37, 136-145.
- Nakagawa, S., Cuthill, I.C., 2007. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc* 82, 591-605.
- Nauczyciel, C., Robic, S., Dondaine, T., Verin, M., Robert, G., Drapier, D., Naudet, F., Millet, B., 2013. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in resistant major depressive disorder. *J Mol Psychiatry* 1, 17.
- Neves, L.M., Silva-Batista, C., Marquesini, R., da Cunha, T.F., Dimateo, E., Nascimento, L., Moreira-Neto, A., de Lima Miliatto, A.C., das Chagas Mendes, S., Saad, F., 2018. Aerobic exercise program with or without motor complexity as an add-on to the pharmacological treatment of depression—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19, 545.
- Niemann, C., Godde, B., Voelcker-Rehage, C., 2014. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Front Aging Neurosci* 6, 170.
- Nugent, A.C., Davis, R.M., Zarate, C.A., Jr., Drevets, W.C., 2013. Reduced thalamic volumes in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 213, 179-185.
- Panaite, V., Rottenberg, J., Bylsma, L.M., 2020. Daily Affective Dynamics Predict Depression Symptom Trajectories Among Adults with Major and Minor Depression. *Affect Sci* 1, 186-198.
- Perley, J., Winget, C., Placci, C., 1971. Hope and discomfort as factors influencing treatment continuance. *Compr Psychiatry* 12, 557-563.
- Reed, J., Ones, D.S.J.P.o.S., Exercise, 2006. The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: A meta-analysis. 7, 477-514.

Sato, T., Hirano, S., Narita, T., Kusunoki, K., Kato, J., Goto, M., Sakado, K., Uehara, T., 1999. Temperament and character inventory dimensions as a predictor of response to antidepressant treatment in major depression. *J Affect Disord* 56, 153-161.

Scherr, J., Wolfarth, B., Christle, J.W., Pressler, A., Wagenpfeil, S., Halle, M., 2013. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 113, 147-155.

Schmaal, L., Veltman, D.J., van Erp, T.G., Samann, P.G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W.J., Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Wittfeld, K., Grabe, H.J., Block, A., Hegenscheid, K., Volzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., Lagopoulos, J., Hatton, S.N., Hickie, I.B., Goya-Maldonado, R., Kramer, B., Gruber, O., Couvy-Duchesne, B., Renteria, M.E., Strike, L.T., Mills, N.T., de Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Wright, M.J., Hall, G.B., MacQueen, G.M., Frey, E.M., Carballo, A., van Velzen, L.S., van Tol, M.J., van der Wee, N.J., Veer, I.M., Walter, H., Schnell, K., Schramm, E., Normann, C., Schoepf, D., Konrad, C., Zurowski, B., Nickson, T., McIntosh, A.M., Papmeyer, M., Whalley, H.C., Sussmann, J.E., Godlewska, B.R., Cowen, P.J., Fischer, F.H., Rose, M., Penninx, B.W., Thompson, P.M., Hibar, D.P., 2016. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 21, 806-812.

Schmitt, A., Upadhyay, N., Martin, J.A., Rojas Vega, S., Struder, H.K., Boecker, H., 2020. Affective Modulation after High-Intensity Exercise Is Associated with Prolonged Amygdalar-Insular Functional Connectivity Increase. *Neural Plast* 2020, 7905387.

Sheehan, D., Janavs, J., Baker, R., Sheehan, K., Knapp, E., Sheehan, M., 2015. Mini international neuropsychiatric interview—version 7.0. 0 DSM-5. 2014.

Silva-Batista, C., Corcos, D.M., Kanegusuku, H., Piemonte, M.E.P., Gobbi, L.T.B., de Lima-Pardini, A.C., de Mello, M.T., Forjaz, C.L.M., Ugrinowitsch, C., 2018. Balance and fear of falling in subjects with Parkinson's disease is improved after exercises with motor complexity. *Gait Posture* 61, 90-97.

Silva-Batista, C., de Lima-Pardini, A.C., Nucci, M.P., Coelho, D.B., Batista, A., Piemonte, M.E.P., Barbosa, E.R., Teixeira, L.A., Corcos, D.M., Amaro, E., Jr., Horak, F.B., Ugrinowitsch, C., 2020. A Randomized, Controlled Trial of Exercise for Parkinsonian Individuals With Freezing of Gait. *Mov Disord* 35, 1607-1617.

Smith, V.A., Coffman, C.J., Hudgens, M.G., 2021. Interpreting the Results of Intention-to-Treat, Per-Protocol, and As-Treated Analyses of Clinical Trials. *JAMA* 326, 433-434.

Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Ward, P.B., Richards, J., Soundy, A., Veronese, N., Solmi, M., Schuch, F.B., 2016. Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *J Affect Disord* 190, 457-466.

Sturm, J., Ploderl, M., Fartacek, C., Kralovec, K., Neunhauserer, D., Niederseer, D., Hitzl, W., Niebauer, J., Schiepek, G., Fartacek, R., 2012. Physical exercise through

mountain hiking in high-risk suicide patients. A randomized crossover trial. *Acta Psychiatr Scand* 126, 467-475.

Tardelli, E., Moreira-Neto, A., Okamoto, E., Rogatto, F., Vergari-Filho, M., Barbosa, E.R., Silva-Batista, C., 2022. Telerehabilitation during social distancing for people with Parkinson's disease: a retrospective study. *Acta Neurol Belg*, 1-11.

Xu, L., Nan, J., Lan, Y., 2020. The Nucleus Accumbens: A Common Target in the Comorbidity of Depression and Addiction. *Front Neural Circuits* 14, 37.

Yu, H., Chen, Z.Y., 2011. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin* 32, 3-11.

Yuksel, D., Engelen, J., Schuster, V., Dietsche, B., Konrad, C., Jansen, A., Dannlowski, U., Kircher, T., Krug, A., 2018. Longitudinal brain volume changes in major depressive disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 125, 1433-1447.

Zhong, M., Wang, X., Xiao, J., Yi, J., Zhu, X., Liao, J., Wang, W., Yao, S., 2011. Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biol Psychol* 88, 233-242.

Table 1. Characteristics of the individuals with Major Depression at baseline, by group. Mean(SD).

	C (n=12)	AE (n=14)	AEMC (n=14)	p value
Characteristics				
Men/Woman	0/12	1/13	1/13	0.64
Age (118ears) [#]	51.7(8.8)	56.8 (11.1)	63.3(7.3)	0.03*
Height (m)	1.6(0.1)	1.6(0.9)	1.5(0.1)	0.16
Weight (kg) [#]	74.5(16.6)	81.0(22.1)	69.9(11.1)	0.33
Educational level (118ears) [#]	9.3(4.2)	10.4(3.3)	6.7(3.9)	0.05*
MoCA (score)	21.2(3.3)	20.0(3.7)	18.7(4.0)	0.23
Depressive episodes (number) [#]	2.7(1.2)	3.1(1.5)	3.0(1.0)	0.71
MADRS (score)	25.4(9.9)	24.7(7.9)	25.6(7.0)	0.95
Equivalent dose (/flu40 mg) [#]	39.9(33.5)	25.0(15.4)	39.8(28.3)	0.22
Clinical outcomes				
	C (n=12)	AE (n=14)	AEMC (n=14)	
BHS (score)	6.8(4.9)	6.7(5.7)	8.1(5.3)	0.92
FS (score)	-	2.4(1.1)	3.0(0.8)	0.16
Volumetric outcomes				
	C (n=9)	AE (n=11)	AEMC (n=14)	
Left amygdala (mm ³)	1560.4(331.5)	1547.9(228.4)	1403.4(162.0)	0.82
Right amygdala (mm ³) [#]	1573.6(424.4)	1608.1(265.6)	1476.7(143.1)	0.77
Left thalamus (mm ³) [#]	6033.9(575.7)	6008.6(878.5)	5612.1(840.3)	0.14
Right thalamus (mm ³)	5911.3(583.4)	5987.3(779.9)	5761.6(805.6)	0.60
Left NAcc (mm ³)	534.4(60.8)	503.6(86.6)	450.3(82.4)	0.09
Right NAcc (mm ³) [#]	523.4(76.7)	525.1(55.7)	469.2(90.2)	0.37

Abbreviations: SD = Side Deviation; C = Control; AE = Aerobic Exercise; AEMC = Aerobic Exercise with Motor Complexity; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BHS = Beck Hopelessness Scale; Felling Scale = FS; NAcc = Nucleus Accumbens.

Note: [#]Kruskal-Wallis test; *($p \leq 0.05$).

Table 2. Mean(SD) of the delta (δ), Effect size (ES), and Confidence Interval (CI) for each clinical and volumetric outcome measure.

Outcomes	C			AE			AEMC			AE vs. C		AEMC vs. C		AE vs. AEMC	
	δ Mean (SD)	ES	CI 95% Low/High	δ Mean (SD)	ES	CI 95% Low/High	δ Mean (SD)	ES	CI 95% Low/High	ES	CI 95% Low/High	ES	CI 95% Low/High	ES	CI 95% Low/High
BHS (%)	-0.30(5.60)	-0.05	-0.39/0.29	-4.20(5.90)	-0.73	-1.31/-0.15	-3.30(7.70)	-0.62	-1.24/-0.00	-0.67	-1.03/-0.31	-0.40	-0.80/0.01	0.15	-0.39/0.70
FS (%)	-	-	-	1.4(1.00)	1.24	0.75/1.73	1.2(0.83)	1.56	1.03/2.10	-	-	-	-	0.25	-0.28/0.79
Left amygdala (%)	- 25.3(356.9)	-0.08	-0.52/0.37	61.0(98.8)	0.27	0.07/0.46	23.1(202.9)	0.14	-0.16/0.45	0.87	0.03/1.72	0.24	-0.42/0.90	0.38	-0.31/1.07
Right amygdala (%)	29.7(336.1)	0.07	-0.32/0.46	91.6(149.6)	0.34	0.08/0.61	- 27.8(186.3)	-0.19	-0.47/0.09	0.41	-0.24/1.07	-0.31	-0.77/0.15	0.80	0.22/1.37
Left thalamus (%)	28.9(457.5)	0.05	-0.33/0.43	290.3(723.5)	0.33	0.06/0.60	64.2(262.2)	0.08	-0.03/0.18	0.36	-0.24/0.96	0.13	-0.27/0.53	0.31	-0.12/0.75
Right thalamus (%)	78.2(409.8)	0.13	-0.20/0.47	200.1(306.6)	0.26	0.09/0.42	56.9(303.2)	0.07	-0.06/0.20	0.40	-0.10/0.89	-0.07	-0.65/0.51	0.47	0.03/0.91
Left NAcc (%)	-7.5(137.5)	-0.12	-0.87/0.63	46.5(61.4)	0.54	0.31/0.77	12.3(53.3)	0.15	-0.07/0.37	0.88	0.28/1.48	0.37	-0.19/0.93	0.56	0.15/0.96
Right NAcc (%)	-2.3(83.5)	-0.03	-0.56/0.50	8.0(145.9)	0.14	-0.53/0.82	-3.8(61.2)	-0.04	-0.29/0.21	0.07	-0.46/0.60	-0.02	-0.52/0.48	0.08	-0.46/0.62

Abbreviations: C = Control; AE = Aerobic Exercise; AEMC = Aerobic Exercise with motor complexity; NAcc = Nucleus Accumbens; Beck Hopelessness Scale; FS = Felling Scale; MRI = Magnetic Resonance Image.

Apêndice

Figures

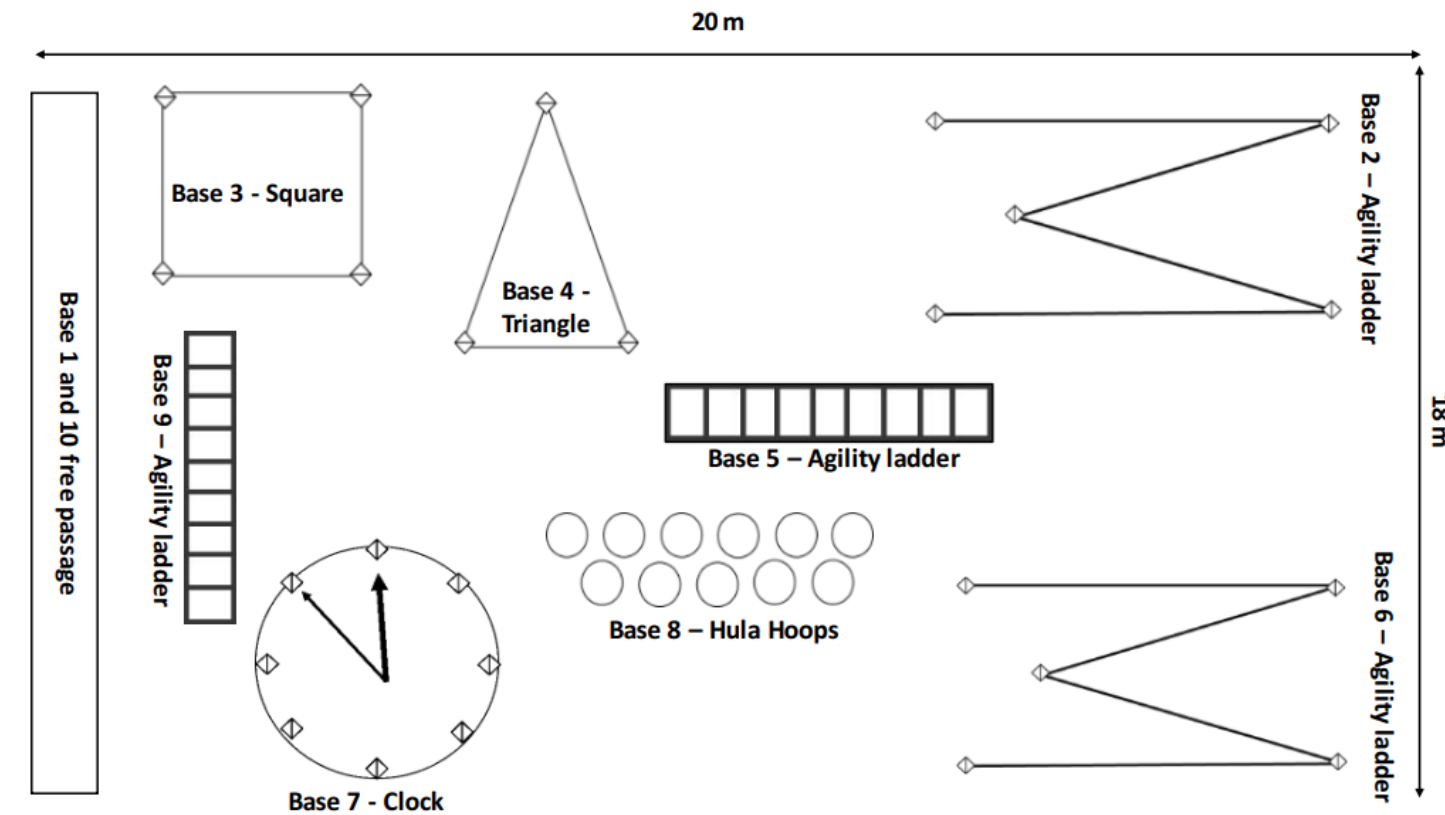


Figure 1. Schematic drawing of the organization of the stages involved in the Aerobic Exercise with motor complexity group circuit inside gym room of Social Service of Commerce – Campo Limpo.

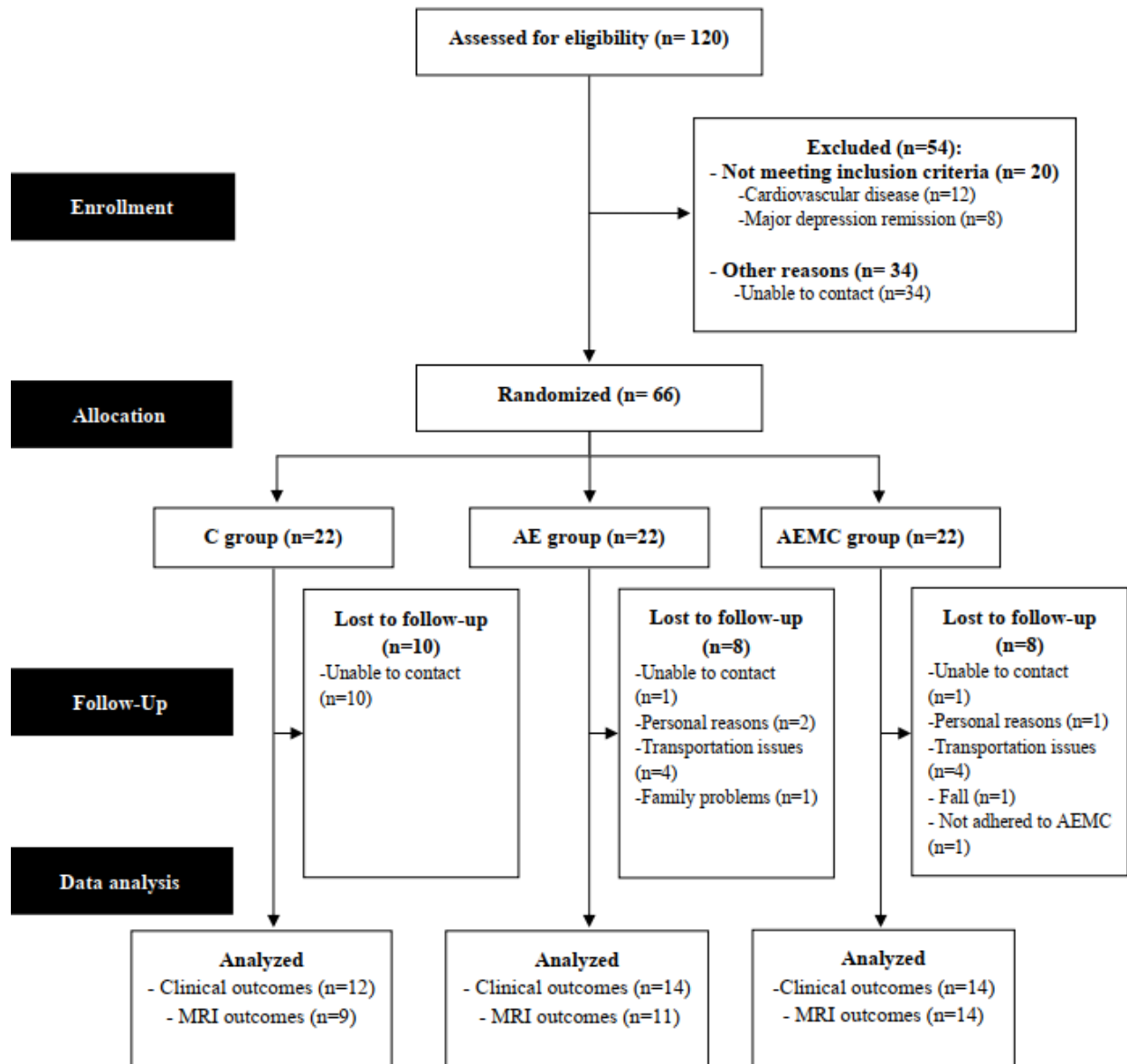


Figure 2. Consort diagram. Abbreviations: C = Control; AE = Aerobic Exercise; AEMC = Aerobic Exercise with motor complexity; MRI = Magnetic Resonance Image; BHS= Beck Hopelessness Scale.

Apêndice

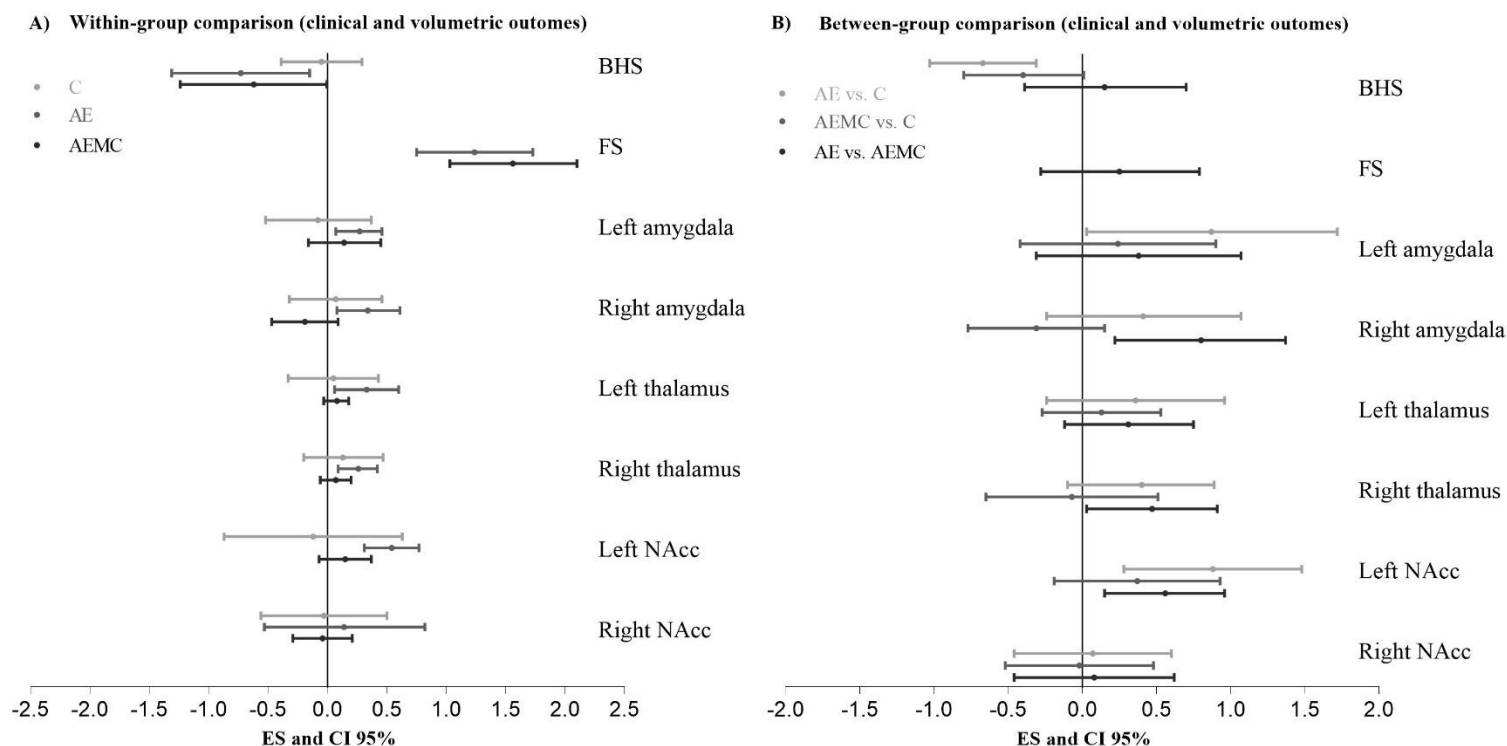


Figure 3. Mean and standard error of the mean over the two-time points (pre and posttest) in the control group ©, aerobic exercise group (AE), and aerobic exercise with motor complexity group (AEMC) for the Beck Hopelessness Scale (A panel), Felling Scale (B panel), left and right amygdala volume (C and D panel), left and right thalamus (E and F panel), left and right Nucleus Accumbens (G and H panel).

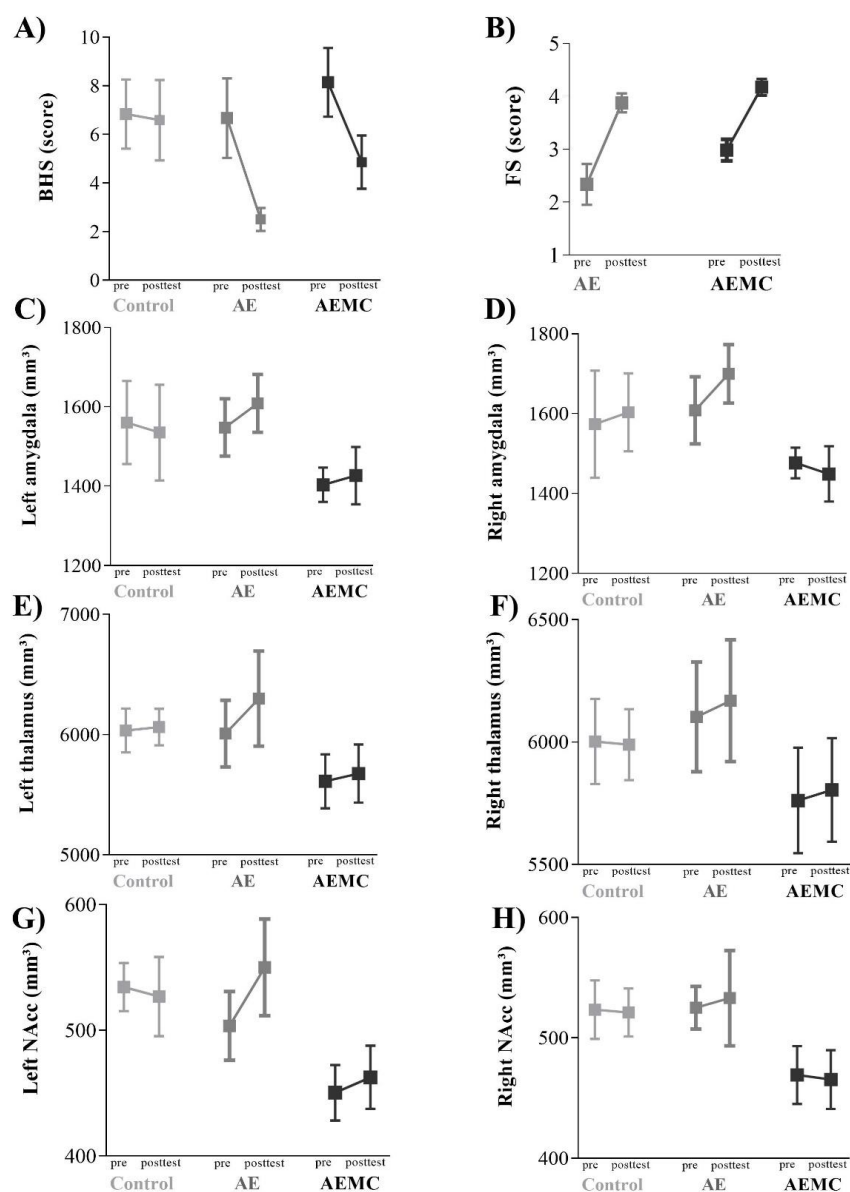


Figure 4. Effect size and confidence interval comparisons within-group (A) and between-group (B) for Beck Hopelessness Scale (BHS), Felling Scale (FS), left and right amygdala volume, left and right thalamus, left and right Nucleus Accumbens (NAcc).



supplementary_mat
erial_v2.docx