

BACHARELADO EM MEDICINA

DANIEL FELIPE VERÇOZA DE OLIVEIRA

MARIA PAULA DE LEMOS FRANCO

**A INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO COMO TERAPIA ADJUVANTE
ASSOCIADA A USO DE INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO
DE SEROTONINA EM PACIENTES DEPRESSIVOS: Uma revisão
integrativa**

JABOATÃO DOS GUARARAPES

2023

DANIEL FELIPE VERÇOZA DE OLIVEIRA

MARIA PAULA DE LEMOS FRANCO

**A INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO COMO TERAPIA ADJUVANTE
ASSOCIADA A USO DE INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO
DE SEROTONINA EM PACIENTES DEPRESSIVOS: Uma revisão
integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para o
cumprimento da disciplina de TCC II,
para obtenção de título em Bacharel
em Medicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Edlene Lima

Jaboatão dos Guararapes

2023

DEDICATÓRIA/AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos avós maternos, Maria da Conceição Siqueira de Lemos e Marcos Souza de Lemos, que ao longo dos anos têm sido fontes inesgotáveis de amor, coragem e dedicação. Vocês são os dois grandes pilares da nossa família, com suas lutas e suas vitórias são um testemunho do poder da resiliência e da força interior. Ao dedicar este trabalho a vocês, quero expressar minha profunda gratidão por tudo que fizeram por mim e por serem meus maiores e mais valiosos alicerces. Agradeço profundamente aos meus amados pais, Mirela Siqueira de Lemos e Daniel Lucena Franco que nunca me deixaram faltar amor e esperança. Também as minhas tias que sempre estiveram intimamente presentes em minha trajetória de vida, Marília Siqueira de Lemos e Mariana Siqueira de Lemos. Ademais, agradeço ao meu namorado Caio Oliveira por ser um grande companheiro em todos os momentos por mais de 8 anos. Conjuntamente, agradeço aos meus verdadeiros colegas de faculdade que irão me acompanhar ao longo da vida, Renata Vasconcelos, Flávia Monteiro, Isis Melcop, Gilberto Vilaça, Ednara Didier e Thayane Cavalcante, bem como digníssimos professores. Não poderia esquecer do meu amigo-irmão que seguiu toda luta e trajetória acadêmica e de vida ao meu lado, virando minha família, compartilhando inclusive esse Trabalho de Conclusão de Curso, Daniel Felipe Verçosa de Oliveira. Por fim, também quero homenagear meus irmãos, João Werllen Franco e Bella Franco, bem como meus primos-irmãos Maria Carolina Lemos e Bernardo Lemos. Que as palavras aqui escritas sejam uma lembrança do quanto vocês são especiais para mim e do quanto a presença de vocês é uma bênção em minha vida. Que o exemplo deste trabalho os inspire a perseguirem seus próprios objetivos com paixão e dedicação.

Com todo o meu amor e gratidão,

Maria Paula de Lemos Franco.

Reservar esse espaço para agradecer a quem das mais variadas formas tornou essa caminhada que estamos, mais leve, parece até pequeno demais, olhar para nossa trajetória acadêmica nos enche de orgulho e perceber o que construímos é como olhar um mosaico formado por diversas peças diferentes entre si, porém extremamente necessárias para formar um todo. É dessa maneira que enxergamos as pessoas que não largaram as nossas mãos até aqui e continuam a ser pilares de nossas vidas.

Eu, Daniel, agradeço primeiramente a Deus por sempre estar do lado desse cara que às vezes dá um trabalhinho singelo nesta Terra, seguido dos meus pais (Mízia e Romildo)

por serem tão fiéis ao amor transmitido para mim desde que me conheço, ou até antes disso, pela força e garra pra lutar e trabalhar, pela perseverança em me oferecer o melhor, eu serei eternamente grato. Não posso deixar de agradecer à “tamari” nas pessoas de Lenilda, Day, Mirela e Rayanne, vocês são essenciais, meninas, obrigado por permanecerem. Meu amigo Gilberto, desde de 2020, eu sei que tenho um amigo muito importante para mim. Gostaria de agradecer muito a mim, só Deus sabe a montanha russa que é uma graduação, e obrigado Daniel por manter esse amontoado de células, funcionando na medida do possível. Por último, mas não menos importante, à minha parceira de TCC, Maria Paula, que é, irmã, parceira de alma e vida, sem você eu simplesmente não sei.

Com Carinho,

Daniel Felipe Verçoza de Oliveira

A INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO COMO TERAPIA ADJUVANTE ASSOCIADA A USO DE INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA EM PACIENTES DEPRESSIVOS: Uma revisão integrativa

Maria Paula de Lemos Franco, Daniel Felipe Verçoza de Oliveira, Edlene Lima Ribeiro.

RESUMO

A depressão é um importante contribuinte para a carga global de doenças, impactando negativamente diversos aspectos da saúde física e mental, muitas vezes relacionada a subdiagnóstico ou estigma ainda muito incipiente acerca da saúde mental. Muito embora haja grande avanço no manejo terapêutico desse transtorno, ainda existe a necessidade de convencimento e adição de estratégias alternativas de terapias ou até combinações terapêuticas, a fim de oferecer a maior adesão e melhor assistência ao paciente depressivo. O arcabouço terapêutico do transtorno depressivo maior abrange variantes diversas como abordagens terapêuticas, farmacoterapia e psicossociais, todavia, é sabido que quando se fala em abordagem medicamentosa, menciona-se, principalmente, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) que desde meados de 1980 revolucionaram o tratamento dos transtornos de humor. Terapias combinadas com tratamento medicamentoso, bem como a prática regular de atividade física favorecem, significativamente, melhores resultados clínicos aos pacientes. O presente estudo, então, pretende analisar por meio de trabalhos já publicados a efetividade da terapia de aumento, mais especificamente o exercício físico, em pacientes depressivos já em uso de inibidores da recaptação de serotonina.

Palavras-chave: Depressão. Exercício físico. ISRS.

THE INFLUENCE OF PHYSICAL EXERCISE AS ADJUVANT THERAPY ASSOCIATED WITH THE USE OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS IN DEPRESSIVE PATIENTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Depression is a significant contributor to the global burden of diseases, negatively impacting various aspects of physical and mental health, often associated with underdiagnosis or a still nascent stigma surrounding mental health. Despite substantial progress in the therapeutic management of this disorder, there remains a need for persuasion and the addition of alternative therapy strategies or even therapeutic combinations to provide greater adherence and better assistance to depressed patients. The therapeutic framework for major depressive disorder encompasses various variants, including therapeutic approaches, pharmacotherapy, and psychosocial interventions. However, it is well known that when it comes to pharmacological approaches, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are primarily mentioned, revolutionizing the treatment of mood disorders since the 1980s.

Combined therapies with medication, as well as regular physical activity, significantly favor better clinical outcomes for patients. This study aims to analyze, through previously published works, the effectiveness of augmentation therapy, specifically physical exercise, in depressed patients already using serotonin reuptake inhibitors.

Keywords: Depression. Physical exercise. SSRI.

INTRODUÇÃO

A depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum no mundo, afetando mais de 350 milhões de pessoas, o que denota a importância de conhecer os motivadores e atenuadores desse problema de saúde global emergente (1)(2).

É importante destacar que a terapia medicamentosa no manejo do transtorno depressivo, exercem papel fundamental na melhora clínica dos pacientes, os ISRS, através da inibição da recaptação de serotonina potencializa a neurotransmissão serotoninérgica o que culmina na atenuação dos sintomas depressivos. (1) (3)

Considerada pela OMS, como doença do século, a depressão se caracteriza obrigatoriamente por humor deprimido ou irritado e perda de interesse ou prazer, sendo outros comensais a fadigabilidade, dificuldade de concentração, ansiedade, entre outros (4). Os inibidores da recaptação de serotonina são o carro chefe do tratamento da depressão atualmente, todavia, juntamente com a terapia medicamentosa, existem correlações que revelam sucesso terapêutico relacionado a adjuvantes como exercício físico e/ou terapia cognitivo comportamental, focados, principalmente na estimulação da neurogênese, essa que é diminuída pela depressão e modulada pelo exercício, sendo definida principalmente no giro dentado do hipocampo, bem como na zona subventricular. Além disso, hipotálamo, amígdala, tubérculo olfativo e córtex piriforme são relatados com evidências de neurogênese adulta.(5)(4)(2)(6).

Nos últimos anos a eficácia do exercício físico como modalidade terapêutica atenuadora dos sintomas depressivos, tem ganhado atenção considerável. Maiores pesquisas sobre depressão revelaram que essa é causada por uma série de fatores biopsicossociais e de estilo de vida, sendo, esses, mediadores do desenvolvimento, progressão e tratamento desta condição, tais fatores incluem principalmente a dieta, sono e exercício (7) (8)(9) (3). Quando se trata do exercício físico, um dos obstáculos para ser enfrentado está relacionado, principalmente nos pacientes com depressão, à aceitabilidade desses indivíduos, embora haja, atualmente, comprovações concretas da eficácia da terapia combinada (6)

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre a influência da atividade física como terapia adjuvante associada a tratamento medicamentoso com inibidores da recaptação de serotonina em pacientes depressivos.

Para coleta de dados, foram utilizados artigos disponíveis na plataforma PubMed (National Library of Medicine (NLM)), bem como produções científicas com dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo a primeira base de dados com inclusão dos indexadores “depression AND exercises AND ssri”. Foram selecionados artigos escritos em inglês, português ou espanhol e utilizados como critério de inclusão todos os artigos indexados nos últimos 10 anos, possuindo correlação temática entre o texto completo e o título do trabalho e artigos disponibilizados.

Os descritores considerados foram: Depressão, exercício físico. ISRS. Adotou-se como critério de exclusão os artigos que não fossem originais, não estivessem disponíveis na íntegra, em língua que não inglês e português, sendo excluídos artigos de síntese de evidência, guia de prática clínicas, artigos duplicados e os que não apresentassem correlação com o tema em questão.

RESULTADOS

A sistematização dos materiais analisados tende a resultar na compreensão neurobiológica e patológica do benefício dos exercícios físicos associados aos ISRS para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM), bem como quais tipos de exercícios físicos estão associados à relação em questão, além da compreensão sobre qual tipo e intensidade de exercício está associado à adjutória da performance das medicações, de maneira que haja consolidação do conhecimento desse potencial com a fisiopatologia da doença.

Como indivíduos têm tendência a apresentar baixos níveis de atividade física, a revisão pretende compreender a influência do exercício físico geral no tratamento e melhora do TDM como terapia coadjuvante, por meio de uma revisão da literatura dos últimos 5 anos, priorizando estudos realizados com humanos

Como observado nos artigos incluídos, levando em conta cada desenho do estudo, denota-se a importância do caráter multiterapêutico quando se trata da abordagem do paciente com depressão, notadamente é perceptível a melhoria na qualidade de vida do paciente que, além de aderir ao tratamento medicamentoso com inibidores da recaptação de serotonina, realiza exercícios físicos.

A associação da atividade física com o tratamento medicamentoso do TDM relaciona-se com taxas de recaídas mais baixas em indivíduos em remissão. (primeiro resultado), os resultados dessa revisão reafirmam a atividade física como uma recomendação necessária - que deve ser reforçada nas consultas, de forma corriqueira - para desfechos mais positivos em menor espaço de tempo, diminuição na taxa de recaídas de episódios depressivos em pacientes com essa doença, que já fazem uso de terapia medicamentosa. Essa perspectiva que superabunda o que o paciente apresenta diante as 4 paredes do consultório versa sob a ótica de análise do indivíduo como um ser biopsicossocial capaz de gerir suas potencialidades.

Autor/ano	Desenho do estudo	Resultados
BABYAK, Michael; BLUMENTHAL, James A.; HERMAN, Steve; <i>et al</i> 2020 (3)	Ensaio clínico	Após 4 meses, os pacientes dos três grupos apresentaram melhora significativa; a proporção de participantes remetidos (ou seja, aqueles que já não preenchiam os critérios de diagnóstico para TDM e tinham uma pontuação HRSD <8) foi comparável nas três condições de tratamento . Após 10 meses, no entanto, os indivíduos em remissão no grupo de exercício tiveram taxas de recaída significativamente mais baixas ($p = 0,01$) do que os indivíduos no grupo de medicação. Praticar exercícios por conta própria durante o período de acompanhamento foi associado a uma probabilidade reduzida de diagnóstico de depressão no final desse período (odds ratio = 0,49, $p = 0,0009$).

BLUMENTHAL, James A.; BABYAK, Michael A.; DORAISWAMY, P Murali; <i>et al.</i> 2017 (5)	Ensaio clínico randomizado	Após 4 meses de tratamento, 41% dos participantes alcançaram a remissão, definida como não atender mais aos critérios para transtorno depressivo maior (TDM) e uma pontuação HAM-D <8. Os pacientes que receberam tratamentos activos tenderam a ter taxas de remissão mais elevadas do que os controlos com placebo: exercício supervisionado = 45%; exercício domiciliar = 40%; medicação = 47%; placebo = 31% (p = 0,057). Todos os grupos de tratamento tiveram pontuações mais baixas na HAM-D após o tratamento; as pontuações para os grupos de tratamento ativo não foram significativamente diferentes das do grupo placebo (p = 0,23).
DANIELSSON, Louise; NORAS, Anna Maria; WAERN, Margda; <i>et al.</i> 2013	Revisão sistemática	Encontramos evidências de baixa qualidade de que o exercício como complemento ao tratamento

(12)		usual tem um efeito pequeno - os escores de depressão foram em média 0,44 de desvio padrão mais baixos - em comparação ao tratamento usual.
HALE, Matthew W.; RAISON, Charles L.; LOWRY, Christopher A. 2013 (9)	Revisão sistemática	São necessários mais estudos sobre a função termorreguladora no TDM e a resposta às terapias antidepressivas. A hipótese delineada aqui fornece uma estrutura hipotética de como as terapias que afetam a sinalização termoaférente, como os medicamentos antidepressivos atualmente usados, o aquecimento infravermelho de todo o corpo ou o exercício crônico, podem ter efeitos terapêuticos. São necessários mais ensaios clínicos envolvendo terapias que visem diretamente as vias de sinalização termoaférentes.
MATHER, Anne S.; RODRIGUEZ, Cesar; GUTHRIE, Moyra F.; <i>et al</i> 2014	Ensaio clínico	Às 10 semanas, uma proporção significativamente maior do grupo de exercício (55%

(13)		versus 33%) apresentou um declínio superior a 30% na depressão de acordo com o HRSD (OR=2,51, P=0,05, IC 95% 1,00-6,38).
TRIVEDI, Madhukar H.; GREER, Tracy L.; CHURCH, Timothy S. 2015 (16)	Ensaio clínico randomizado	Houve melhorias significativas ao longo do tempo para ambos os grupos combinados ($F_{1,121} = 39,9$, $P < 0,0001$), sem efeito diferencial de grupo (efeito de grupo: $F_{1,134} = 3,2$, $P = 0,07$; efeito grupo por tempo : $F_{1,119} = 3,8$, $P = 0,06$). As taxas de remissão ajustadas na semana 12 foram de 28,3% versus 15,5% para os grupos de 16-KKW e 4-KKW, respectivamente, levando a um número necessário para tratar (NNT) de 7,8 para 16 KKW versus 4 KKW. Os homens, independentemente do histórico familiar de doença mental, e as mulheres sem histórico familiar de doença mental tiveram taxas de remissão mais altas na semana 12 com doses mais altas (mulheres, 39,0%; homens, 85,4%) do que com

Tabela 1. Resumo dos principais achados dos artigos incluídos

DISCUSSÃO

O Transtorno Depressivo Maior é um dos mais prevalentes e incapacitantes entre os transtornos mentais. Apesar disso, sua classificação ainda é baseada em sinais e sintomas, uma vez que suas causas e fisiopatologia ainda não foram totalmente esclarecidas

A fisiopatologia do transtorno depressivo maior também está associada com estrutura e função cerebrais alteradas. Verifica-se alterações do metabolismo e de fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal (área na qual se relaciona com a atenção, psicomotricidade, capacidade executiva e tomada de decisão), hiperatividade da região subgenua prefrontal cortical (que gera pensamentos tristes) e aumento do metabolismo de glicose em diversas regiões límbicas com ênfase da amígdala (aprendizado emocional). Além disso, alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (hipersecção de cortisol) estão relacionadas com o transtorno depressivo (1).

A diminuição da transmissão de dopamina tem sido associada à depressão em estudos genéticos, neuroquímicos, de neuroimagem, post-mortem e em animais. Esses estudos sustentam a hipótese de que alguns pacientes apresentam um subtipo de depressão sensível à dopamina e resistente ao tratamento com antidepressivos que atuam inicialmente nas vias da serotonina e da norepinefrina (10)(11). Numerosos estudos implicam mudanças no GABA e glutamato na fisiopatologia da depressão, com reduções anormais nas concentrações de glutamato/glutamina e GABA que foram encontradas no córtex pré-frontal de pacientes deprimidos não medicados. Também há, no transtorno depressivo maior, alterações anatômicas do sistema nervoso central que geralmente são modestas, que incluem diminuição do volume das estruturas da substância cinzenta. Por exemplo, o hipocampo é menor em pacientes deprimidos e parece que esse volume reduzido precede o início da depressão em pelo menos alguns pacientes. Além disso, a depressão está associada a déficits microestruturais nos tratos da substância branca.

A depressão envolve o funcionamento anormal de vários neurotransmissores, incluindo serotonina, norepinefrina, dopamina, ácido gama-aminobutírico e glutamato, possuindo como principais modelos teóricos os postulados da diminuição da neurotransmissão de monoaminas, particularmente serotonina e norepinefrina como

uma das principais causas de TDM. O papel do sistema serotoninérgico foi repetidamente demonstrado em um modelo experimental que esgota rapidamente o triptofano, o aminoácido precursor necessário para a síntese central de serotonina(11).

O número, densidade e tamanho dos neurônios e células gliais em pacientes com depressão maior são anormais, sendo associada à atividade alterada em várias áreas cerebrais, incluindo aquelas que podem estar envolvidas na regulação emocional e no processamento de recompensas. A depressão maior unipolar também está associada a concentrações séricas médias mais altas de marcadores inflamatórios periféricos, incluindo as citocinas fator de necrose tumoral e interleucina-6 e a proteína C-reativa reagente de fase aguda.

Para a compreensão dos benefícios do exercício físico associado a ISRS para o tratamento de TDP, faz-se imprescindível o estudo da patogênese do transtorno, que por sua vez surge em um indivíduo como resultado da combinação de predisposição genética com fatores ambientais. Um estudo clássico realizado por Caspi e colaboradores reforçou a plausibilidade desse modelo na depressão. Os autores identificaram que indivíduos submetidos a múltiplos eventos estressores apresentavam maior probabilidade de desenvolver depressão se fossem portadores do alelo S em um polimorfismo do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR), quando comparados aos homozigotos para o alelo L. Esse achado foi confirmado em uma metanálise recente. É provável que o peso de cada um desses componentes seja diferente de indivíduo para indivíduo. Em alguns casos, os fatores genéticos são mais determinantes, enquanto em outros, o transtorno deve-se principalmente a fatores ambientais. Ainda assim, uma metanálise de estudos familiares estimou que, em média, a herdabilidade do TDM está em torno de 37%, e um familiar de um portador de TDM tem razão de chance (RC) para desenvolver o transtorno de 2,84 em relação à população geral (8)(9)(11). Os polimorfismos relacionados à expressão do gene transportador de serotonina (5-HTTLPR, localizado no cromossomo 17) foram associados à remissão da depressão em pacientes tratados com inibidores seletivos da recaptação da serotonina, o que acorda fortemente com a importância da atividade física para condução de pacientes depressivos.

Devido à acessibilidade limitada e eficácia dos tratamentos atuais, da população com Transtorno depressivo maior (TDM), há uma clara necessidade de estratégias de tratamento alternativas e de aumento. O exercício é uma dessas opções alternativas de tratamento. Pesquisas indicam o exercício físico como ferramenta eficaz tanto como uma terapia autônoma quanto como uma terapia de aumento no manejo da depressão. Como resultado, o exercício agora está incluído nas recomendações de tratamento da American Psychiatric Association. (8) (5).

Durante exercícios aeróbicos ou de alta intensidade ocorre a liberação de monoaminas, como serotonina, dopamina e noradrenalina. O processo da biossíntese de serotonina pode ocorrer pelo aumento de seu precursor triptofano no cérebro, influenciado pelo exercício (12). verificaram níveis sanguíneos elevados de prolactina durante o exercício aeróbio, refletindo um aumento central de serotonina. A serotonina pode atenuar a formação de memórias relacionadas ao medo e diminuir as respostas a eventos ameaçadores através de projeções serotoninérgicas que partem do núcleo da rafe para o hipocampo (1).

O exercício também pode estar relacionado com a síntese de dopamina devido a um aumento nos níveis de cálcio no cérebro, através do estímulo de um sistema enzimático conhecido como cálcio-calmodulina. A dopamina está relacionada com o desempenho motor, a motivação locomotora e a modulação emocional (1)(8) . O treinamento de força também pode ser utilizado para aumentar a capacidade funcional, reduzindo a dependência na prática das atividades diárias pela sensação de queda, fragilidade, perda de massa óssea e ainda o risco de doenças crônicas. Para esse tipo de treino, o ACSM 50 preconiza de duas a três séries de exercícios, com frequência de duas vezes por semana, mas preferencialmente de três. Seguin & Nelson periodizam o volume do treino com duas a três séries para quatro exercícios, uma a duas séries para quatro a oito exercícios e uma série para oito exercícios ou mais (1).

Nas análises, foi visto que atividade específicas estão mais relacionadas ao benefício para o tratamento do TDP do que outra, principalmente para que ocorra melhor performance dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina, sendo as atividades longas e menos intensas são preferíveis, por interromperem, com maior eficiência, pensamentos depressivos. Tendo em vista que a maioria dos pacientes

depressivos é sedentária, preconiza-se a frequência de duas a quatro vezes por semana. É necessária a realização de reavaliações funcionais no período entre 10 e 12 semanas de treino, para adequar a intensidade do exercício às melhorias do condicionamento físico. Entretanto, a maioria dos artigos conclui que o total de tempo gasto com exercício, relacionado diretamente com a aderência, é a variável mais importante para conferir os resultados da prática de exercícios (10)(12)(13).

A compreensão dos tipos de exercícios mais adequado concretiza-se ao observar que os efeitos do exercício aeróbico na remissão do TDM parecem ser semelhantes aos da sertralina após 4 meses de tratamento; o exercício durante o período de acompanhamento parece estender os benefícios de curto prazo do exercício e pode aumentar os benefícios do uso de antidepressivos (1)(3)(13).

A compreensão da neurobiologia envolvendo o TDM é de extrema importância para compreensão dos efeitos dos exercícios físicos e dos ISRS sobre tal patologia. Logo, entende-se que a depressão unipolar está associada com estrutura e funções cerebrais alteradas e consequentemente a neurogênese estimulada tanto pela terapia medicamentosa como pelo exercício físico produzem um efeito benéfico no indivíduos que sofrem com a depressão (1)(7).

CONCLUSÕES

Em síntese, compreender a neurobiologia do TDM é crucial para explorar os efeitos terapêuticos do exercício físico, evidenciando a influência positiva na estrutura e função cerebrais. A interconexão entre aspectos genéticos, ambientais e comportamentais destaca a complexidade dessa condição, enquanto o papel do exercício emerge como uma ferramenta valiosa no arsenal terapêutico para o tratamento do TDM.

Considerando a limitada eficácia dos tratamentos convencionais, o exercício físico surge como uma coadjuvante essencial no tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior. Infere-se que o exercício não apenas afeta a liberação de neurotransmissores, como serotonina e dopamina, mas também está associado à síntese dessas substâncias, proporcionando benefícios terapêuticos, quando associados aos ISRS. A relação entre o exercício e a regulação do humor é respaldada pela influência positiva nas áreas cerebrais envolvidas na regulação emocional e no processamento de recompensas.

A inclusão do exercício nas recomendações de tratamento da American Psychiatric Association se destaca pela sua importância no manejo do TDM. Foi, também, depreendido que apesar de possuir diversos tipos de exercícios associados à potencialização da terapia medicamentosa, especialmente os aeróbicos de intensidade moderada, mostraram-se benéficos, contribuindo para a remissão dos sintomas depressivos e potencializando os efeitos dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

No contexto do tratamento medicamentoso para Transtorno Depressivo Maior (TDM) utilizando Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), a psicoeducação desempenha um papel crucial na promoção de uma abordagem integrada e eficaz. A compreensão dos pacientes sobre a natureza do tratamento, seus efeitos colaterais potenciais e a importância da adesão são elementos essenciais para otimizar os resultados terapêuticos.

Os resultados desta revisão consolidam a recomendação da atividade física como parte integral do tratamento do TDM, enfatizando a importância de reforçar essa abordagem nas consultas de rotina. Além de contribuir para desfechos mais positivos em um curto espaço de tempo, a prática regular de exercícios físicos está associada a uma diminuição significativa na taxa de recaídas de episódios depressivos em pacientes que já fazem uso de terapia medicamentosa, como descrito anteriormente neste trabalho.

Espera-se que, por meio da psicoeducação, os pacientes possam não apenas gerenciar sua condição de maneira mais eficaz, mas também cultivar uma compreensão mais profunda de sua saúde mental, capacitando-os a participar ativamente de seu próprio processo de cura.

LIMITAÇÕES E DIFICULDADES

Foi possível notar diferenças nos métodos de pesquisa, como a variedade de tipos de atividade física, frequência e intensidade, que pode dificultar a comparação entre estudos. Isso pode levar a uma falta de consistência nos resultados e na dificuldade de extrair conclusões robustas. Alguns estudos, ademais, podem não abordar adequadamente os potenciais efeitos colaterais dos ISRS que podem influenciar a capacidade dos indivíduos para se envolverem em atividades físicas.

Outrossim, houve grande quantidade de achados eventuais sobre a relação da exposição à luz solar com liberação de serotoninas com os ISRS reduzindo significativamente o humor deprimido.

REFERÊNCIAS

1. MICHELI L, CECCARELLI M, D'ANDREA G, et al. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*. 2018;143:181–193.
2. TRIVEDI MH, GREER TL, GRANNEMANN BD, CHURCH TS, GALPER DI, SUNDERAJAN P, et al. TREAD: Treatment with Exercise Augmentation for Depression: study rationale and design. *Clin Trials*. 2016;3(3):291-305. doi: 10.1191/1740774506cn151oa. PMID: 16895046.
3. BABYAK M, BLUMENTHAL JA, HERMAN S, et al. Exercise Treatment for Major Depression: Maintenance of Therapeutic Benefit at 10 Months. *Psychosomatic Medicine*. 2020;62(5):633–638.
4. TANG J, LIANG X, DOU X, et al. Exercise rather than fluoxetine promotes oligodendrocyte differentiation and myelination in the hippocampus in a male mouse model of depression. *Translational Psychiatry*. 2021;11(1).
5. BLUMENTHAL JA, BABYAK MA, DORAISWAMY PM, et al. Exercise and Pharmacotherapy in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychosomatic Medicine*. 2017;69(7):587–596.
6. MARTINY K, REFSGAARD E, LUND V, et al. A 9-Week Randomized Trial Comparing a Chronotherapeutic Intervention (Wake and Light Therapy) to Exercise in Major Depressive Disorder Patients Treated With Duloxetine. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(09):1234–1242.
7. LOPRESTI AL, HOOD SD, DRUMMOND PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. *Journal of Affective Disorders*. 2013;148(1):12–27.

8. SALEHI I, HOSSEINI SM, HAGHIGHI M, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;76:1–8.
9. HALE MW, RAISON CL, LOWRY CA. Integrative physiology of depression and antidepressant drug action: Implications for serotonergic mechanisms of action and novel therapeutic strategies for treatment of depression. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013;137(1):108–118.
10. BROOCKS A, AHRENDT U, SOMMER M. Körperliches Training in der Behandlung depressiver Erkrankungen. *Psychiatrische Praxis*. 2007;34(S 3):300–304.
11. DALGALARRONDO P. *Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais*. [s.l.]: Artmed Editora; 2018.
12. DANIELSSON L, NORAS AM, WAERN M, et al. Exercise in the treatment of major depression: a systematic review grading the quality of evidence. *Physiotherapy Theory Pract*. 2013;29(8):573–585.
13. MATHER AS, RODRIGUEZ C, GUTHRIE MF, et al. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*. 2014;180(5):411–415.
14. NARDI AE, SILVA AG, QUEVEDO J. *Tratado de psiquiatria da associação brasileira de psiquiatria*. Artmed: Grupo A; 2021. E-book. ISBN 9786558820345. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br>. Acesso em: 25/02/2023.
15. STAHL SM. *Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. Guanabara Koogan: Grupo GEN; 2014. E-book. ISBN 978-85-277-2629-0. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br>. Acesso em: 09/03/2023.

16. TRIVEDI MH, GREER TL, CHURCH TS, CARMODY TJ, GRANNEMANN BD, GALPER DI, et al. Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: a randomized, parallel dose comparison. J Clin Psychiatry. 2015 May;72(5):677-84. doi: 10.4088/JCP.10m06743. PMID: 21658349; PMCID: PMC990087