

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**



Dissertação

**Efeitos do exercício físico em marcadores inflamatórios,
neurotróficos, imunológicos e em neurotransmissores em pessoas
com depressão: uma revisão sistemática e metanálise**

Larissa Leal da Cunha

PELOTAS, 2022

LARISSA LEAL DA CUNHA

**Efeitos do exercício físico em marcadores inflamatórios,
neurotróficos, imunológicos e em neurotransmissores em pessoas
com depressão: uma revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Educação Física - linha de Exercício Físico para Promoção da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Airton José Rombaldi

Coorientador: Prof. Dr. Natan Feter

Pelotas, 2022

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

C972e Cunha, Larissa Leal da

Efeitos do exercício físico em marcadores inflamatórios, neurotróficos, imunológicos e em neurotransmissores em pessoas com depressão : uma revisão sistemática e metanálise / Larissa Leal da Cunha ; Airton José Rombaldi, orientador ; Natan Feter, coorientador. — Pelotas, 2022.

143 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Escola Superior de Educação Física, Universidade Federal de Pelotas, 2022.

1. Exercício físico. 2. Biomarcadores. 3. Depressão. I. Rombaldi, Airton José, orient. II. Feter, Natan, coorient. III. Título.

CDD : 796

Agradecimentos

A Deus, por me acompanhar em cada passo, cada momento e me dar força nos momentos de cansaço e dificuldade.

A minha família, que sempre esteve presente, me dando apoio e compreensão nos momentos de ausência e dificuldade.

Ao meu orientador, pelo apoio, conhecimento, paciência, compreensão e segurança transmitidos durante o Mestrado, principalmente durante período difícil em que atravessamos, de pandemia.

Ao meu coorientador, fundamental para que este trabalho tenha sido executado. Obrigada pela confiança, ensinamentos, por passar tranquilidade e acreditar que “sempre vai dar certo”.

Ao coautor deste trabalho, colegas de Mestrado e ao Grupo de Estudos em Neurociência, Atividade Física e Exercício (ESEF-UFPEl) por toda contribuição e apoio para o desenvolvimento das atividades acadêmicas e do presente trabalho.

À professora Francieli Moro Stefanello por auxiliar na conversão das unidades de medidas dos biomarcadores.

A todos os citados, obrigada pelo apoio acadêmico, pessoal e emocional.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Airton José Rombaldi (orientador)

Profa. Dra. Roselia Spanevello (banca)

Profa. Dra. Stephanie Santana Pinto (banca)

Profa. Dra. Lucielli Savegnago (banca)

Prof. Dr. Marcelo Cozzensa da Silva (suplente)

Resumo

DA CUNHA, Larissa Leal. **Efeitos do exercício físico em marcadores inflamatórios, neurotróficos, imunológicos e em neurotransmissores em pessoas com depressão: uma revisão sistemática e metanálise**. 2022. Orientador: Airton José Rombaldi. 143f. Dissertação (Mestrado em Educação Física). Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Escola Superior de Educação Física, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2022.

A depressão é uma das doenças mais incapacitantes do mundo e estima-se que o custo mundial associado aos dias perdidos de trabalho, devido à depressão e ansiedade, seja de 2,3 trilhões de dólares até o ano de 2030. Embora seja considerado tratamento padrão para a depressão, a psicoterapia e a medicação não auxiliam na melhora da capacidade física-funcional destes indivíduos. Por outro lado, o exercício físico proporciona diversos benefícios físicos e emocionais, reduzindo o aparecimento de comorbidades, exercendo efeitos antidepressivos e melhorando a qualidade de vida desta população. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática e metanálise para identificar se os efeitos crônicos do exercício físico foram capazes de modificar biomarcadores sanguíneos em adultos com depressão, e se estas modificações estavam relacionadas com alterações nos sintomas depressivos. Foram realizadas buscas, entre agosto de 2021 e fevereiro de 2022, em seis diferentes bases de dados (*PubMed, PsycINFO, Cochrane Library, SportDiscus, Embase, Scopus, e Web of Science*). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados em inglês, português ou espanhol, sem restrição quanto ao ano de publicação. Além disso, os estudos deveriam conter amostras de sujeitos diagnosticados com depressão unipolar, que utilizassem um modelo de exercício físico crônico e que tivessem medidas de marcadores sanguíneos coletados pré e pós-intervenção. Foram excluídos estudos com crianças e adolescentes e em modelos animais, pessoas diagnosticadas com outra doença psiquiátrica (além da depressão). Foram encontrados 3.865 estudos, restando 2.507 após a remoção das duplicatas. Destes, 2.459 títulos e resumos foram excluídos, restando 48 textos completos para leitura. Foram selecionados então, 12 estudos para compor esta revisão, sendo incluídos 9 na metanálise. Após as análises estatísticas, pode-se verificar que o exercício físico foi capaz de reduzir sintomas depressivos e que esta redução esteve associada ao aumento nos níveis circulantes de alguns biomarcadores, como BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), Quinurenina e IL-6 (Interleucina-6). Estas alterações foram visualizadas ao comparar os grupos que realizaram exercício físico aeróbio com aqueles que permaneceram em um grupo controle, realizando alguma outra atividade ou apenas sendo controle passivo. Pode-se concluir que, mesmo que haja diferenças nas composições das amostras e entre as atividades desenvolvidas nos grupos controle, o exercício aeróbio foi capaz de alterar níveis circulantes de neurotrofinas e de marcador inflamatório e que o aumento nestes níveis esteve relacionado a redução dos sintomas depressivos.

Palavras-chave: Exercício físico. Biomarcadores. Depressão.

Abstract

DA CUNHA, Larissa Leal. 2022. **Effects of physical exercise on inflammatory, neurotrophic, immunological markers and neurotransmitters in people with depression: a systematic review and meta-analysis.** Advisor: Airton José Rombaldi. 143f. Dissertation (Master's degree) – Post-Graduation Program in Physical Education. Federal University of Pelotas, Pelotas.

Depression is one of the most disabling illnesses in the world and the worldwide burden associated with lost work days due to depression and anxiety are estimated to be 2.3 trillion dollars by the year 2030. The standard treatment for depression, psychotherapy, and medication do not help to improve the physical-functional capacity of these individuals. On the other hand, physical exercise provides several physical and emotional benefits, reducing the appearance of comorbidities, exerting antidepressant effects, and improving the quality of life of this population. The present review aimed to identify whether chronic physical exercise effects were sufficient to modify blood biomarkers in adults with depression and if these changes were related to changes in depressive symptoms. Searches were performed between August 2021 and February 2022 in six different databases (PubMed, PsycINFO, Cochrane Library, SportDiscus, Embase, Scopus, and Web of Science). The present study included randomized clinical trials (RCT) published in English, Portuguese, or Spanish, with no restriction on the year of publication. In addition, subjects should have a diagnosis of unipolar depression, and the RCTs should use a model of chronic physical exercise and present measurements of blood markers collected before and after the intervention. Studies with children and adolescents, animal models, and people diagnosed with another psychiatric disorder (in addition to depression) were excluded. A 3,865 studies were found, leaving 2,507 after removing the duplicates. Of these, 2,459 titles and abstracts were removed, leaving 48 full texts for reading. Twelve studies were selected to compose this review, 9 being included in the meta-analysis. After statistical analysis, physical exercise reduced depressive symptoms, and the reduction was associated with an increase in the circulating levels of some biomarkers, such as BDNF and kynurenine. These changes were observed when comparing groups that performed aerobic physical exercises with those that remained in a control group, performing some other activity or just being a passive control. It can be concluded that, despite the differences in the samples and the activities performed in the control groups, aerobic exercise changed circulating levels of neurotrophins and that the increase in these levels was related to the reduction of depressive symptoms.

Keywords: Exercise. Biomarkers. Depression.

Lista de figuras

Figura 1 Fluxograma da primeira coleta de dados (Agosto/2021).....	66
Figura 2 Fluxograma da atualização das buscas (Fevereiro/2022).....	67

Lista de abreviaturas e siglas

3HK	3-hydroxykynurenine (3-hidroxiquinurenina)
5-HT	5-hydroxytryptamine/serotonina (5-hidroxitriptamina/serotonina)
BBB	Blood-brain barrier (Barreira Hematoencefálica)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro)
CRP	C-reactive protein
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FITT-VP	Frequency, Intensity, Time, Type, Total Volume and Progression (Frequência, Intensidade, Tempo, Tipo, Volume Total e Progressão)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1 (Fator de Crescimento Semelhante á Insulina Tipo 1)
IL	Interleukin (Interleucina)
Kyn	kynurenine (Quinurenina)
Kyna	Kynurenic acid (Ácido Quinurênico)
LCR	Líquido céfalo-raquidiano ou líquor ou fluído cérebro espinhal
MDD	Major Depressive Disorder (Transtorno Depressivo Maior)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C-reativa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Itens de Relatório de Preferência para Revisões Sistemáticas e Meta-análises)
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas)
RCT	Randomized Clinical Trial
SD	Standard Deviation (Desvio Padrão)
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha (Fator de Necrose Tumoral Alfa);
Trk	Tyrosine kinase receptor (receptor tirosina quinase)

TRP	Tryptophan (Triptofano)
VEGF	Vascular endothelial growth fator (Fator de crescimento endotelial vascular)
WHO	World Health Organization

Sumário

1. Projeto de pesquisa.....	11
2. Relatório do trabalho de campo.....	63
3. Artigo.....	71
4. Anexos.....	120

1. Projeto de Pesquisa

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**



Projeto de Dissertação

**Efeitos do exercício físico em marcadores inflamatórios,
neurotróficos, imunológicos e em neurotransmissores em pessoas
com depressão: uma revisão sistemática e metanálise**

Larissa Leal da Cunha

PELOTAS, 2021

LARISSA LEAL DA CUNHA

**Efeitos do exercício físico em marcadores inflamatórios,
neurotróficos, imunológicos e em neurotransmissores em pessoas
com depressão: uma revisão sistemática e metanálise**

Projeto de Dissertação de mestrado apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Educação Física - linha de Exercício Físico para Promoção da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Airton José Rombaldi

PELOTAS, 2021

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Airton José Rombaldi (orientador)

Prof. Dr. Gustavo Dias Ferreira

Prof. Dr. Rafael Bueno Orcy

Profa. Dra Cristine Lima Alberton (suplente)

Resumo

CUNHA, Larissa Leal. Efeitos do exercício físico em marcadores inflamatórios, neurotróficos, imunológicos e em neurotransmissores em pessoas com depressão: uma revisão sistemática e metanálise. 2021. Orientador: Airton José Rombaldi. 62f. Projeto de Pesquisa (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Escola Superior de Educação Física, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

A depressão é um grave problema de saúde pública. Além dos sintomas presentes nos quadros de transtorno depressivo, como perda do interesse/prazer em realizar atividades cotidianas, alterações de humor e cognitivas, dentre outros, a falta de bem-estar físico pode predispor ao aparecimento de doenças secundárias à inaptidão física (como cardiopatias, doenças metabólicas, entre outras). Os recursos terapêuticos convencionais, como a administração de medicamentos e psicoterapia, muitas vezes, não são capazes de reduzir a incapacidade laboral, a mortalidade prematura e a remissão total sintomática. Devido a isso, tem se enfatizado a inserção da prática de exercício físico como uma abordagem fundamental para tratamento desta doença. Além de auxiliar na redução sintomática e na prevenção do aparecimento de doenças concomitantes, o exercício apresenta um satisfatório custo benefício e com poucas restrições para sua prática nesta população. Porém, alguns mecanismos fisiológicos associando o papel do exercício físico à depressão ainda precisam ser mais bem compreendidos. Dentre eles, é necessário identificar os principais biomarcadores presentes em quadros de depressão e entender as vias pelas quais o exercício atua com seus efeitos neuroprotetores. Assim, o objetivo do presente estudo é fazer uma busca na literatura para elucidar como o exercício físico atua nos principais biomarcadores relacionados à depressão. Serão realizadas buscas na literatura nas bases de dados MEDLINE via PubMed, PsycINFO, Cochrane Library, SportDiscus, Embase, Scielo, Scopus, Web of Science e no *ClinicalTrials.com*. A estratégia de buscas ocorrerá com base nos critérios “PICOS”, em que se fará a associação de termos relacionados a marcadores sanguíneos, marcadores no líquido cefalorraquidiano, marcadores de neuroimagem, exercício físico, adultos e depressão. Dois autores independentes farão a exclusão dos títulos, resumos, seguido da leitura dos textos completos. Após a análise qualitativa, será realizada uma metanálise a fim de quantificar o quanto o exercício é capaz de causar alterações nos biomarcadores. Além disso, estima-se quantificar o tipo, o tempo, a frequência e intensidade para que a prática do exercício induza tais modificações. Todas as análises serão realizadas no *software* estatístico *Stata* 14.0.

Palavras-chave: depressão, biomarcadores, líquido cefalorraquidiano, exercício físico

Abstract

CUNHA, Larissa Leal. 2021. Effects of physical exercise on inflammatory, neurotrophic, immunological markers and neurotransmitters in people with depression: a systematic review and meta-analysis. Advisor: Airton José Rombaldi. 62f. Research Project (Master degree in Physical Education). Graduation Program in Physical Education, Superior School of Physical Education, Federal University of Pelotas, Pelotas.

Depression is a serious public health problem. In addition to the symptoms present in depressive disorders, such as loss of interest / pleasure in performing daily activities, mood, and cognitive changes, among others, the lack of physical well-being can predispose to the appearance of pathologies secondary to physical disability (such as heart disease), metabolic diseases, among others). Conventional therapeutic resources, such as medication administration and psychotherapy, sometimes, are not able to reduce the work disability, premature mortality, and symptomatic total remission. That said, the insertion of physical exercise as an essential approach for the treatment of this disease has been emphasized. In addition to helping to reduce symptoms and preventing the appearance of concomitant diseases, exercise has a satisfactory cost-benefit and is limited for its practice in this population. However, some physiological mechanisms associated with the role of physical exercise in depression still need to be better understood. Among them, it is necessary to identify the main biomarkers present in cases of depression and feeling as ways in which exercise acts with its neuroprotective effects. Thus, the aim of the present study is to search the literature to elucidate how physical exercise in the main biomarkers related to depression. Literature searches will be performed in the MEDLINE databases via PubMed, PsycINFO, Cochrane Library, SportDiscus, Embase, Scielo, Scopus, and Web of Science and at ClinicalTrials.com. The search strategy will be based on the "PICOS" criteria, in which an association of terms related to blood markers, markers in cerebrospinal fluid, neuroimaging markers, physical exercise, adults and depression will be made. Two independent authors will exclude titles, abstracts, followed by reading the full texts. After a qualitative analysis, a meta-analysis will be performed to quantify how much the exercise can cause changes in the biomarkers. In addition, it is estimated to quantify the type, time, frequency, and intensity for the practice of exercise to induce such changes. All analyzes will be performed using the Stata 14.0 statistical software.

Keywords: depression, biomarkers, cerebrospinal fluid, physical exercise

Lista de quadros

Quadro 1	Critérios de elegibilidade PICOS (exercício físico e marcadores sanguíneos).....	39
Quadro 2	Critérios de elegibilidade PICOS (exercício físico e marcadores no líquido cefalorraquidiano).....	41
Quadro 3	Critérios de elegibilidade PICOS (exercício físico e marcadores de neuroimagem).....	42

Lista de abreviaturas e siglas

3HK	3-hydroxykynurenine (3-hidroxiquinurenina)
5-HT	5-hydroxytryptamine/serotonin (5-hidroxitriptamina/serotonina)
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone (Hormônio Adrenocorticotrópico)
ATP	Adenosine Triphosphate (Trifosfato de Adenosina)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BBB	Blood-brain barrier (Barreira Hematoencefálica)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro)
CoQ10	Coenzyme Q10 (Coenzima Q10)
CRH	Corticotropin Releasing Hormone (Hormônio Liberador de Corticotropina)
CSF	Cerebrospinal fluid (Líquido Céfalorraquidiano/líquor ou fluido cérebro espinhal)
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DP	Desvio Padrão
EP	Erro Padrão
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FGF-21	Fibroblast Growth Factor 21 (Fator de Crescimento dos Fibroblastos 21)
FITT-VP	Frequency, Intensity, Time, Type, Total Volume and Progression (Frequência, Intensidade, Tempo, Tipo, Volume Total e Progressão)
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging (Imagem por Ressonância Magnética Funcional)
GH	Growth Hormone (Hormônio do Crescimento)
HPA	Hypothalamic–pituitary–adrenal axis (eixo hipotálamo-pituitária-adrenal)
IC	Confidence Interval (Intervalo de Confiança)
IFN	Interferon (Interferon)
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1)

IL	Interleukin (Interleucina)
IO&NS	Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress pathways (Vias de Estresse Inflamatório, Oxidativo e Nitrosativo)
Kyn	kynurenine (Quinurenina)
Kyna	Kynurenic acid (Ácido Quinurênico)
LCR	Líquido céfalorraquidiano ou líquor ou fluido cérebro espinhal
LIF	Leukemia Inhibitory Factor (Fator Inibidor da Leucemia)
MDD	Major Depressive Disorder (Transtorno Depressivo Maior)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Imagem por Ressonância Magnética)
NGF	Nerve Growth Factor (Fator de Crescimento Nervoso)
NTFs	Neurotrophic Factors (Fatores Neurotróficos)
NT-3	Neurotrophin-3 (Neurotrofina-3)
O&NS	Oxidative and Nitrosative Stress (O&NS) pathways (vias de Estresse Oxidativo e Nitrosativo)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
PCR	Proteína C-reativa
PET	Positron Emission Tomography (Tomografia por Emissão de Pósitrons)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Itens de Relatório de Preferência para Revisões Sistemáticas e Meta-análises)
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas)
RNS	Reactive Nitrogen Species (Espécies Reativas de Nitrogênio)
ROS	Reactive Oxygen Species (Espécies Reativas de Oxigênio)
RCT	Randomized Controlled Trial (<i>Ensaio Clínico Randomizado</i>)
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático

SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances (Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico);
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha (Fator de Necrose Tumoral Alfa);
Trk	Tyrosine kinase receptor (receptor tirosina quinase)
TRP	Tryptophan (Triptofano)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

Sumário

1.	Introdução.....	22
1.1.	Objetivos.....	23
1.2.	Justificativa.....	23
1.3.	Hipóteses.....	25
2.	Fundamentação teórica.....	26
2.1.	Depressão.....	26
2.2.	Biomarcadores associados a depressão.....	28
2.2.1.	Marcadores sanguíneos.....	28
2.2.2.	Marcadores no líquido cefalorraquidiano.....	33
2.2.3.	Marcadores de neuroimagem.....	34
2.3.	Exercício físico.....	35
2.3.1.	Exercício físico e biomarcadores associados à depressão.....	35
3.	Metodologia.....	37
3.1.	Crítérios de inclusão.....	37
3.2.	Crítérios de exclusão.....	38
3.3.	Fontes de buscas na literatura.....	39
3.4.	Seleção dos estudos.....	43
3.5.	Desfechos.....	43
3.5.1.	Desfecho primário.....	43
3.5.2.	Desfechos secundários.....	43
3.6.	Extração dos dados.....	44
3.7.	Risco de viés e avaliação de qualidade.....	44
4.	Metanálise.....	46
5.	Cronograma.....	49
6.	Referências.....	49

INTRODUÇÃO

Pessoas com transtorno depressivo maior tem uma chance 40% maior de morte prematura do que a população em geral. O suicídio, extremamente associado a casos de depressão, é a principal causa de morte em adultos jovens, representando 1,5% de mortes no mundo em 2015 (OMS, 2017). A falta de bem-estar físico leva a um aumento na incapacidade funcional destes indivíduos. Além disso, a falta de condicionamento físico nestes indivíduos predispõe ao aparecimento de patologias secundárias (como cardiopatias, doenças metabólicas, entre outras) (VANCAMPFORT et al., 2015).

O acelerado e exponencial crescimento de diagnósticos de depressão no mundo têm feito com que órgãos de saúde articulem condutas para frear esta ascensão e proporcionar um tratamento mais eficaz para os casos identificados (OMS, 2013; 2019). Os recursos terapêuticos convencionais, propostos para tratamento da depressão, não são aptos a reduzir totalmente a incapacidade funcional (física e laboral), a mortalidade prematura (WALKER et al., 2015) e a remissão total sintomática (HALLGREN et al., 2017), além de promover inúmeros efeitos colaterais (EUGENE, 2020). A inserção da prática de exercício físico como uma abordagem fundamental para tratamento desta doença vem sendo encorajada (COONEY et al., 2013). Além de auxiliar na redução sintomática e na prevenção ao aparecimento de doenças concomitantes, o exercício físico apresenta um satisfatório custo benefício e com poucas restrições para sua prática nesta população (HALLGREN et al., 2017).

A prática regular de exercício físico é capaz de atuar na prevenção e tratamento de inúmeras patologias, por diferentes vias de regulação no organismo. Em relação às doenças de origem psiquiátrica, sabe-se que estes benefícios ocorrem em diferentes sistemas, como no endócrino (KANDOLA, 2019) e no cardiovascular (HALLGREN et al., 2017), por exemplo. Porém, alguns mecanismos fisiológicos associando o papel do exercício físico à depressão ainda precisam ser mais bem compreendidos. Dentre eles, destaca-se que é necessário identificar os principais biomarcadores presentes em quadros de depressão, entender as vias pelas quais o exercício atua com seus efeitos neuroprotetores (CERVENKA et al., 2017; ANDREAZZA et al., 2019), além de buscar compreender os benefícios entre os diferentes modelos de exercício e como atuam, nestes marcadores, em diferentes faixas-etárias (SCHUCH et al., 2016).

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. OBJETIVO GERAL

Descrever os efeitos crônicos do exercício físico em marcadores inflamatórios, neurotróficos, imunológicos, neurotransmissores e de neuroimagem em pessoas com depressão.

1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar os efeitos crônicos de diferentes modelos de exercício físico em adultos com depressão nos seguintes marcadores:

- Sanguíneos:
 - Neuroendócrinos (cortisol, prolactina, GH, serotonina (Kyn, triptofano));
 - Fatores neurotróficos:
 - Neurotrofinas (NFG, IGF-1, BDNF e VEGF);
 - Metabólitos (lactato);
 - Inflamatórios:
 - pró-inflamatórios (IL-1, IL-4, IL-6 e TNF α , IFN);
 - miocinas (irisina, miostatina)
 - Estresse oxidativo (EROS e RNS);
- No líquido cefalorraquidiano (serotonina - Kyn, triptofano- cortisol)
- Neuroimagem:
 - Estrutura e função cerebral (hipotálamo, córtex pré-frontal, amígdala).

1.2. JUSTIFICATIVA

Em 2017, aproximadamente 4% da população mundial (mais de 300 milhões de pessoas) foi diagnosticada com depressão (OMS, 2017). Segundo o *Global Burden of Disease Study* de 2019 (VOS et al., 2020), houve um aumento de 61% na incapacidade de realizar atividades laborais (ajustada por anos de vida), devido a esta patologia, entre 1990 e 2019. No ano de 2019, foi a sexta doença mais incapacitante do mundo (VOS et al., 2020) e estima-se que o custo mundial associado aos dias perdidos de trabalho, devido à depressão e ansiedade, é de 1,15 trilhão de dólares por ano (VOS et al., 2020), projetando que este gasto seja dobrado até 2030 (CHISHOLM et al., 2016).

A redução na incapacidade está diretamente associada a remissão dos sintomas depressivos, porém os sinais clínicos ainda permanecem instáveis por um período indeterminado, na maioria das vezes (IANCU et al., 2019). A administração de fármacos, isolada ou em conjunto com a psicoterapia, é comumente utilizada para tratamento de pessoas com diagnóstico de depressão. Contudo, estes procedimentos, principalmente o tratamento medicamentoso exclusivo, não são capazes de reduzir significativamente a incapacidade, física e laboral, destes indivíduos (IANCU et al., 2019). Além disso, diversos efeitos colaterais são percebidos por grande parte desta população, como por exemplo alterações de apetite, qualidade do sono, concentração/memória e disfunção sexual (SCHUCH & STUBBS, 2019; EUGENE, 2020). Ainda, a psicoterapia, como por exemplo a terapia cognitivo comportamental parece demonstrar um efeito pequeno a moderado para tratar este tipo de patologia (CUIJPERS et al., 2014), além de não contribuir para o bem-estar físico (SCHUCH & STUBBS, 2019).

Por outro lado, o exercício físico apresenta-se como uma estratégia não-farmacológica para a prevenção e tratamento da depressão (MAMMEN & FAULKNER, 2013). Além de manter e/ou melhorar o condicionamento físico, seus benefícios nos aspectos mentais, psicossociais e de qualidade de vida, têm sido cada vez mais discutidos na literatura (KANDOLA, 2019). Embora estudos demonstrem alterações em diferentes sistemas, beneficiados pelo exercício, que são capazes de reduzir os sintomas depressivos, os exatos mecanismos pelos quais o exercício está associado a esta redução, ainda não estão completamente elucidados (STUBBS & SCHUCH, 2019). Um conjunto de fatores, como a secreção de determinados neurotransmissores (SCHUCH et al., 2016), alterações na estrutura e função de algumas regiões cerebrais, como hipocampo por exemplo (KANDOLA, 2019) e a regulação do sistema anti- e pró-inflamatório parecem estar associados a esta diminuição sintomática (STUBBS & SCHUCH, 2019).

A necessidade de testes objetivos para o diagnóstico e tratamentos mais precisos e eficazes fez com que estudos acerca de biomarcadores em doenças psiquiátricas aumentassem em quantidade nos últimos anos (PINTO et al., 2017; ANDREAZZA et al., 2019). A compreensão das vias de regulação dos principais biomarcadores envolvidos em desordens psiquiátricas, como a depressão, ainda não está bem estabelecida (CERVENKA et al., 2017). Além disso, o exercício físico

promove alterações, em determinados biomarcadores, que são coadjuvantes, ou até mesmo fatores principais, na remissão dos sintomas depressivos (CERVENKA et al., 2017).

Assim, o presente estudo se justifica com o objetivo de fazer uma busca na literatura para elucidar como o exercício físico atua nos principais biomarcadores relacionados à depressão. Além disso, enquanto profissionais da saúde, expressa-se a importância de compreender os mecanismos pelos quais o exercício atua com seus efeitos neuroprotetores, a fim de auxiliar em um tratamento mais seguro, eficaz e com o mínimo de efeitos colaterais em pessoas com esta patologia.

1.3. HIPÓTESES

H₁: O exercício físico crônico não irá promover alterações significativas nos níveis circulantes de Kyn, triptofano (MILLISCHER et al., 2017; HENNINGS et al., 2013), cortisol, prolactina e GH (KROGH et al., 2010). Com relação à copeptina, os efeitos crônicos do exercício irão reduzir seus níveis no sangue (KROGH et al., 2013);

H₂: O exercício físico crônico irá levar a um aumento nos níveis de BDNF (SZUHANY, BUGATTI & OTTO, 2015). Porém, nos níveis de IGF-1 e VEGF, não haverá alterações significativas (KROGH et al., 2014);

H₃: Os níveis de lactato estarão aumentados após a prática de exercício crônicos, auxiliando na neuroplasticidade (MAGISTRETTI & ALLAMAN, 2018);

H₄: Os efeitos crônicos do exercício físico não irão promover diferença significativa nos níveis circulantes de IFN- γ , IL-6 e TNF- α (HENNINGS et al., 2013);

H₅: Os efeitos crônicos do exercício físico irão promover uma redução significativa nos níveis de espécies reativas de oxigênio (SCHUCH et al., 2014);

H₆: Quando analisados os marcadores de imagem, o exercício crônico será capaz de causar alterações no córtex pré-frontal semelhantes a efeitos de medicações antidepressivas (DOUGHERTY & RAUCH, 2007). Além disso, o exercício físico é

capaz de levar ao aumento no volume do hipocampo, comumente reduzido em pessoas com depressão (ERICKSON, 2009).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Depressão

A depressão é um distúrbio que afeta tanto a saúde mental quanto física. Entre os anos de 2007 e 2017, houve um aumento no mundo de 14,3% nos casos (JAMES et al., 2018), chegando a mais de 300 milhões de pessoas (4,4% da população mundial) diagnosticadas com esta patologia em 2017 (OMS, 2017). Além disso, foi o maior contribuinte individual para incapacidade global, representando 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade, no ano de 2015 (JAMES et al., 2018).

Embora possa acometer indivíduos de diferentes faixas etárias e classes sociais, a prevalência é maior em mulheres (5,1%) do que em homens (3,6%), e em indivíduos entre 55-74 anos (7,5% entre mulheres e 5,5% entre homens) (OMS, 2017). Estima-se que, durante a vida, a probabilidade para mulheres desenvolverem um transtorno depressivo maior é de 10 a 25%, enquanto para homens a probabilidade é de 5 a 12% (BECK & ALFORD, 2014). Além disso, mais de 80% dos casos estão situados em países de baixa e média renda (VOS et al., 2016), sendo que 76% e 85% destes países, respectivamente, não tem acesso ao tratamento necessário (WANG et al., 2007).

Embora a depressão tenha sido reconhecida como uma síndrome clínica há mais de 2.000 anos, ainda não foram completamente elucidadas questões relacionadas a sua etiologia e classificação (BECK & ALFORD, 2014). Alguns determinantes, como adversidades na infância relacionadas a trauma precoce ou maus-tratos, instabilidade emocional ou vulnerabilidade ao estresse, estressores psicológicos, pré-existência de outras doenças e fatores cognitivos, parecem estar associados às causas de desenvolvimento da patologia (RISO et al., 2003).

Os critérios de diagnóstico e os métodos de classificação dos transtornos depressivos vêm mudando, consideravelmente, com o passar dos anos. Embora estes critérios tenham melhorado a confiabilidade do diagnóstico, isso não contorna o problema de tentar classificar e compreender, fisiologicamente, o curso da doença dentro da biologia humana. Além disso, o diagnóstico de depressão não implica

automaticamente em um tratamento específico e eficaz. O diagnóstico é apenas um ponto de partida para considerar as particularidades daquele indivíduo e direcioná-lo para uma melhor qualidade de vida, em relação ao seu quadro clínico (NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH et al., 2017). Sem tratamento adequado, a depressão tende a assumir um curso crônico, ser recorrente e, com o tempo, estar associada ao aumento de incapacidade (SOLOMON et al., 2000).

A *American Psychiatric Association* (APA) classifica os transtornos de humor em transtornos depressivos (depressão unipolar) e bipolares (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al, 2013). Dentro do primeiro quadro, estão incluídos o transtorno depressivo maior e transtorno distímico. O transtorno depressivo maior é caracterizado por um ou mais sintomas que perdurem, pelo menos, duas semanas. Esta sintomatologia pode ser composta por humor deprimido ou perda de interesse somado a, no mínimo, quatro sintomas de depressão adicionais (dificuldade de concentração, alterações na memória, humor, qualidade do sono, apetite, entre outros). Já o transtorno distímico é definido por, pelo menos, dois anos de humor deprimido (leve), em que o indivíduo permanece mais dias com esta sintomatologia do que se sentindo “feliz/saudável” dentro deste período de tempo (BECK & ALFORD, 2014).

Os distúrbios depressivos são caracterizados, principalmente, por tristeza, perda de interesse e satisfação pelas mesmas atividades/situações de antes da doença, alterações no apetite e qualidade do sono, baixa autoestima, pouca disposição para a realização de tarefas simples, dentre outros. Ainda, estes distúrbios podem ser classificados com leve, moderado ou severo, dependendo da gravidade dos sintomas (OMS, 2019). O conjunto de sintomas, presente na patologia, leva a sensação de cansaço físico e mental, gerando consequências que afetam o desempenho escolar/acadêmico, a produtividade no trabalho, além de impactar nas relações interpessoais (OMS, 2018).

Além disso, as disfunções na ordem cognitiva, motora e na regulação emocional levam a um comportamento sedentário. Consequentemente, a inatividade física faz com que este transtorno gere incapacidades secundárias, propiciando ao aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes, por exemplo (OMS, 2003). E, pessoas que apresentam alguma doença prévia tem um risco aumentado em 23% para o diagnóstico de

depressão quando comparadas à população saudável (MOUSSAVI et al., 2007; OMS, 2003). Ainda, pessoas com transtorno depressivo tem uma chance 40% maior de morte prematura do que a população em geral. Este fator está principalmente associado a um menor cuidado com a saúde física e a um risco 60% maior de cometer de suicídio (OMS, 2013). O suicídio é a segunda causa mais comum de morte em pessoas jovens no mundo todo, sendo que a depressão é o principal fator contribuinte para estas mortes, que chegam a quase 800 mil por ano (OMS, 2017).

Visto que o tratamento padrão para depressão (psicoterapia + medicamento) apresenta uma taxa de adesão de apenas 60% das pessoas (VOS et al., 2004), e que por conta dos efeitos colaterais medicamentosos e do tempo de resposta destas técnicas de tratamento, o mesmo, com o passar do tempo acaba por não ser eficaz na remissão completa da doença e suas consequências (VON WOLFF et al., 2012). Além do mais, somente o tratamento padrão não é capaz de gerar benefícios a aspectos metabólicos e fisiológicos, presentes na prática de exercício físico e muitas vezes reduzidos nesta população (CUIJPERS et al., 2014).

Quando pessoas mais jovens (menos de 30 anos de idade) desencadeiam um episódio de depressão e que este não tenha um curso crônico, estima-se uma remissão completa dos sintomas é em torno de 70 a 95%. Porém, em torno de 79% das pessoas que já tiveram depressão e a remissão sintomática, terão recorrência da doença em algum momento das suas vidas. E, para aqueles que já tiveram três episódios da doença, em suas vidas, tem uma chance de 90% de desencadear um quarto (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000).

2.2. Biomarcadores associados a depressão

2.2.1. Marcadores sanguíneos

Biomarcadores são parâmetros biológicos objetivamente mensurados e avaliados como indicadores de uma resposta biológica normal, de um processo patológico ou de uma resposta a uma intervenção terapêutica (BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP et al., 2001).

A depressão é uma patologia que envolve um complexo sistema etiológico. As causas de seu desenvolvimento são compostas por disfunções nos sistemas

neuroendócrino, neurotrófico, inflamatório, além de alterações no estresse oxidativo e na estrutura e função de algumas regiões cerebrais (BECK & ALFORD, 2014).

Inicialmente, acreditava-se que os transtornos de humor ocorriam por simples desequilíbrios químicos de alguns neurotransmissores, como a serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA) (COPPEN, 1967; SCHILDKRAUT, 1965). No entanto, com o passar dos anos, observou-se que os transtornos de humor estariam, também, associados a plasticidade neuronal. A neuroplasticidade se refere a capacidade do cérebro em reorganizar seus circuitos neuronais e adaptar-se a novos estímulos (tanto internos, quanto externos) (SAPOLSKY, 2000). Este complexo circuito é essencial para a sobrevivência e evolução dos seres humanos, porém, nem toda neuroplasticidade é benéfica ao organismo. O estresse, muito comum em casos de depressão, é um exemplo de fator que pode levar à plasticidade cerebral. Ao se tornar crônico, o estresse, predispõe ao desenvolvimento de transtornos de humor, visto que o cérebro passa a se adaptar a um estímulo nocivo para saúde do indivíduo (PITTINGER & DUMAN, 2008). O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é um dos principais sistemas endócrinos responsivo ao estresse e situações de desafio. Além disso, tem sido fortemente associado à fisiopatologia da ansiedade e depressão, bem como ao funcionamento cognitivo. Em resposta a estressores fisiológicos ou psicológicos, o eixo HPA é ativado, resultando na secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, que estimula a glândula pituitária anterior a liberar o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Então, o ACTH estimula a liberação de cortisol da glândula adrenal, que é o principal hormônio atuante em resposta ao estresse (PATEL et al., 2000).

A quinurenina (Kyn), via de degradação do triptofano (trp), é ativada tanto pelo estresse quanto por fatores inflamatórios. Esta via é responsável por 90% do metabolismo periférico do triptofano e ocorre principalmente no fígado, rim, e células imunes (GIBNEY et al., 2013). No SNC, a Kyn é convertida em ácido 3-hidroxiquinurenina (3HK) e, posteriormente em ácido quinolínico, associado a processos neurotóxicos e neurodegenerativos, associados a pessoas com depressão (CLAES et al., 2011). O triptofano é um importante aminoácido responsável pela síntese de proteínas, além de servir como substrato para a geração de diversos compostos bioativos. Uma das funções mais conhecidas do trp é a sua conversão em serotonina, um importante neurotransmissor envolvido no controle de respostas

adaptativas do sistema nervoso central (SNC) e ligado a alterações no humor (CANLI & LESCH, 2007). Todavia, o organismo humano não é capaz de sintetizá-lo. Devido a isso, o trp é obtido, principalmente, através da ingestão de determinados tipos de alimentos (peixes e leguminosas, por exemplo) (CERVENKA; AGUDELO; RUAS, 2017).

Dentro do SNC, a quinurenina é convertida em ácido 3-hidroxiantranílico e, subsequentemente, em ácido quinolínico na micróglia. Sendo esta via, associada à neurotoxicidade pela geração de radicais livres, contribuindo para o estresse oxidativo (STONE, FORREST, DARLINGTON, 2012). Por outro lado, nos astrócitos, a quinurenina é convertida em ácido quinurênico, que possui potencial papel neuroprotetor, através de suas funções anti-inflamatória e imunossupressora (KENNEDY et al., 2017).

A ativação das vias de estresse inflamatório, oxidativo e nitrosativo (IO&NS) são fatores fisiopatológicos importantes na depressão. As respostas inflamatórias são acompanhadas pela indução das vias de estresse oxidativo e nitrosativo (O&NS) (MAES, 2008). O estresse oxidativo é a consequência do desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes, levando a concentrações reduzidas de antioxidantes e de enzimas antioxidantes no corpo (FREI, 1999). A fosforilação oxidativa (uma das etapas metabólicas da respiração celular) que ocorre na mitocôndria é a principal fonte de trifosfato de adenosina (ATP) na célula. Como subproduto deste processo, são produzidos radicais livres ou espécies reativas de oxigênio, espécies reativas de nitrogênio (ERN) e radicais centrados em carbono e enxofre (PERO et al., 1990). Já o estresse nitrosativo pode levar a disfunções na célula por meio de danos à parede celular, mitocôndrias, DNA e proteínas funcionais, que eventualmente resultam em apoptose e morte celular. Assim, uma redução na capacidade antioxidante pode prejudicar a proteção contra EROS e RNS (MAES, 2008). Em quantidades moderadas ou baixas, as EROS são consideradas essenciais para o desenvolvimento e função neuronal. Entretanto, quando a produção de EROS excede a capacidade de eliminação do sistema de resposta antioxidante, ocorre uma extensa oxidação de proteínas e peroxidação lipídica, causando dano oxidativo, degeneração celular e até declínio funcional. Assim, altas concentrações de EROS podem, por exemplo, reduzir a sinalização sináptica e mecanismos de plasticidade cerebral (KNAPP & KLANN, 2002; ZHUO, 1993).

Alguns órgãos, como o cérebro, são mais vulneráveis aos efeitos prejudiciais destes processos porque tem uma alta taxa metabólica e níveis mais baixos de antioxidantes, o que explica estes danos ocasionados ao tecido cerebral (MAES, 2008).

A desregulação imunológica periférica pode induzir mudanças cerebrais funcionais e estruturais que influenciam na fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior (TDM) (KÖHLER et al., 2017). O volume aumentado de monócitos e granulócitos no sangue (MAES, 1995), níveis elevados de marcadores da resposta inflamatória, da fase aguda (como proteína C reativa, por exemplo), além do aumento de citocinas inflamatórias (HAAPAKOSKI et al., 2015) são fatores que parecem estar associados aos indivíduos com diagnóstico de depressão. Estas respostas imunológicas periféricas podem influenciar a função cerebral por meio de diferentes mecanismos, como através da ruptura da barreira hematoencefálica (BHE); síntese destas substâncias no SNC ou pela ação de nervos periféricos que sinalizam ao cérebro. Porém, ainda não está claro, quais mecanismos, que não são mutuamente exclusivos, estão envolvidos em situações fisiopatológicas específicas (KÖHLER et al., 2017).

As citocinas são moléculas peptídicas liberadas como resultado da resposta imunológica à infecção ou lesão em alguma parte do corpo. As citocinas são pleiotrópicas, ou seja, são capazes de exercer diferentes respostas a uma determinada reação imunológica. Além disso, uma citocina pode aumentar ou diminuir a produção de outra citocina. Em geral, são classificadas em pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF), anti-inflamatórias (IL-4, IL-10 e IL-3) e hematopoiéticas (IL-3, IL-5 e G-CSF) (YARLAGADDA, ALFSON, CLAYTON, 2009).

No cérebro, as citocinas são responsáveis pela ativação neuroendócrina e neuronal, ativando o eixo HPA (SILVERMAN et al., 2005). Além disso, as citocinas podem afetar o metabolismo dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico. Algumas citocinas (como a IL-1, por exemplo), podem induzir a síntese de serotonina, norepinefrina e dopamina, enquanto outras (IL-2), podem reduzir a transmissão de norepinefrina e dopamina a nível cerebral (DUNN, SWIERGIEL, DE BEAUREPAIRE, 2005). Além disso, algumas citocinas (TNF- α , por exemplo) podem, facilmente, atravessar a BHE causando danos ao tecido cerebral e desempenhando um papel importante na fisiopatologia de doenças psiquiátricas

(DANTZER & KELLEY, 2007). Assim, o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (como IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN e TNF) parecem estar associadas a transtornos depressivos (MAES & CARVALHO, 2018).

Miocinas são citocinas sintetizadas e liberadas, pelos miócitos, no tecido muscular em resposta às contrações musculares (PEDERSEN et al., 2007). São responsáveis pela regulação autócrina do metabolismo nos músculos, parácrina e endócrina de outros tecidos e órgãos, como tecido adiposo, fígado e cérebro (CARSON, 2017). As miocinas atuam na função cerebral, através da regulação do humor (PAPP et al., 2017), dos processos de aprendizagem e atividade locomotora (ZHANG et al., 2015) e auxiliando na sobrevivência, manutenção e função das células neuronais (PENG et al., 2017).

Os fatores neurotróficos (NTFs) são uma família de peptídeos que induzem a sobrevivência, desenvolvimento e a função neuronal. A maioria destes fatores pertence a uma das três famílias: neurotrofinas, ligantes da família do fator neurotrófico derivado da linha de células gliais (GDNF) (GFLs) ou às citocinas neuropoéticas (BOYD & GORDON, 2003). Dentro das neurotrofinas, podem ser encontrados o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator de crescimento do nervo (NGF), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (também denominada neurotrofina-5) (NT-4/NT-5), neurotrofina-6, (NT-6), neurotrofina-7 (NT-7), as quais interagem com receptores do tipo tirosina quinase (TrkA, TrkB e TrkC) ou p75 (LINDSAY et al., 1994). O BDNF é capaz de regular a plasticidade neural, a migração e a sobrevivência no sistema nervoso central e periférico. Esta neurotrofina pode passar pela BHE e é encontrada nos neurônios, além de ser liberada por células periféricas, como leucócitos, células endoteliais e plaquetas (PITTINGER & DUMAN, 2008). O estresse crônico, físico ou psicológico, pode reduzir a neurogênese e a resiliência, causando uma regulação negativa nas vias de transmissão do BDNF levando a diminuição dos seus níveis circulantes no hipocampo (POLYAKOVA et al, 2015; NIBUYA et al., 1999). Acredita-se que o estresse, diretamente relacionado aos quadros de TDM, leva a uma redução nos níveis de BDNF devido ao aumento dos corticosteroides, visto que ativação de receptores de glicocorticoides afeta negativamente o gene do BDNF (HACIMUSALAR & EŞEL, 2018).

O IGF-1 (Fator de Crescimento Semelhante á Insulina Tipo 1), também conhecido como somatomedina C, é sintetizado por diferentes órgãos e sua

expressão é controlada pelo hormônio do crescimento (GH). Embora o IGF-1 possa atravessar a barreira hematoencefálica, sua expressão no SNC também ocorre por outras vias (WERNER & LEROITH, 2014). Sua principal função no cérebro é controlar o crescimento celular, a diferenciação e maturação (através da estimulação da mitose e síntese de DNA), além de auxiliar em processos metabólicos (na captação de glicose e produção de proteína). Além disso, o IGF-1 também está envolvido na plasticidade sináptica, na liberação de neurotransmissores e excitação de neurônios (SZCZEŚNY et al., 2013). A redução nos níveis de IGF-1, levando a deficiências no seu funcionamento, podem ser responsáveis por características clínicas observadas ao longo do curso do TDM, como disfunções cognitivas, por exemplo, visto que sua expressão está reduzida nestes quadros (BASTA-KAIM et al., 2014).

Os neurônios consomem em torno de 80-90% da energia total utilizada pelo cérebro, e como a atividade oxidativa é a via de produção de ATP mais eficiente, substratos de energia como piruvato e lactato devem ser transferidos dos astrócitos para os neurônios, a fim de levar a um aumento da captação de glicose (HOWARTH; GLEESON; ATTWELL, 2012). Dentro deste contexto, sabe-se que o processamento sequencial de glicose em duas etapas (a glicólise transitória em astrócitos seguida pela oxidação em neurônios) resulta na oxidação de glicose no cérebro (MAGISTRETTI & ALLAMAN, 2018). Sabe-se ainda, que a liberação de lactato pelos astrócitos, e absorvido pelos neurônios, é necessário para sustentar a atividade e função neuronal (MORGENTHALER et al., 2006).

2.2.2. Marcadores no líquido cefalorraquidiano

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é uma substância líquida aquosa, que flui através das câmaras internas ou ventrículos do cérebro (BULLMORE, 2018). Devido ao seu contato direto com o cérebro, o LCR pode ser uma boa fonte de biomarcadores neurológicos e psiquiátricos, podendo identificar, com precisão, o estado do SNC. Alterações em seus componentes bioquímicos podem indicar a presença de processos patológicos (ROCHE; GABELLE; LEHMANN, 2008), como marcadores presentes no MDD, por exemplo (TUMANI et al., 2008).

Alguns biomarcadores como a serotonina, IL-1 (LEVINE et al., 1999), Trp e Kyn (RAISON et al., 2010) podem ser extraídos do LCR, e talvez sejam mais fidedignos aos níveis cerebrais do que os biomarcadores sanguíneos (BULLMORE, 2018).

Dentro deste contexto, Raison e colaboradores (2010) verificaram que a administração de IFN- α levou a reduções significativas no Trp e aumento na razão Kyn / Trp na circulação sanguínea periférica e a nenhuma alteração induzida pelo IFN- α nas concentrações de TRP encontrada no cérebro, conforme demonstrado no LCR.

Embora se possa citar a vantagem de uma, possível, maior precisão nos níveis circulantes no LCR, a extração destes marcadores torna-se uma desvantagem neste processo. Para se obter uma amostra para análise molecular, é necessário realizar uma punção lombar e, então retirar a quantidade adequada de LCR (BULLMORE, 2018).

2.2.3. Marcadores de neuroimagem

Abordagens de imagem molecular, funcional e estrutural, como tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e imagem por ressonância magnética (MRI), têm sido utilizadas para entender os mecanismos neurobiológicos associados ao MDD. A imagem molecular é uma visualização não invasiva, em tempo real, de processos biológicos nos níveis celular e molecular *in vivo* (WEISSLEDER, R.; MAHMOOD, 2001). A SPECT e a PET são capazes de fornecer informações sobre alterações moleculares específicas no cérebro de pacientes com transtorno depressivo (JAMES & GAMBHIR, 2012). Já a MRI fornece informações sobre a estrutura, função e conectividade do cérebro usando técnicas de MRI estrutural e MRI funcional (fMRI).

Exames de neuroimagem são capazes de demonstrar mudanças estruturais seletivas em vários circuitos límbicos e não límbicos no cérebro de indivíduos deprimidos. No córtex pré-frontal e cingulado, o metabolismo e o volume são reduzidos, por exemplo, enquanto - com a progressão da síndrome - a atrofia do hipocampo também ocorre (MANJI et al., 2001; SHELINE; GADO; KRAEMER 2003). A neuroplasticidade é um processo natural e necessário para o funcionamento adequado do organismo em um ambiente em constante mudança. No entanto, nem toda a plasticidade neural é benéfica, visto que pessoas com transtornos de humor apresentam alterações em estruturas e funções cerebrais (FUCHS et al., 2004).

2.3. Exercício físico

2.3.1. Exercício físico e biomarcadores associados à depressão

O exercício físico é uma atividade física planejada, estruturada, repetitiva e que tem por objetivo melhorar, ou manter, um ou mais componentes da aptidão física (CASPERSEN et al., 1985).

A prática regular de exercício físico está diretamente relacionada a diversos benefícios sobre a saúde física e mental, tanto em mulheres quanto homens, independente da faixa-etária em que é praticado (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al, 2013). Além de prevenir o aparecimento de diversas doenças, como acidente vascular cerebral (AVC), diabetes tipo 2 (DM2) o exercício físico auxilia na redução da pressão arterial sistêmica (PAS), melhora o perfil de lipoproteínas, proteína C reativa, dentre outros biomarcadores (GARBER et al, 2011). Diversas modalidades de treinamento, em diferentes níveis de intensidade, têm sido desenvolvidas com o objetivo de promover adaptações cardiorrespiratória, musculoesquelética e metabólicas, entre outras; as quais estão diretamente relacionadas com o grau de saúde física e mental dos indivíduos. Exercícios aeróbicos e de resistência são alguns exemplos dessas modalidades, sendo que estas adaptações ocorrem de acordo com a frequência, intensidade, tempo, tipo, volume total e progressão (FITT-VP) das sessões (FERGUSON, 2014).

Além disso, os efeitos do exercício podem ser classificados em agudo e crônico. Os efeitos agudos se referem à prática de uma única sessão, podendo durar de segundos até horas, sendo que correspondem a uma reação transitória do organismo ao estresse, quando são realizados ajustes orgânicos a fim de manter a homeostasia. Já os efeitos crônicos, referem-se à exposição repetida ao exercício, durante semanas a anos, gerando um conjunto de respostas adaptativas ao estresse imposto ao organismo (NIEMAN & NEHLSSEN-CANNARELLA, 1994; DIETRICH & AUDIFFREN, 2011).

Além de prevenir diversas patologias, a prática regular de exercício físico é capaz de auxiliar no tratamento, melhorar o bem-estar físico e mental e a qualidade de vida de pessoas diagnosticadas com diferentes quadros. Dentro da depressão, o indivíduo experimenta sensações relacionadas a perda de interesse e prazer ao realizar suas atividades cotidianas, diversos outros sintomas emocionais, cognitivos,

comportamentais e físicos (NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH et al., 2017).

O tratamento para depressão é feito basicamente através de psicoterapia e medicamentos antidepressivos com objetivo de atingir o sistema monoaminérgico. Porém, os diversos efeitos colaterais, o longo tempo para ação medicamentosa (3 a 5 semanas) a baixa aderência dos pacientes ao tratamento e a falta de aptidão física (TRIVEDI et al., 2008) são alguns fatores que têm feito crescer o interesse por encontrar diferentes mecanismos, biomarcadores e tratamentos associados aos transtornos depressivos (PHILLIPS et al., 2018). Ainda não se sabe, exatamente, todos os mecanismos envolvidos nos transtornos depressivos, nem as diferentes características dos efeitos induzidos pelo exercício físico, no organismo (CUIJPERS et al., 2014; SCHUCH & STUBBS, 2019). Porém, sabe-se que o exercício induz a mudanças nos perfis metabólicos dos órgãos, que são dependentes de moléculas que regulam a homeostase celular (KIM et al., 2019). Além disso, através de diferentes marcadores relacionados a função cerebral, sugere-se que o exercício físico seja considerado um indutor de neurogênese e, portanto, uma intervenção não farmacológica eficaz contra doenças neurodegenerativas (ZIGMOND et al., 2012).

O exercício físico é capaz de promover alterações benéficas ao tecido cerebral através de sua associação com a redução da neuroinflamação e do melhor desempenho nos circuitos do sistema límbico cerebral em resposta aos transtornos depressivos (PHILLIPS & FAHIMI, 2018). O aumento de citocinas pró-inflamatórias pode levar a redução nos níveis de serotonina, causando alterações em outros mecanismos de neurotransmissão e de sinalização neuronal em regiões cerebrais envolvidas com o TDM (FRANK et al., 2015). As monoaminas serotonina, noradrenalina e dopamina são neurotransmissores fortemente ligados aos casos de depressão e extremamente conhecidos por serem modulados através do exercício físico (LIN & KUO, 2013). Ainda, o aumento nos níveis de serotonina, após o exercício físico, é necessário para a ativação da neurogênese hipocampal. Por conseguinte, a neurogênese, mediada pela serotonina, pode ser um mecanismo essencial no efeito terapêutico através do exercício físico na depressão (KLEMPIN et al., 2013). Além da serotonina, o aumento na liberação de noradrenalina no hipocampo é mediado pelo exercício físico. Esta liberação parece estar relacionada com a expressão e função do BDNF na neurogênese e nas funções cognitivas desempenhadas pelo exercício físico

(NICASTRO & GREENWOOD, 2016). E, da mesma forma, altos níveis circulantes de dopamina, oriundos do exercício, parecem desencadear uma série de mudanças estruturais e funcionais que conferem os benefícios do exercício físico em comportamentos recompensadores e de humor (GREENWOOD, 2019). O IGF-1 desempenha um papel importante no crescimento e diferenciação de neurônios, na síntese de neurotransmissores (ANLAR, SULLIVAN, FELDMAN, 1999), além de estimular a neurogênese no hipocampo e hipotálamo (TREJO; CARRO; TORRES-ALEMÁN, 2001). Além disso, através da prática de exercício físico, o IGF-1 está associado a benefícios relacionados a aprendizagem, depressão, estimulação da angiogênese e neurogênese hipocampal (LLORENS-MARTIN; TORRES-ALEMÁN; TREJO, 2008; TREJO; LLORENS-MARTIN; TORRES-ALEMÁN, 2008).

Ainda, como consequência da prática de exercício físico, a molécula de lactato é produzida e liberada pela musculatura esquelética. Esta molécula é liberada no sangue e absorvida por diferentes órgãos como o fígado, onde é convertido novamente em piruvato e, posteriormente, em glicose ou glicogênio, dependendo das necessidades celulares. Além disso, o lactato é capaz de atravessar a BBB, atuando como uma fonte de energia para o cérebro e como um fator neuroprotetor (VALENZUELA et al., 2020).

3. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática será realizada de acordo com os critérios PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER et al., 2009) e está registrada no banco de dados internacional de revisões sistemáticas, PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*).

3.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos na revisão sistemática, estudos:

- 1) Experimentais;
- 2) Que utilizaram qualquer modelo de exercício físico, crônico, definido como uma intervenção planejada, estruturada e repetitiva que teve por objetivo a

melhora ou manutenção de um ou mais componentes do condicionamento físico (CASPERSEN et al., 1985);

- 3) Com ou sem grupo controle;
- 4) Com adultos diagnosticados com depressão (seguindo os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM-5) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al., 2013), *Research Diagnostic Criteria* (RDC) (SPITZER et al., 1978) ou *International Classification of Diseases* (ICD-11) (OMS, 2019), ou Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998) e/ou que obtiveram o diagnóstico de depressão por um psiquiatra.
- 5) Que mediram os sintomas depressivos pré e pós-intervenção utilizando uma ferramenta validada;
- 6) Que realizaram medidas sanguíneas, no líquido cefalorraquidiano e de neuroimagem com algum marcador associado à depressão, no *baseline* e após intervenção;
- 7) Publicados em inglês, espanhol ou português e sem restrição quanto a data de publicação.

3.2. Critérios de exclusão

Serão excluídos estudos:

1) com amostras diagnosticadas com outras doenças psiquiátricas (como transtornos de ansiedade, esquizofrenia, transtorno bipolar, entre outros) e/ou outras patologias diagnosticadas (como acidente vascular encefálico, por exemplo);

2) que usaram alongamentos, ioga, tai chi, Qigong ou alguma outra técnica na qual não seja possível controlar a intensidade da atividade realizada seguindo o princípio "FITT-VP" (Frequência, Intensidade, Tempo e Tipo – Volume e Progressão) (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2013);

3) que verificaram os efeitos do exercício em pessoas com sintomas depressivos e/ou distímia. Embora haja uma complexidade em diagnosticar estes diferentes quadros, optou-se por incluir apenas estudos de amostras com diagnóstico

de depressão, visto que esta patologia apresenta uma morbidade substancial, diferente de indivíduos com alteração no estado de humor (COONEY et al., 2013). E, também, aqueles que utilizaram ferramentas validadas para medir os sintomas depressivos, visto que escalas como “BDI” e “HAM-D”, por exemplo, são utilizadas para verificar a severidade da doença e dos sinais associados a ela, bem como a resposta ao tratamento (ANDERSON et al., 2002).

3.3. Fontes das buscas na literatura

As buscas serão realizadas em março de 2021 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, PsycINFO, Cochrane Library, SportDiscus, Embase, Scielo, Scopus, e Web of Science. Além disso, serão realizadas buscas complementares nas referências dos estudos incluídos *Cochrane Database of Systematic Reviews* e no *ClinicalTrials.com* para identificação de possíveis artigos não incluídos nas buscas das bases principais.

Para melhor identificação dos artigos relacionados ao tema da revisão, as buscas serão realizadas em três etapas. Inicialmente, serão pesquisados estudos que relacionem o exercício físico com marcadores sanguíneos em adultos com depressão. As palavras utilizadas nas buscas estarão, na língua inglesa, de acordo com os critérios de elegibilidade “PICOS” (População, Intervenção, Comparador, Desfechos, e Tipo de estudos incluídos), conforme o quadro 1, sendo: **Population:** adultos com depressão, **Intervention:** Exercício crônico, **Outcome:** marcadores sanguíneos; **Study design:** Experimental.

Quadro 1 - Critérios de elegibilidade PICOS para as buscas relacionadas ao exercício físico e marcadores sanguíneos em adultos com depressão.

	P	I	C	O	S
Conceitos	Adultos com depressão (a partir de 18 anos)	Exercício crônico	-	Marcadores sanguíneos	Experimental
Termos relacionados	Depress* adults	Exercise* “Physical Activity” “Isometric training” “Aerobic Exercise” “Exercise Training” “Physical training” “Aerobic training”		Biormark* “nerve growth factors” oxidant* oxidative* “endocrin**”	

		<p>“High-intensity interval training” “Resistance training” “Endurance training” “Plyometric Exercise” “Circuit-based Training” “Circuit Training” Run* Jogging Walk* Hiking Swim* Aquatic* Cycling Bicycl* Strength* Fitness Lift</p>		<p>"neurogenesis" "Immune*" "immunol*" "inflammat*" hormone* oxidative* "neurotrophin" BDNF "brain-derived neurotrophic factor" cytokine* serotonin cortisol interleukin* GH "growth-hormone" "hpa axis" "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis" dopamine "IGF-1" adrenaline ROS RNS Tryptophan Kynurenine “kynurenic acid” “quinolinic acid” Lactate cortisol</p>	
Termos para busca	Depress*	<p>Exercise* “Physical Activity” “Physical Exercise” “Isometric Exercise” “Aerobic Exercise” “Exercise Training” “Physical training” “Aerobic training” “High-intensity interval training” “Resistance training” “Endurance training” “Plyometric Exercise” “Circuit-based Training”</p>			

Em um segundo momento, as buscas ocorrerão associando o exercício físico à marcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR) em adultos com depressão. Serão seguidos os critérios de elegibilidade “PICOS”, conforme o quadro 2.

Quadro 2 - Critérios de elegibilidade PICOS para as buscas relacionadas ao exercício físico e marcadores no LCR em adultos com depressão.

	P	I	C	O	S
Conceitos	Adultos com depressão (a partir de 18 anos)	Exercício crônico	-	Marcadores no líquido cefalorraquidiano cerebroespinal	Experimental
Termos relacionados	Depress* adults	Exercise* Physical Activity Physical Exercise Isometric Exercise Aerobic Exercise Exercise Training Physical training Aerobic training High-intensity interval training Resistance training Endurance training Plyometric Exercise Circuit Training Run* Jogging Walk* Hiking Swim* Aquatic* Cycling Bicycl* Strength* Fitness Lift		“depression cerebrospinal fluid biomarker”, “major depression biomarker CSF”, “depression CSF biomarker”, “proteomics depression”, “proteomics biomarkers in depression” “proteomics CSF biomarker in depression” Lactate	
Termos para busca	Depress* adults	Exercise* “Physical Activity” “Physical Exercise” “Isometric Exercise” “Aerobic Exercise” “Exercise Training” “Physical training” “Aerobic training” “High-intensity interval training” “Resistance training” “Endurance training” “Plyometric Exercise”		“depression cerebrospinal fluid biomarker” “major depression biomarker CSF” “depression CSF biomarker”, “proteomics CSF biomarker in depression” Lactate cortisol	

		"Circuit-based Training"			
--	--	--------------------------	--	--	--

E, a última etapa das buscas será realizada associando o exercício físico com marcadores de neuroimagem, em pessoas com depressão, conforme o critério "PICOS" do quadro 3.

Quadro 3 - Critérios de elegibilidade PICOS para as buscas relacionadas ao exercício físico e marcadores de neuroimagem em adultos com depressão.

	P	I	C	O	S
Conceitos	Adultos com depressão (a partir de 18 anos)	Exercício crônico	-	Marcadores de neuroimagem	Experimental
Termos relacionados	depress* adults	Exercise* Physical Activity Physical Exercise Isometric Exercise Aerobic Exercise Exercise Training Physical training Aerobic training High-intensity interval training Resistance training Endurance training Plyometric Exercise Circuit Training Run* Jogging Walk* Hiking Swim* Aquatic* Cycling Bicycl* Strength* Fitness Lift		cortical activity "Electroencephalography" "alpha asymmetry" "EEG" "magnetic functional resonance" "atrial natriuretic"	
Termos para busca	depress* adults	Exercise* "Physical Activity" "Physical Exercise" "Isometric Exercise" "Aerobic Exercise" "Exercise Training" "Physical training" "Aerobic training"		"cortical activity" <i>hypothalam*</i> <i>cortex*</i> "magnetic functional resonance" "atrial natriuretic" fMRI	

		“High-intensity interval training” “Resistance training” “Endurance training” “Plyometric Exercise” “Circuit-based Training”		“Functional Magnetic Resonance Imaging” MRI “Magnetic Resonance Imaging”	
--	--	--	--	--	--

3.4. Seleção dos estudos

Após a realização das buscas, todos os estudos encontrados serão exportados para o *software* gerenciador de referências bibliográficas *Mendeley Desktop*. Após a remoção das duplicatas, dois autores, independentes, determinarão os estudos potencialmente elegíveis. Inicialmente, será feita a leitura de todos os títulos. Após a exclusão dos títulos que não tiverem relação com a temática do presente estudo, será feita a leitura dos resumos restantes. Os resumos que não cumprirem os critérios de elegibilidade serão desconsiderados, restando a leitura dos textos completos. Ao final da leitura dos estudos, os dois pesquisadores irão decidir, em conjunto, pelos artigos que serão incluídos neste trabalho. Em caso de divergências, um terceiro pesquisador será consultado para decisão final.

3.5. Desfechos

3.5.1. Desfecho primário

Medidas de marcadores sanguíneos, no líquido cefalorraquidiano e de neuroimagem obtidas no *baseline* e pós-intervenção.

3.5.2. Desfechos secundários

Sintomas depressivos (pré e pós-intervenção); a aderência dos participantes à intervenção, identificando a duração das sessões (em minutos); frequência (em dias na semana); duração total da intervenção (em semanas), a intensidade do exercício; e o número de participantes que iniciaram e completaram as intervenções.

3.6. Extração dos dados

Dois autores, independentes, farão a extração de dados para uma tabela que será composta das seguintes informações:

- amostra: número de participantes que iniciou e terminou a intervenção; % de mulheres e homens; % de participantes tomando antidepressivos; as classes de antidepressivos administrados;
- intervenção: tipo de exercício físico realizado; duração das sessões (em minutos); frequência (em dias na semana); duração total da intervenção (em semanas); intensidade do exercício (GARBER, 2011); além de serem extraídos dados sobre:
 - exercício x exercício;
 - exercício x controle;
 - exercício x psicoterapia;
 - exercício x tratamento alternativo;
 - exercício x tratamento farmacológico;
 - exercício + tratamento farmacológico x controle;
 - exercício + psicoterapia x controle;
 - exercício + tratamento farmacológico + psicoterapia x controle.
- sintomas depressivos, pré e pós-intervenção, através de um instrumento validado;
- marcadores sanguíneos, no líquido cefalorraquidiano e de neuroimagem pré e pós-intervenção, relacionados à depressão.

3.7. Risco de viés e avaliação de qualidade

Os estudos, selecionados para a presente revisão sistemática, terão sua avaliação metodológica realizada por dois pesquisadores independentes. Para esta avaliação será utilizado o checklist de *Downs and Black* (DOWNS & BLACK, 1998). Esta ferramenta é validada tanto para ensaios clínicos randomizados (RCT), quanto para não randomizados. O instrumento é composto por 27 questões divididas cinco subitens relacionados a:

- forma de reportar os resultados (se a informação apresentada no estudo permite ao leitor interpretar os dados e resultados livre de viés);
- validade externa (avalia o quanto os achados do estudo são generalizáveis para populações com as mesmas características daquela incluída no estudo);
- viés (avalia a presença de viés quanto aos métodos de mensuração, da exposição ou desfechos, diferentes entre os grupos);
- fatores de confusão/viés de seleção (avalia a presença de viés de seleção dos participantes do estudo que poderia levar a introdução de fatores de confusão inconsistentes);
- poder do estudo (avalia a probabilidade de os achados do estudo serem atribuídos ao acaso).

Cada questão será pontuada com o valor 1 (quando a qualidade estiver presente) ou 0 (qualidade ausente). A questão relacionada a forma de reportar os resultados permite uma pontuação de 0 a 2, sendo que a soma total irá gerar um escore que varia de 0 a 32 pontos. Estudos que obtiverem escores acima de 50% do valor máximo serão considerados de qualidade metodológica moderada. Já aqueles que obtiverem 19 ou mais pontos, serão considerados de alta qualidade.

A qualidade das evidências e a força das recomendações serão avaliadas através do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Serão classificadas em: alta (pouco provável que novas pesquisas mudem a confiança na estimativa do efeito); moderada (pesquisas adicionais, provavelmente, terão um impacto importante na estimativa de efeito, podendo alterar a mesma); **baixo** (muito provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante na estimativa de efeito e, provavelmente alterem a mesma); **muito baixo** (qualquer estimativa de efeito é muito incerta). Já a força de recomendação irá mostrar o quanto a adesão às recomendações, originadas da revisão sistemática, terão vantagens e desvantagens. A força de recomendação poderá ser a favor ou contra a conduta proposta e será classificada em forte ou fraca.

Estas avaliações serão realizadas de acordo com os seguintes critérios: risco de viés em estudos individuais, inconsistências de resultados entre os estudos,

evidência indireta, imprecisão e viés de publicação (GRADE WORKING GROUP, 2004).

4. METANÁLISE

Será conduzida uma metanálise a fim de quantificar o quanto o exercício é capaz de causar alterações nos biomarcadores. Além disso, estima-se quantificar o tipo, o volume, frequência e intensidade para que a prática do exercício induza tais modificações. Todas as análises serão realizadas no software estatístico *Stata* 14.0.

Primeiramente, será verificado o efeito individual e total das intervenções incluídas. Quando os desfechos analisados forem idênticos e estiverem disponíveis na mesma unidade, será utilizada a diferença média ponderada, expressa na unidade do desfecho analisado e respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). Quando os desfechos não estiverem na mesma escala ou unidade de medida, será calculada a diferença de média padronizada (SMD) e respectivo IC95%, como mostra a equação abaixo.

$$SMD = \frac{\textit{diferença na média dos resultados entre grupos}}{\textit{desvio padrão dos resultados entre os participantes}}$$

Em um segundo momento, será realizada uma estimativa do efeito das intervenções. Esta análise será realizada quando o estudo tiver realizado dois tipos de intervenções (ao se comparar dois modelos de exercício, por exemplo), com o objetivo de descrever a magnitude de diferença de dados dos resultados entre dois grupos de intervenção. Serão realizadas diferenças médias/medida de diferença (em que se compara os valores médios entre dois grupos), em que o valor 0 será classificado como nenhuma diferença entre os grupos. Valores maiores e menores que este, indicarão benefício ou dano relacionado à intervenção. Os resultados das estimativas serão expressos com IC de 95% e EP. Para tais análises, a fim de evitar possíveis diferenças entre o número de observações na análise e o número de 'unidades' que foram randomizadas, serão coletadas informações sobre a randomização das amostras, em que será verificado se: os grupos de indivíduos foram randomizados juntos para a mesma intervenção (ensaios clínicos randomizados); os indivíduos foram submetidos a mais de uma intervenção (por exemplo, em um estudo

cruzado ou tratamento simultâneo de vários locais em cada indivíduo) e houve múltiplas observações para o mesmo resultado (por exemplo, medições repetidas, eventos recorrentes, medições em diferentes partes do corpo) (HIGGINS et al., 2019).

Com o objetivo de estabelecer se os estudos são consistentes, será utilizado o teste estatístico de heterogeneidade “I²”, que examinará a hipótese nula de que todos os estudos avaliarão o mesmo efeito. O teste busca determinar se há heterogeneidade (diferenças genuínas subjacentes aos resultados dos estudos), ou homogeneidade (a variação nos achados está apenas relacionada com o acaso). O teste será calculado a partir de resultados obtidos da meta-análise, em que:

$$i^2 = \frac{(Q - gl)}{Q} \times 100\%$$

onde, Q é a estatística de heterogeneidade de *Cochran*, e gl os graus de liberdade. A estatística Q de *Cochran* será calculada somando os desvios quadrados da estimativa de cada estudo (COCHRAN, 1954). Os valores negativos de I² serão colocados em zero para que I² fique entre 0% e 100%. Um valor de 0% indicará que não há heterogeneidade, 25% há uma heterogeneidade baixa, 50% moderada e 75% alta.

A quantificação da heterogeneidade é apenas um componente da variabilidade entre os estudos, sendo a diversidade nos aspectos clínicos e metodológicos, considerados de maior importância (HIGGINS et al, 2003).

Visto que a maioria dos estudos encontram heterogeneidade alta em seus desfechos analisados (HIGGINS et al., 2003), e pressupondo-se encontrar o mesmo no presente estudo, análises de modelo aleatório serão realizadas (DERSIMONIAN & LAIRD, 1986). O efeito aleatório será utilizado devido a diversidade clínica (características dos participantes, intensidade e tempo de cada sessão do exercício, dentre outros) e metodológica (análises realizadas nos estudos, grupos paralelos ou design cruzado, dentre outros), visto que, na maioria das vezes, não é possível distinguir se a heterogeneidade resulta de um fator exclusivo ou de ambos (HIGGINS et al., 2019).

Se, porventura, for encontrada homogeneidade entre os estudos, será aplicado o método estatístico fixo. Este método supõe que as diferenças observadas entre os resultados dos estudos são devidas apenas ao acaso (ou seja, que não há heterogeneidade estatística). E, caso seja encontrado um pequeno número de

estudos (<10) com alta heterogeneidade, para os devidos desfechos, poderá ser utilizado o método de efeito fixo, visto que fornecerá estimativas mais robustas do efeito médio da intervenção (largura da distribuição dos efeitos da intervenção, por exemplo). Porém, poderá ser desconsiderada qualquer heterogeneidade (HIGGINS et al., 2019).

Será realizado o teste de sensibilidade a fim de tentar esclarecer a alta heterogeneidade encontrada na estatística de I^2 , se aplicável. Ainda, identificaremos possíveis efeitos dos subgrupos em mudanças nas concentrações dos marcadores de sangue, líquido cefalorraquidiano e de imagem. Esta análise será possível se houver um número ≥ 10 de estudos em cada subgrupo. Para esta análise, será utilizada a estatística de I^2 e farão parte dos subgrupos: sexo dos participantes, o modelo e intensidade do exercício, duração de cada sessão (em minutos), a frequência (em dias por semana), tempo total da intervenção (em semanas) e risco de viés de publicação. O risco de viés de publicação será avaliado através do teste de *Egger*, sendo considerado o valor de $p < 0,10$ indicando a presença de viés de publicação (EGGER et al., 1997).

A seguir, uma meta-regressão será utilizada para verificar o quanto as covariáveis poderão estar influenciando no tamanho do efeito das intervenções. Os resultados serão expressos em diferenças de medidas. A meta-regressão será realizada se houver um número de ≥ 10 estudos para cada covariável, que serão compostas por: modelo e intensidade do exercício, frequência, duração e tempo total das intervenções, sexo e idade dos participantes, utilização de medicamento antidepressivo, tempo de diagnóstico da depressão, entre outros.

Para os estudos que tiverem realizado mais de um tipo de intervenção, as mesmas serão incluídas na análise individualmente (por exemplo, ao se comparar mais de um modelo de exercício). Aqueles estudos que tiverem dados de diferentes períodos, serão utilizadas apenas as medidas da linha de base e ao final da intervenção. Medidas de mudança no desvio padrão (DP), pré e pós-intervenção, que estiverem descritas, serão utilizadas neste estudo. Caso o DP não seja relatado, o mesmo será estimado através do coeficiente de correlação, para cada desfecho primário, de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS et al., 2019):

$$corr = \frac{DP_{pré}^2 + DP_{pós}^2 - \Delta DP^2}{2 \times DP_{pré} \times DP_{pós}}$$

$$\Delta DP = \sqrt[2]{(DP_{pré}^2 + DP_{pós}^2 + 2 \times corr \times DP_{pré} \times DP_{pós})}$$

5. CRONOGRAMA

	Out/ 20	Nov/ 20	Dez/ 20	Jan/ 21	Fev/ 21	Mar/ 21	Abr/ 21	Mai/ 21	Jun/ 21	Jul/2 1
Revisão de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Qualificação do projeto					x					
Coleta de dados						x	x			
Análise dos dados						x	x	x		
Elaboração do artigo								x	x	
Defesa da dissertação										x

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. **Lippincott Williams & Wilkins**, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (4th ed., textual revisions). Washington, DC, **APA**; 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). **American Psychiatric Association Publishing**, 2013.

ANDERSON, J. E.; MICHALAK, E. E.; LAM, R. W. Depression in primary care: Tools for screening, diagnosis, and measuring response to treatment. **British Columbia Medical Journal**, v. 44, n. 8, p. 415-419, 2002.

ANDREAZZA, A. C. et al. Guidelines for the standardized collection of blood-based biomarkers in psychiatry: Steps for laboratory validity—a consensus of the Biomarkers Task Force from the WFSBP. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 20, n. 5, p. 340-351, 2019.

ANLAR, B.; SULLIVAN, K. A.; FELDMAN, E. L. Insulin-like growth factor-I and central nervous system development. **Hormone and Metabolic Research**, v. 31, n. 02/03, p. 120-125, 1999.

BASTA-KAIM, A. et al. Prenatal stress affects insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level and IGF-1 receptor phosphorylation in the brain of adult rats. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 9, p. 1546-1556, 2014.

BECK, A.T.; ALFORD, B.A. Depression: Causes and treatment (second edition). **University of Pennsylvania Press**, 2014.

BESNIER, F. et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 60, n. 1, p. 27-35, 2017.

BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 69, n. 3, p. 89-95, 2001.

BOYD, J. G.; GORDON, T. Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. **Molecular Neurobiology**, v. 27, n. 3, p. 277-323, 2003.

BULLMORE, E. **The inflamed mind: a radical new approach to depression**. Picador, 2018.

CANLI, T.; LESCH, K-P. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. **Nature Neuroscience**, v. 10, n. 9, p. 1103-1109, 2007.

- CARSON, B. P. The potential role of contraction-induced myokines in the regulation of metabolic function for the prevention and treatment of type 2 diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 97, 2017.
- CASPERSEN, C. J. et al. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Report**, v. 100, n. 2, p. 126-131, 1985.
- CERVENKA, I.; AGUDELO, L.Z.; RUAS, J.L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. **Science**, v. 357, n. 6349, 2017.
- CHISHOLM, D. et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 5, p. 415-424, 2016.
- CLAES, S. et al. The kynurenine pathway in major depression: haplotype analysis of three related functional candidate genes. **Psychiatry Research**, v. 188, n. 3, p. 355-360, 2011.
- COCHRAN W.G. The combination of estimates from different experiments. **Biometrics**. 1954;10:101-29
- COONEY, G.M. et al. Exercise for depression. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 9, 2013.
- COPPEN A: The biochemistry of affective disorders. **British Journal of Psychiatry**, v. 113, p.1237–1264, 1967.
- CUIJPERS P, TURNER EH, MOHR DC, et al. Comparison of psychotherapies for adult depression to pill placebo control groups: a meta-analysis. **Psychology Medicine**, 2014; 44:685–95.
- DANTZER, R.; KELLEY, K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 21, n. 2, p. 153-160, 2007.
- DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled Clinical Trials**, v. 7, n. 3, p. 177-188, 1986.

DIETRICH, A.; AUDIFFREN, M. The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 6, p. 1305-1325, 2011.

DOUGHERTY, D. D.; RAUCH, S. L. Brain correlates of antidepressant treatment outcome from neuroimaging studies in depression. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 91-103, 2007.

DOWNS, S. H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 52, n. 6, p. 377-384, 1998.

DUNN, A.J.; SWIERGIEL, A.H.; DE BEAUREPAIRE, R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 891-909, 2005.

EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **British Medical Journal**, v. 315, n. 7109, p. 629-634, 1997.

ERICKSON, K. I. et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. **Hippocampus**, v. 19, n. 10, p. 1030-1039, 2009.

EUGENE, A. R. Association of sleep among 30 antidepressants: a population-wide adverse drug reaction study, 2004–2019. **Peer Journal**, v. 8, p. e8748, 2020.

FERGUSON, B. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription 9th Ed. 2014. **The Journal of the Canadian Chiropractic Association**, v. 58, n. 3, p. 328, 2014.

FRANK, M. G. et al. Stress sounds the alarm: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 48, p. 1-7, 2015.

FREI B. Molecular and biological mechanisms of antioxidant action. **FASEB Journal**, v. 13, n. 9, p. 963-4, 1999.

FUCHS, E. et al. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. **European Neuropsychopharmacology**, v. 14, p. S481-S490, 2004.

GARBER, C.E. et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334-59, 2001.

GIBNEY, S.M. et al. Poly I: C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 28, p. 170-181, 2013.

GRADE WORKING GROUP. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**, v. 328, n. 7454, p. 1490, 2004.

GREENWOOD, B. N. The role of dopamine in overcoming aversion with exercise. **Brain Research**, v. 1713, p. 102-108, 2019.

HAAPAKOSKI, R. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 49, p. 206-215, 2015.

HACIMUSALAR, Y.; EŞEL, E. Suggested biomarkers for major depressive disorder. **Archives of Neuropsychiatry**, v. 55, n. 3, p. 280, 2018.

HALLGREN, M., STUBBS, B., VANCAMPFORT, D., LUNDIN, A., JÄÄKALLIO, P., & FORSELL, Y. (2017). Treatment guidelines for depression: greater emphasis on physical activity is needed. **European Psychiatry**, 40, 1-3.

HENNINGS, A. et al. Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization—results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA. **Psychiatry Research**, v. 210, n. 3, p. 925-933, 2013.

HIGGINS, J.P.T. et al. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. John Wiley & Sons, London, 2019.

HIGGINS, J.P.T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p. 557-560, 2003.

HOWARTH, C.; GLEESON, P.; ATTWELL, D.. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 32, n. 7, p. 1222-1232, 2012.

IANCU, S. C. et al. Long-term disability in major depressive disorder: a 6-year follow-up study. **Psychological Medicine**, v. 50, n. 10, p. 1644-1652, 2019.

JAMES, M. L.; GAMBHIR, S. S. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. **Physiological Reviews**, v. 92, n. 2, p. 897-965, 2012.

JAMES, S. L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, 2018.

KANDOLA, A. et al. Physical activity and depression: towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 107, p. 525-539, 2019.

KENNEDY, P.J. et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. **Neuropharmacology**, v. 112, p. 399-412, 2017.

KIM, S. et al. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 471, n. 3, p. 491-505, 2019.

KLEMPIN, F. et al. Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 19, p. 8270-8275, 2013.

KNAPP, L.T.; KLANN, E. Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: contributory or inhibitory? **Journal of Neuroscience Research**, v. 70, n. 1, p. 1-7, 2002.

KÖHLER, C. A. et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 135, n. 5, p. 373-387, 2017.

KROGH, J. et al. Copeptin during rest and exercise in major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 151, n. 1, p. 284-290, 2013.

KROGH, J. et al. Growth hormone, prolactin and cortisol response to exercise in patients with depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 125, n. 1-3, p. 189-197, 2010.

KROGH, J. et al. The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression—a randomized clinical trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 165, p. 24-30, 2014.

LEVINE, J. et al. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. **Neuropsychobiology**, v. 40, n. 4, p. 171-176, 1999.

LIN, T.-W.; KUO, Y.-M. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. **Brain Sciences**, v. 3, n. 1, p. 39-53, 2013.

LINDSAY, R. M. et al. Neurotrophic factors: from molecule to man. **Trends in Neurosciences**, v. 17, n. 5, p. 182-190, 1994.

LLORENS-MARTIN, M.; TORRES-ALEMÁN, I.; TREJO, J. L. Growth factors as mediators of exercise actions on the brain. **Neuromolecular Medicine**, v. 10, n. 2, p. 99-107, 2008.

MAES, M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 11-38, 1995.

MAES, M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. **Neuroendocrinology Letters**, v. 29, n. 3, p. 287-291, 2008.

MAES, M.; CARVALHO, A.F. The compensatory immune-regulatory reflex system (CIRS) in depression and bipolar disorder. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 12, p. 8885-8903, 2018.

MAGISTRETTI, P. J.; ALLAMAN, I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 235, 2018.

MAMMEN, G.; FAULKNER, G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 45, n. 5, p. 649-657, 2013.

MANJI, H. K.; DUMAN, R. S. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 35, n. 2, p. 5-49, 2001.

MILLISCHER, V. et al. Twelve-week physical exercise does not have a long-lasting effect on kynurenines in plasma of depressed patients. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 13, p. 967, 2017.

MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, e1000097, 2009.

MORGENTHALER, F. D. et al. Glucose and lactate are equally effective in energizing activity-dependent synaptic vesicle turnover in purified cortical neurons. **Neuroscience**, v. 141, n. 1, p. 157-165, 2006.

MOUSSAVI S., CHATTERJI S., VERDES E., TANDON A., PATEL V., USTUN B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. **The Lancet**. 370(9590), 851–858, 2007.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH et al. Depression: The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults (updated edition). **The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists**, Leicester-UK, 2017.

NIBUYA, M. et al. Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. **Neuroscience Letters**, v. 267, n. 2, p. 81-84, 1999.

NICASTRO, T. M.; GREENWOOD, B. N. Central monoaminergic systems are a site of convergence of signals conveying the experience of exercise to brain circuits involved in cognition and emotional behavior. **Current Zoology**, v. 62, n. 3, p. 293-306, 2016.

NIEMAN, D. C.; NEHLSSEN-CANNARELLA, S. L. The immune response to exercise. In: **Seminars in Hematology**, v. 31, n. 2, p. 166-179, 1994.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE et al. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. World Health Organization, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE et al. Investing in mental health. 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Mental health action plan 2013-2020. 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Depression**; 2018. Acessado em 05/11/2020. Online. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> .

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. ICD-11 **International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics**. Eleventh Revision. Reference Guide. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. The WHO special initiative for mental health (2019-2023): universal health coverage for mental health. World Health Organization, 2019.

PAPP, C. et al. Alteration of the irisin–brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 12, p. 2023, 2017.

PATEL, P.D. et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. **Journal of Psychiatric Research**, v. 34, n. 6, p. 383-392, 2000.

PEDERSEN, B.K. et al. Role of myokines in exercise and metabolism. **Journal of Applied Physiology**, v. 103, n. 3, p. 1093-1098, 2007.

PENG, J. et al. Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS-NLRP3 inflammatory signaling pathway. **Molecular Immunology**, v. 91, p. 185-194, 2017.

PERO, R.W. et al. Oxidative stress, DNA repair, and cancer susceptibility. **Cancer Detection and Prevention**, v. 14, n. 5, p. 555-561, 1990.

PHILLIPS, C.; FAHIMI, A. Immune and neuroprotective effects of physical activity on the brain in depression. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 498, 2018.

PINTO, J.V.; MOULIN, T.C.; AMARAL, O.B. On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 83, p. 97-108, 2017.

PITTENGER, C.; DUMAN, R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 1, p. 88-109, 2008.

POLYAKOVA, M. et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 174, p. 432-440, 2015.

RAISON, C.L. et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. **Molecular Psychiatry**, v. 15, n. 4, p. 393-403, 2010.

RISO L.P., BLANDINO J.A., PENNA S., DACEY S., GRANT M.M., TOIT P.L., et al. Cognitive aspects of chronic depression. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 112, p. 72-80, 2003.

ROCHE, S.; GABELLE, A.; LEHMANN, S. Clinical proteomics of the cerebrospinal fluid: towards the discovery of new biomarkers. **PROTEOMICS-Clinical Applications**, v. 2, n. 3, p. 428-436, 2008.

SAPOLSKY, R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, n. 10, p. 925-935, 2000.

SHEEHAN, D., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., DUNBAR, G. C. (1998). The Mini international neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. **Journal of Clinical Psychiatry**, 59(suppl 20), 22–33

SHELIN, Y.I.; GADO, M.H.; KRAEMER, H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 8, p. 1516-1518, 2003.

SCHILDKRAUT J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **American Journal of Psychiatry**, v. 122, p. 509–522, 1965.

SCHUCH, F.B., DESLANDES, A.C., STUBBS, B., GOSMANN, N.P., SILVA, C.T., & FLECK, M.P. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 61, 1–11, 2016.

SCHUCH, F.B.; VASCONCELOS-MORENO, M.P., BOROWSKY, C., ZIMMERMANN, A.B., WOLLENHAUPT-AGUIAR, B., FERRARI, P., & DE ALMEIDA FLECK, M. P. The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 264, n. 7, p. 605-613, 2014.

SCHUCH, F.B.; STUBBS, B. The role of exercise in preventing and treating depression. **Current Sports Medicine Reports**, v. 18, n. 8, p. 299-304, 2019.

SILVERMAN, M.N.; PEARCE, B.D., BIRON, C.A., & MILLER, A.H..Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. **Viral Immunology**, v. 18, n. 1, p. 41-78, 2005.

SOLOMON, D.A., KELLER, M.B., LEON, A.C., et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, p. 229–33, 2000.

SPITZER, R. L.; ENDICOTT, J.; ROBINS, E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. **Archives of General Psychiatry**, v. 35, n. 6, p. 773-782, 1978.

STONE, T.W.; FORREST, C.M.; DARLINGTON, L.G. Kynurenine pathway inhibition as a therapeutic strategy for neuroprotection. **The FEBS Journal**, v. 279, n. 8, p. 1386-1397, 2012.

STUBBS, B.; SCHUCH, F. Physical **activity and exercise as a treatment of depression: evidence and neurobiological mechanism**. In: Neurobiology of Depression. Academic Press, 2019. p. 293-299.

SZCZĘSNY, E; ŚLUSARCZYK, J.; GŁOMBIK, K.; BUDZISZEWSKA, B.; KUBERA, M.; LASOŃ, W.; & BASTA-KAIM, A. . Possible contribution of IGF-1 to depressive disorder. **Pharmacological Reports**, v. 65, n. 6, p. 1622-1631, 2013.

SZUHANY, K.L.; BUGATTI, M.; OTTO, M.W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Psychiatric Research**, v. 60, p. 56-64, 2015.

TREJO, J.L.; CARRO, E.; TORRES-ALEMÁN, I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 5, p. 1628-1634, 2001.

TREJO, J.L.; LLORENS-MARTIN, M.V.; TORRES-ALEMÁN, I. The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 37, n. 2, p. 402-411, 2008.

TRIVEDI, M. H. et al. Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 2, p. 246-258, 2008.

TUMANI, H. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in chronic neurological diseases. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 8, n. 4, p. 479-494, 2008.

VALENZUELA, P. L. et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. **Ageing Research Reviews**, p. 101108, 2020.

VANCAMPFORT, D. et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **World Psychiatry**, v. 14, n. 3, p. 339-347, 2015.

VON W., A. et al. Combination of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of chronic depression: a systematic review and meta-analysis. **BMC Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 61, 2012.

VOS T., HABY M.M., BARENDREGT J.J., KRUIJSHAAR M., CORRY J., ANDREWS G. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. **Archives Of General Psychiatry**, v. 61, p. 1097–1103, 2004.

VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1545-1602, 2016.

VOS, T et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1204-1222, 2020.

WANG, P.S. et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. **The Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 841-850, 2007.

WALKER, E. R.; MCGEE, R. E.; DRUSS, B. G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 4, p. 334-341, 2015.

WEISSLEDER, R.; MAHMOOD, U. Molecular imaging. **Radiology**, v. 219, n. 2, p. 316-333, 2001.

WERNER, H.; LEROITH, D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 12, p. 1947-1953, 2014.

YARLAGADDA, A.; ALFSON, E.; CLAYTON, A.H. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. **Psychiatry (Edgmont)**, v. 6, n. 11, p. 18, 2009.

ZHANG, W. et al. Irisin: a myokine with locomotor activity. **Neuroscience Letters**, v. 595, p. 7-11, 2015.

ZHUO, M. et al. Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus. **Science**, v. 260, n. 5116, p. 1946-1950, 1993.

ZIGMOND, M. J. et al. Neurorestoration by physical exercise: moving forward. **Parkinsonism & related Disorders**, v. 18, p. S147-S150, 2012.

2. Relatório do trabalho de campo

2.1. Introdução

O presente relatório do trabalho de campo abordou as etapas realizadas para que a coleta de dados do estudo intitulado “Efeitos do exercício físico em biomarcadores em pessoas com depressão: uma revisão sistemática e metanálise” pudesse ocorrer. Foi descrita a logística utilizada para a coleta, organização e análise dos dados. Além disso, foram descritas algumas atividades realizadas pela pesquisadora, durante o período de Mestrado.

2.2. Coleta de dados

O projeto defendido na qualificação tinha por objetivo realizar buscas referentes aos efeitos agudos e crônicos do exercício físico sobre marcadores sanguíneos, no LCR e em exames de imagem, em pessoas com depressão. Porém, após orientação da banca, optou-se por realizar uma revisão sistemática verificando apenas os efeitos crônicos do exercício físico sobre marcadores sanguíneos.

Os dados foram coletados em duas etapas. A primeira delas, foi realizada em agosto de 2021, conforme mostra a figura 1. A fim de identificar novos artigos publicados, foi realizada uma atualização das buscas iniciais, em fevereiro de 2022 (figura 2). Em ambas as buscas, foram utilizadas as seguintes bases de dados: *PubMed*, *PsycINFO*, *Cochrane Library*, *SportDiscus*, *Embase*, *Scopus*, e *Web of Science*. A combinação de termos/descriptores pesquisados fora realizada da mesma forma, em inglês, apenas fazendo ajustes necessários para cada base de dados. De maneira geral, as buscas foram realizadas com as seguintes combinações: (“exercise” OR “physical activity” OR “High-Intensity Interval Training” OR “resistance training” OR “aerobic training”) AND (“depress*”) AND (“biomark*” OR “oxidative stress” OR “immun*” OR “inflammat*” OR “neurotrophin” OR “brain-derived neurotrophic factor” OR “cytokines” OR “serotonin” OR “cortisol” OR “Interleukin” OR “growth-hormone” OR “insuline like fator-1” OR “kynurenine”) AND (randomi* OR rct OR “clinical trial*”).

Além disso, foram realizadas buscas na “Cochrane Database of Systematic Reviews”, “ClinicalTrials.com” e artigos obtidos através da verificação das listas de referências dos estudos incluídos na presente revisão sistemática. Após diversas tentativas de combinações de termos, nenhum resultado foi encontrado na base de dados “SciELO” e optou-se então, por excluí-la das bases previamente selecionadas.

No projeto de pesquisa foi descrito que seria incluído qualquer estudo experimental e que tivesse medidas de sintomas depressivos pré e pós-intervenção. Para um melhor desenvolvimento das análises estatísticas, conforme orientações da banca, optou-se por incluir apenas ensaios clínicos randomizados (ECR). Já a medida de sintomas depressivos foi considerada desfecho secundário. E, embora estes dados não fossem obtidos em alguns estudos (CARNEIRO et al., 2016; CARNEIRO et al., 2016b, KROGH et al., 2014; RETHORST et al., 2014 e TOUPS et al., 2011), os mesmos foram incluídos na revisão sistemática por atenderem aos demais critérios.

Por fim, aqueles estudos que tivessem, em suas amostras, outras formas de depressão unipolar (além do transtorno depressivo maior) também foram incluídos nesta revisão (CARNEIRO et al., 2016; CARNEIRO et al., 2016b; IMBODEN et al., 2021 e MILLISCHER et al., 2017).

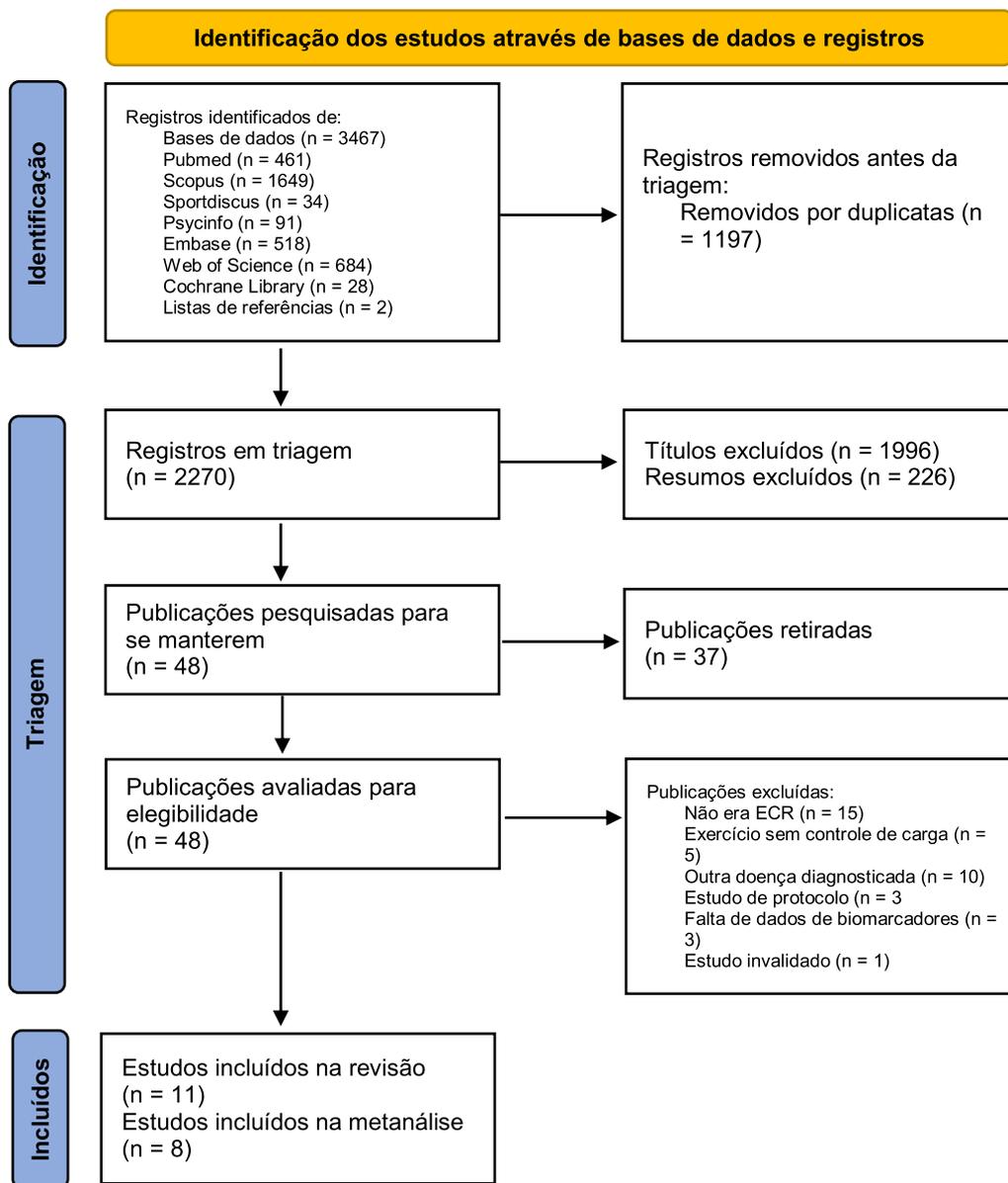


Figura 1. Fluxograma da primeira coleta de dados (agosto/2021).

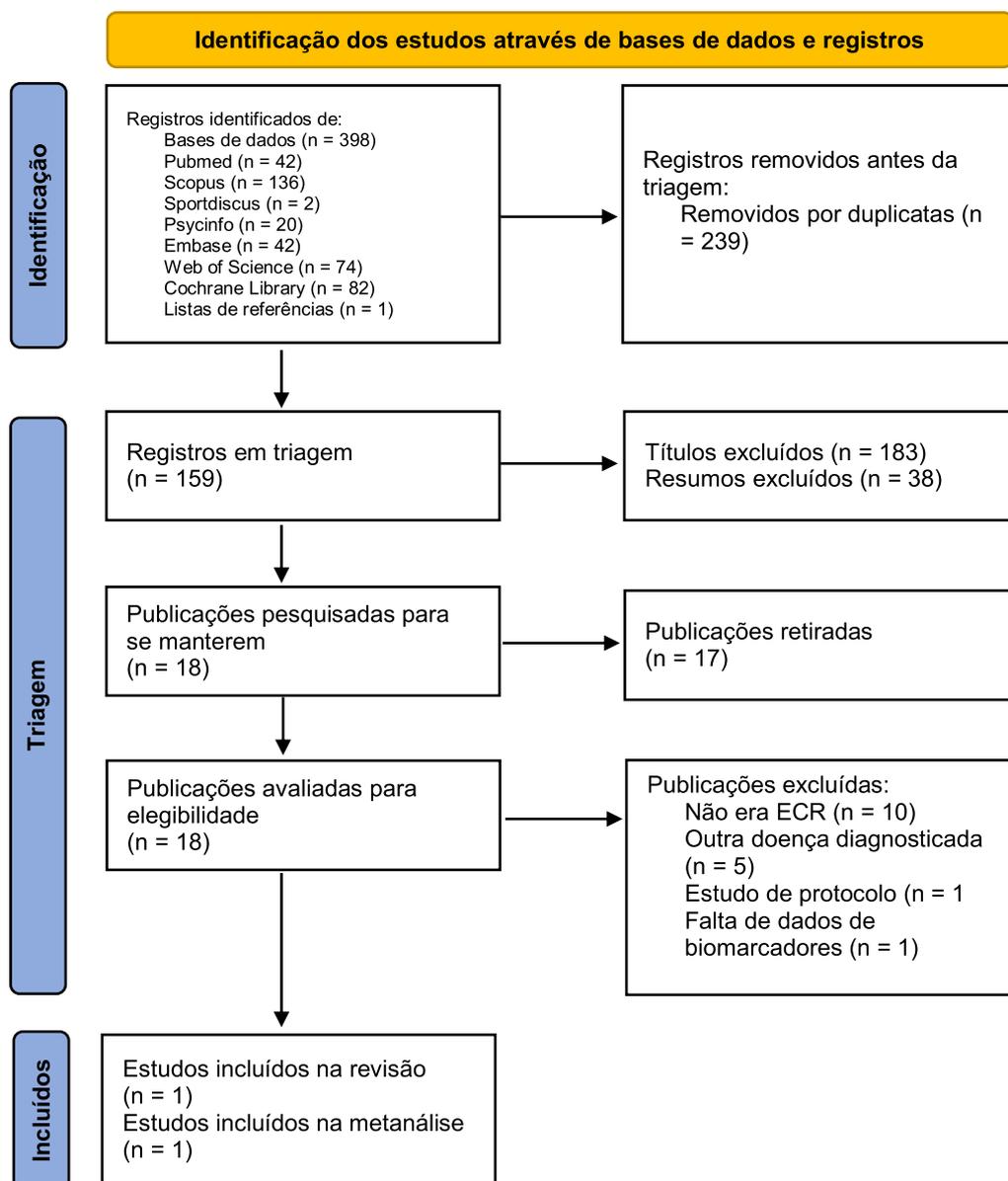


Figura 2. Fluxograma da atualização das buscas (Fevereiro/2022).

2.3. Extração de dados

Após a seleção dos estudos, foram extraídos dados para o editor de planilhas Microsoft Excel. Foram coletadas informações sobre: autor, ano de publicação, número total, sexo e idade dos sujeitos das amostras, tipo de exercício, medidas de biomarcadores e sintomas depressivos pré e pós-intervenção. Os biomarcadores que estavam em diferentes unidades de medidas foram convertidos para a unidade mais frequente entre os estudos (exemplo: cortisol - $\mu\text{g/dL}$ to ng/mL , sendo $1 \mu\text{g/dL} = 10 \text{ng/mL}$).

2.4. Alteração no cronograma

Devido a mudanças pessoais, profissionais e acadêmicas, decorrentes da pandemia de COVID-19, foi solicitada prorrogação no prazo de defesa final, da presente Dissertação de Mestrado. Segue, abaixo, o novo cronograma:

	Fev/ 21	Mar/21 - Jan/22	Ago/ 21	Set/ 21	Out/ 21	Nov/ 21	Dez/ 21	Jan/ 22	Fev/ 22	Mar/ 22	Abr/ 22	Mai/ 22	Jun/ 22
Qualificação do projeto	x												
Atividades acadêmicas		x											
Coleta e extração dos dados			x	x	x			x	x	x			
Análise dos dados												x	
Elaboração do artigo			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Defesa da dissertação													x

2.5. Atividades desenvolvidas

Durante o curso de mestrado, participei de atividades de pesquisa no Grupo de Estudos em Neurociência, Atividade Física e Exercício (ESEF-UFPeI). Neste período, publicamos dois artigos (CAPUTO et al., 2022; FETER et al., 2021) em periódicos científicos internacionais (*Journal of Visual Impairment & Blindness* e *Journal of Psychiatric Research*) e outro artigo (DELPINO et al., 2022) está sendo revisado e será submetido em breve. Além disso, apresentei e colaborei na apresentação de resultados de estudos em congressos e eventos científicos (CUNHA et al., 2020; CUNHA et al., 2021; ALT et al., 2019; LIMA et al., 2019; CUNHA et al., 2019 e CASSURIAGA et al., 2019).

Na revisão sistemática de Caputo et al. (2022) auxiliei na seleção dos estudos a serem incluídos na revisão, avaliação da qualidade metodológica e na escrita do artigo. Foram realizadas buscas, em cinco diferentes bases de dados, por estudos transversais que descrevessem a relação entre atividade física e qualidade de vida em pessoas com deficiência visual. Foram encontrados 327 estudos, sendo oito

destes, incluídos na revisão. Embora poucos estudos tenham verificado esta associação, constatamos que pessoas com deficiência visual, envolvidas em atividade física, são mais propensas a terem melhor qualidade de vida, em aspectos como melhor saúde física e psicológica.

No estudo de Feter et al. (2021) participei auxiliando na escrita do artigo, que foi realizado com base no banco de dados britânico ELSA (*English Longitudinal Study of Aging*). O ELSA é um estudo de coorte nacional, em andamento, de adultos, e o nosso objetivo foi examinar o efeito geral e estratificado por idade, da atividade física sobre o risco de desenvolver demência em idosos com comprometimento cognitivo leve. Os dados utilizados foram coletados na primeira onda do estudo (2002/2003) e acompanhados até a nona onda (2018/2019), em que dos 12.099 sujeitos, 521 entraram na amostra deste estudo.

Em síntese, concluiu-se que a atividade física, de intensidade moderada, uma vez por semana, reduziu a incidência de demência em idosos com comprometimento cognitivo leve durante um seguimento de 17 anos.

Por fim, o estudo realizado por Delpino et al. (2022) é uma revisão sistemática que teve por objetivo verificar a prevalência de ansiedade durante a pandemia de COVID-19, no mundo todo. As buscas foram concluídas em junho de 2021 e foram encontrados 3.740 artigos. Destes, 194 estudos observacionais, com adultos, entraram nesta revisão. Cerca de 35% (851.000 pessoas) da população apresentou quadros de ansiedade durante o período de pandemia. Deste total, 58,7% apresentaram quadros leves de ansiedade e 13,2% quadros extremamente severos. Neste estudo, auxiliei realizando a avaliação da qualidade metodológica dos estudos e revisão para submissão do mesmo.

Referências

Artigos científicos

CAPUTO, E.L.; PORCELLIS DA SILVA, R.B., LEAL DA CUNHA, L., KRÜGER, G.R., & REICHERT, F.F. Physical Activity and Quality of Life in People With Visual Impairments: A Systematic Review. **Journal of Visual Impairment & Blindness**, v.116, p.48 - 60, 2022.

DELPINO, F.M.; SILVA, C.N.; JERÔNIMO, J.S.; MULLING, E.S.; CUNHA, L.L.; WEYMAR, M.K.; ALT, A.; CAPUTO, E.L.; FETER, N. Prevalence of anxiety during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis of over 2 million people.

FETER, N.; DUMITH, S.C., SMITH, E.C., DA CUNHA, L.L., CASSURIAGA, J., LEITE, J.S., ... & ROMBALDI, A.J. Physical activity attenuates the risk for dementia associated with aging in older adults with mild cognitive impairment. Findings from a population-based cohort study. **Journal of Psychiatric Research**, v.141, p.1 - 8, 2021.

Apresentações/colaborações de trabalhos em eventos científicos

CUNHA, L. L. et al. A prática de atividade física relacionada aos sintomas depressivos durante a pandemia de covid-19 no sul do brasil. XXIII Encontro de Pós-Graduação, da 7ª Semana Integrada de Inovação, Ensino, Pesquisa e Extensão, 2021, Pelotas.

CUNHA, L. L. Atividade física e qualidade de vida em pessoas com deficiência visual: uma revisão sistemática. Salão Universitário - 19ª Mostra de Pós-Graduação, 2020, Pelotas. Ciências da Saúde. 2020.

ALT, R. et al. Associação entre aptidão cardiorrespiratória e perfil oxidativo no córtex cerebral de camundongos adultos. XXVIII Congresso de Iniciação Científica, 2019, Pelotas. Anais do XXVIII Congresso de Iniciação Científica. 2019.

LIMA, L. R. et al. Exercício e mente: acesso do conhecimento científico sobre atividade física e saúde mental. V Congresso de Ensino de Graduação, 2019, Pelotas. Anais do V Congresso de Ensino de Graduação. 2019.

CUNHA L.L. et al. Força de reação vertical do solo de exercícios realizados em meio aquático e terrestre: uma revisão sistemática. XXI Encontro de Pós-Graduação, da 7ª Semana Integrada de Inovação, Ensino, Pesquisa e Extensão, 2019, Pelotas.

3. Artigo

Artigo nas normas do “Journal of Affective Disorders”

Title page

Title: Effects of exercise training on inflammatory, neurotrophic and immunological markers and neurotransmitters in people with depression: a systematic review and meta-analysis.

Running title: Exercise in people with depression.

Authors: Larissa L da Cunha ^{1,2}, Natan Feter ³, Ricardo Alt ², Airton J Rombaldi ^{1,2}

Authors' affiliation:

¹ Postgraduate Program of Physical Education, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil.

² Study Group of Neuroscience, Physical Activity and Exercise, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil.

³ Postgraduate Program of Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Conflict of interest: None to declare.

Funding: None.

Support: None.

Corresponding author: Larissa Leal da Cunha

Postgraduate Program of Physical Education, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil. Luiz de Camões, 625 St; 96055-630 Zip Code.

E-mail adress: larissacfisio@gmail.com

Telephone contact: +55 53 32732752

Effects of exercise training on inflammatory, neurotrophic and immunological markers and neurotransmitters in people with depression: a systematic review and meta-analysis

Abstract

Background: Major depressive disorder is the most common type of mental disorder. The biological pathway by which exercise promotes its antidepressant effects remained unclear. This study aimed to perform a qualitative and quantitative analysis of the chronic effects of exercise on blood biomarkers and correlate these findings with changes in depressive symptoms in adults with depression.

Methods: Randomized controlled trials (RCT) were screened in different databases (PubMed, PsycINFO, Cochrane Library, SportDiscus, Embase, Scopus, and Web of Science) until February 2022. RCT published in English, Portuguese or Spanish with no time restriction were included.

Results: From 3,865 records, 12 studies (N=757 participants, mean age (SD): 43 (11), 66.2% women) were included in this review. Results showed that chronic exercise training increases circulating BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (SMD: 0.44, 95%CI: 0.15, 0.73) and Kynurenine (SMD: 0.29, 95%CI: 0.04, 0.54) and reduced depressive symptoms (SMD: -0.72, 95%CI: -1.08, -0.37) in adults with major depression disorder. Furthermore, an improvement in circulating levels of BDNF, Kynurenine and IL-6 (Interleukyn-6) was associated with decreases in depressive symptoms ($r=-0.67$, $p=0.021$).

Limitations: Results were not stratified by the type of medication used by participants due to the lack of reporting of the included studies. Also, only a few studies provided required data on other biomarkers (e.g., TNF- α and IL-10) besides BDNF and kynurenine.

Conclusions: Chronic exercise training improved circulating levels of BDNF and kynurenine in adults with major depressive disorders.

1. Background

Depression is a mental disorder that affected 5%, or 350 million people, worldwide in 2019 (GBD, 2019), the sixth most disabling condition in the world (Vos et al., 2020). Major depressive disorder (MDD) is the most prevalent type of depression (Kessler et al., 2005), with a lifetime prevalence of 6–15% (Bromet et al., 2011). The pathogenesis of depression is related to changes in some physiological processes associated with neurotrophins (Hanson et al., 2011), endocrine (Berger et al., 2016), oxidative, inflammatory (Anderson & Maes, 2014; Haapakoski et al., 2015), and immunological factors (Maes, 1995). Indeed, pharmacological therapeutics, including antidepressant drugs, have focused on improving several of these biomarkers. Although antidepressant drugs effectively reduce the severity and frequency of depressive symptoms; however, side effects like weight gain, increases in blood pressure, and impairment of sexual functions are experienced (National Health System, 2022). Furthermore, the effectiveness of antidepressants was questioned by placebo-controlled clinical trials showing only a small effect size (Khan & Brown, 2015). In light of these limitations, non-pharmacological alternatives such as exercise have emerged.

Several meta-analyses have demonstrated that physical exercise is an effective treatment for depression (Cooney et al., 2013, Danielsson et al., 2013, Josefsson et al., 2014, Krogh et al., 2011, Schuch et al., 2016). However, studies examining the underlying biological mechanisms responsible for the antidepressant effect of exercise are scanty. Previous systematic reviews and meta-analyses have confirmed that exercise can induce chronic responses in hormones, neurotrophins, and inflammation biomarkers in people with depression (Feter et al., 2019, Schuch et al., 2016). Exercise-induced release of myokines such as irisin and interleukin-6 (Chow et al., 2022) and improvement in other depression-related biomarkers (Krogh et al., 2013; Schuch et al., 2014) are hypothesized as one of the antidepressant physiological pathways. However, the underlying biological mechanisms are not entirely elucidated with clarity at this present moment. In order to fill this gap, this systematic review sought to identify the chronic effects of exercise training, versus the comparator group, on biomarkers in people with major depressive disorder.

2. Methods

The present systematic review was performed according to the PRISMA statement (Page et al., 2020) (Supplementary Table 4). The present study was registered on PROSPERO (ID: CRD42021221177), and some changes were made on the project in order to carry out the study. Initially, we had designed to use any experimental study, with or without a comparator group, in addition to including acute effects of physical exercise. After reviewing and discussing the design, we decided to include only randomized clinical trials with a comparator (control group or studies with two or more groups with different interventions). Moreover, for a better comparator effect, we decided to check only the chronic effects of physical exercise on the outcomes.

2.1. Literature Search

Two independent authors (LLC and RA) conducted searches from August 2021 until February 2022 at MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Sportdiscus, Web of Science, PsycINFO, Cochrane Library, and in the list of references from de articles included. We included RCT published in English, Portuguese or Spanish with no publication time restriction.

The following search strategy was used: (“exercise” OR “physical activity” OR “High-Intensity Interval Training” OR “resistance training” OR “aerobic training”) AND (“depress*”) AND (“biomark*” OR “oxidative stress” OR “immun*” OR “inflammat*” OR “neurotrophin” OR “brain-derived neurotrophic factor” OR “cytokines” OR “serotonin” OR “cortisol” OR “Interleukin” OR “ “growth-hormone” OR “insuline like fator-1” OR “kynurenine”) AND (randomi* OR rct OR "clinical trial*"). All databases search strategies are presented in Supplementary table 5.

2.2. Eligibility criteria

All retrieved reports were imported for Mendeley reference management software and duplicates were removed. Two independent reviewers (LLC and RA) read the titles and abstracts independently. Disagreements were decided by a third researcher (NF). All abstracts that did not provide sufficient information regarding the inclusion and

exclusion criteria were assessed in the full text. Only randomized clinical trials examining the effect of chronic exercise intervention in biomarkers presenting pre and post-blood markers were included. The exercise was defined as a planned, structured, and repetitive intervention to improve or maintain one or more components of physical conditioning (Caspersen et al., 1985). Chronic exercise constitutes exercise bouts that last a period per session, multiple sessions per week, over weeks with specific aims such as improving physical fitness, performance, or health (Kenney, Wilmore, & Costill, 2019; Xue, Yang, & Huang, 2019). Other inclusion criteria included studies with samples composed of adults with unipolar depressive disorder diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM), International Classification of Diseases (ICD) or Diagnostic and assessed by psychiatrists and/or through the use of standardized instruments such as Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Composite International Diagnostic Interview (CIDI), and Structured Clinical Interview (SCID). We excluded studies in which the sample had another associated psychiatric illness (e.g., schizophrenia), comorbidities (e.g., cancer), with children or adolescents, and with animal models. Studies were limited to Portuguese, English, and Spanish and published in peer-reviewed journals.

2.3. Data Extraction

All studies that met the eligibility criteria at the full-text level were included in the data extraction process. Characteristics of samples (age, sex) and exercise intervention (type of exercise, session duration, intervention duration, session intensity, supervision), and values (baseline and post-intervention [mean and standard deviation]) of biomarkers and depressive symptoms were extracted by two authors (LLC and RA). If biomarker data pre and post-intervention were not presented and we did not get an answer from the authors, we excluded the study (Imboden et al., 2019; Krogh et al., 2013; Krogh et al., 2014b). Furthermore, one study had all data, but it was retracted because the authors used no original data and had erroneous analyses (Salehi et al., 2014). For biomarkers or depressive symptoms data that were presented only in graphic form, we used the GetData Graph Digitizer software to extract these values. If these data were missing in any study, an attempt was made to contact the authors of the articles. Data were extracted to an Excel spreadsheet and subsequently transferred to the statistical software (STATA/MP 14.2).

2.4. Outcomes measures

The primary outcome of this study was the mean difference in changes from baseline to post-intervention between exercise and control groups in circulating biomarkers after a chronic exercise intervention. Measures of depressive symptoms were considered a secondary outcome, and if it was not present in the study and/or authors did not provide it, and the paper met other eligibility criteria, the study was included in this review. Also, the GRADE tool showed very low, low, and moderate certainty on the effect of chronic exercise on circulating levels of IL-6, kynurenine and BDNF in adults with major depressive disorder (Supplementary Figure 3).

2.5. Methodological quality

Two authors (LLC and RA) evaluated the methodological quality of the studies by the Downs and Black checklist (Downs & Black, 1998). It is a validated tool to assess the methodological quality of randomized clinical trials. The checklist comprises 27 questions divided into five sub-items (reporting; external validity; bias; confounding factors/selection bias; the power of study). The score ranges from 0 to 32 points. Studies scoring between 16 and 18 points were classified as moderate quality, and studies scoring 19 points or higher were classified as high quality.

2.6. Quality of evidence and strength of recommendations

The GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) evaluated the quality of evidence of the studies. This system classified the quality of evidence studies as high, moderate, low, and very low. Factors that can reduce the quality of evidence include study type and risk of bias, inconsistency of results, lack of generalizability, imprecise data, and other reporting biases.

2.7. Statistical analysis

Data were reported as standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval (CI). Units of measurements were converted to the most frequent unit used in each specific biomarker (e.g., (cortisol - $\mu\text{g/dL}$ to ng/mL). Also, standard errors were converted to standard deviation (SD) when necessary. If a study had two interventions, both were included separately in the analysis. Values of cortisol and TNF- α were multiplied by -1, so increased concentration could be interpreted as a positive exercise-

induced modification. Data analysis was performed in statistical software STATA/MP 14.2. Cochran's Q test was used to assess the heterogeneity between the studies, and the I^2 statistic refers to a ratio of true effect variance to observed error variance (Higgins et al., 2003). Furthermore, subgroup analyses were performed to identify the factors associated with exercise-induced changes in biomarkers. Type of training, intensity, weekly volume, supervision, continent, sex, and age were considered for sub-group and meta-regression analyses. We calculated the SMD of the changes in the exercise and control group from baseline to post-intervention based on the following formula (Higgins & Green, 2006):

$$SMD = \frac{\textit{difference in mean outcomes between groups}}{\textit{standard deviation of outcomes among participants}}$$

In order to understand the sources of heterogeneity, we conducted a meta-regression analysis using the type of training, intensity, weekly volume, supervision, continent, sex and age as covariates. These covariates were meta-regressed individually and together in a random-effects meta-regression model. The random-effects meta-regression used residual restricted maximum likelihood to measure between-study variance (τ^2) with a Knapp-Hartung modification as recommended. When all covariates were analyzed together, permutation tests were performed (n = 1000) to address the issue of multiple testing by calculating adjusted P-values (Harbord & Higgins, 2008). Also, correlation coefficients were calculated to test the association between changes in biomarkers with changes in depressive symptoms. All correlation analyses were weighted by the inverse of the variance of each observation, and scatter 'bubble' plots were constructed to display the different trials' proportional weights graphically.

3. Results

3.1. Characteristics of included studies and samples

After searching in different databases and the reference list of articles, we found 3,865 records. After exclusion of duplicates and applying eligibility criteria in titles, abstracts, and full-text, a total of 12 studies were included in the systematic review (Carneiro et al., 2016; Carneiro et al., 2016b; Euteneuer et al., 2017; Fernandes et al., 2022; Hennings et al., 2013; Imboden et al., 2021; Kerling et al., 2017; Krogh et al., 2014;

Millischer et al., 2017; Rethorst et al., 2014; Schuch et al., 2014 and Toups et al., 2011), and nine were included in the meta-analysis (Carneiro et al., 2016; Euteneuer et al., 2017; Fernandes et al., 2022; Hennings et al., 2013; Imboden et al., 2021; Kerling et al., 2017; Krogh et al., 2014; Millischer et al., 2017 and Schuch et al., 2014). A flow diagram of the review process is in Figure 1.

The summary of the main characteristics of the included studies is presented in Table 1. A total of 757 subjects were analyzed, with 508 in the intervention group (68.1% female) and 249 in the control group (62.2% female). The mean age of the intervention and control groups were 44.6 ± 9.9 and 41.6 ± 12.7 years, respectively. Of the total of interventions, 93.3% used aerobic training (one study used combined training), at moderate (46.7%) intensity, with professional supervision (60%) and a total weekly volume of more than 150 minutes (46.7%) in the exercise interventions.

3.2. Methodological quality

The mean score of D&B checklist was 16.7 points, ranging from 13 (Toups et al., 2011) to 22 (Euteneuer et al., 2017). Five studies were classified as moderate quality (Hennings et al., 2013; Krogh et al., 2014; Millischer et al., 2017; Rethorst et al., 2013 and Schuch et al., 2014), and two as high methodological quality (Euteneuer et al., 2017 and Imboden et al., 2021).

3.3. Primary outcome

Across the 12 articles included in the study, a total of 32 different biomarkers were reported. The most prevalent were the cortisol (Carneiro et al., 2016 and Fernandes et al., 2022; N=59), IL-6 (Euteneuer et al., 2017; Fernandes et al., 2022 and Hennings et al., 2013; N=190), IL-10 (Euteneuer et al., 2017 and Fernandes et al., 2022; N=104), TNF- α (Fernandes et al., 2022 and Imboden et al., 2021; N=82), kynurenine (Hennings et al., 2013 and Millischer et al., 2017 N=115) and BDNF (Imboden et al., 2021; Kerling et al., 2017; Krogh et al., 2014 and Schuch et al., 2014 N=189). Meta-analysis showed that exercise training improved circulating levels of depression-related biomarkers (SMD: 0.31; 95%CI: 0.11, 0.51; n=946 participants). Exercise training promoted a superior increase in the circulating levels of BDNF (SMD: 0.44; 95%CI: 0.15, 0.73) and Kynurenine (SMD: 0.04; 95%CI: 0.04, 0.54) compared to the changes observed in the

control group (Figure 2). The Begg-Mazumdar Kendall's Tau ($p=0.511$) and the Egger tests did not indicate publication bias ($p=0.729$) (Supplementary Figure 1).

3.4. Depressive symptoms

Depressive symptoms were most assessed by Beck Depression Inventory - BDI (Beck et al., 1961) (Euteneuer et al., 2017; Hennings et al., 2013 and Kerling et al., 2017), Hamilton Depression Rating Scale - HDRS (Hamilton et al., 1960) (Fernandes et al., 2022; Imboden et al., 2021 and Schuch et al., 2014), and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS (Montgomery & Åsberg, 1979) (Kerling et al., 2017 and Millischer et al., 2017). Four studies (Carneiro et al., 2016; Carneiro et al., 2016b; Krogh et al., 2014 and Rethorst et al., 2014) did not provide data about depressive symptoms. In a meta-analysis (Figure 3), exercise decreased depressive symptoms in adults with the depressive disorder at higher levels than in the control group (SMD: -0.72, 95%CI: -1.06, -0.37). No publication bias was detected in this analysis (Supplementary Figure 1).

3.5. Subgroup analysis

Subgroup analyses showed that the sample's age and sex and the weekly volume of exercise showed a null or small effect on exercise's beneficial response on circulating biomarkers levels, as shown in Table 2. Chronic exercise performed at moderate intensity, with supervised exercise sessions, and those performed in Europe significantly positively affected biomarkers.

3.6. Meta-regression

As illustrated in Table 3, the crude analysis showed that female sex and continent were more effective in increasing circulating biomarkers in people with depression. However, such association was lost after multivariate analysis. On the other hand, a higher proportion of women in the study's sample was associated with a reduced effect of exercise intervention in multivariate analyses. Figure 4 illustrates the association between the SMD of change in biomarkers and the SMD of change in depressive symptoms between exercise and control groups. Our findings indicated that the reduction in depressive symptoms induced by exercise training was moderately associated with improving circulating biomarkers in adults with depression ($r=-0.67$,

p=0.021). The multivariate model included sex and age of participants, volume, type, the intensity of exercise intervention, whether sessions were supervised, and the continent in which the study was performed. This model explained 100% of the heterogeneity in the included studies. Figure 5 showed a negative correlation if stratified by the most prevalent biomarkers: IL-6, kynurenine, and BDNF.

2.5 Pre and post-intervention analysis

We also performed a meta-analysis considering only baseline and post-intervention data from the exercise groups, ignoring the control groups. In this sub-analysis, chronic exercise interventions improved circulating BDNF (SMD: 0.54; 95%CI: 0.00 0.68; p=0.049). No other effect of exercise intervention was observed in other biomarkers. In addition, exercise reduced depressive symptoms (SMD: -1.57, 95%CI: -1.97, -1.18). As observed in the previous analysis, improving circulating biomarkers was associated with improvement in depressive symptoms (r=0.60, p=0.040).

4. Discussion

In this systematic review with meta-analysis, we identified that exercise increased circulating levels of kynurenine and BDNF in adults with major depressive disorder. We also showed that the exercise-induced improvement in circulating biomarkers is associated with decreased in depressive symptoms. Our findings confirmed the antidepressant effect of exercise and provided clinically meaningful insights into the potential pathway exercise triggers to promote such positive effects.

The beneficial effect of exercise on people with depression has been documented (Schuch et al., 2016; De Sousa et al., 2021) and can be used as part of the treatment of people with major depressive disorder (Lee et al., 2021). Lee and collaborators (2021) showed a moderate effect of exercise combined with usual treatment (i.e., pharmacotherapy and psychotherapy) when compared with usual treatment alone (SMD = -0.62). In our study, we showed that exercise could reduce depressive symptoms in adults with major depressive disorder. The exact mechanisms by which exercise can promote such antidepressant effects are uncertain. However, recent evidence revealed that exercise-induced skeletal muscle contraction could promote the release of myokines (e.g., irisin and cathepsin B) and the expression of kynurenine

aminotransferase. These biomarkers' increased circulating levels and activities are associated with improved cognitive function and reduced depressive symptoms.

Exercise increased circulating kynurenine in adults with major depressive disorder, and such improvement was associated with reduced depressive symptoms. Kynurenine is a neurotrophin produced as a metabolic of tryptophan. Tryptophan is metabolized to kynurenine through the 2,3-dioxygenase and indoleamine 2,3-dioxygenase enzymes (Stone et al., 2012). In the central nervous system, the kynurenine can be converted to 3-hydroxyanthranilic acid through anthranilic acid or 3-hydroxykynurenine and posteriorly into quinolinic acid in the microglia. The oxidative stress and the excitotoxic effects of quinolinic acid are associated with neurotoxicity and neurodegenerative process, ultimately leading to mental disorders, including major depressive disorder (Stone & Darlington, 2002). On the other hand, exercise can promote an increase in kynurenine aminotransferase enzyme expression, altering the peripheral metabolism of kynurenine for the production of kynurenic acid (Cervenka et al., 2017). This enzyme converts the kynurenine into neuroprotective kynurenic acid. Thereby, there is a reduction of neurotoxic kynurenine in the CNS, leading to a reduction in depressive symptoms (Pedersen, 2019). Quinolinic acid and kynurenic acid are frequently found unbalanced in people with mental disorders like depression and schizophrenia (Müller & Schwarz, 2007). Another meta-analysis (Lim et al., 2021) assessed the effects of exercise on the kynurenine pathway and psychological outcomes. The authors analyzed six studies and verified that exercise significantly benefited the kynurenine pathway and psychological outcomes in domains of somatization, anxiety, and depression, corroborating our findings.

BDNF is a neurotrophin involved in neural plasticity regulation of synaptic activity, cell survival, hippocampal function, and the learning process (Wrann et al., 2013). Low circulating levels of BDNF are associated with affective/emotional dysregulation, like in depressive disorders. As for kynurenine, our meta-analysis demonstrated that increased BDNF promoted by exercise was associated with decreased depressive symptoms. In previous systematic reviews with meta-analysis, the authors identified that resting concentrations of peripheral blood BDNF were higher after chronic exercise intervention, including in people with depression (Dinoff et al., 2016; Feter et

al., 2019). Furthermore, there is a relation between PGC1- α /FNDC5/BDNF pathway and physical exercise that can lead to changes in depressive symptoms. The irisin is a myokine secreted by skeletal muscle after exercise stimulation, which is processed from the type I membrane protein encoded by the FNDC5 gene (Boström et al., 2012). Physical exercise upregulates the expression of peroxisome proliferator-stimulated by receptor-gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 α) in skeletal muscle cells. Subsequently, the FNDC5 is produced, and its cleavage results in irisin production (Norheim et al., 2014). In turn, the irisin, mediated by PGC-1 α , crosses the blood-brain barrier, increasing the BDNF expression in the brain (Wrann et al., 2013).

Although our findings were limited by the small number of studies evaluating the effect of exercise on IL-6 levels, we showed that changes in this myokine were associated with reducing depressive symptoms. The previous meta-analysis revealed that circulating levels of IL-6 were positively associated with depression (Liu et al., 2012). Myokines such as IL-6 are small proteins secreted from muscle tissue from muscle contraction (Gleeson et al., 2011). The IL-6 has up to a 100-fold increase in circulating levels in response to exercise and declines in the post-exercise period (Pedersen, 2019). This increase induces an anti-inflammatory IL-10 and TNF- α increase in production (Pedersen & Mark, 2008). There is no evidence that inflammation is the cause (Dantzer et al., 2008) or consequence of depression (Berk et al., 2013), but it is known that some pro- and anti-inflammatory biomarkers are involved in this process (Mac et al., 2021).

Limitations

The present study has numerous limitations that need to be acknowledged. First, light-intensity activities performed by control groups of the included studies varied (e.g., relaxation, stretching, psychotherapy, or passive control only). Second, we could not stratify our findings by the type of medication used by participants due to a lack of reporting on whether participants were under medication use, classes, and doses of medication. Third, only a few studies provided required data on other biomarkers (e.g., TNF- α and IL-10) besides BDNF and kynurenine. Fourth, because of the limited number of studies available for each variable, we could not determine the influence of exercise characteristics on changes in outcomes.

In conclusion, exercise improved circulating levels of depression-related biomarkers, especially kynurenine and BDNF, in adults with major depressive disorder. The exercise-induced improvement in the circulating levels of BDNF, kynurenine, and IL-6 was associated with reduced depressive symptoms in adults with major depressive disorder. Future clinical trials are warranted to examine the effect of different exercise modalities on other biomarkers.

References

Anderson, G., Maes, M. 2014. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: Treatment implications. *Curr. Pharm. Des.* 20, 3812–3847.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Archiv. Gen. Psychiatry.* 4, 561-71

Berger, M., Kraeuter, A.K., Romanik, D., Malouf, P., Amminger, G.P., Sarnyai, Z. 2016. Cortisol awakening response in patients with psychosis: systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 68, 157–166.

Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., O'Neil, A., Pasco, J.A., Moylan, S., Maes, M. 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine.* 11, 1-16.

Beserra, A.H.N., Kameda, P., Deslandes, A.C., Schuch, F.B., Laks, J., Moraes, H. S. D. 2018. Can physical exercise modulate cortisol level in subjects with depression? A systematic review and meta-analysis. *Trends Psychiatry and Psychother.* 40, 360-368.

Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., et al. 2012. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 481, 463–468.

Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., De Girolamo, G., Kessler, R.C. 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine.* 9, 1-16.

Carneiro, L.S., Mota, M.P., Vieira-Coelho, M.A., Alves, R.C., Fonseca, A.M., Vasconcelos-Raposo, J. 2017. Monoamines and cortisol as potential mediators of the relationship between exercise and depressive symptoms. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 267, 117-121.

Carneiro, L.S., Fonseca, A.M., Serrão, P., Mota, M.P., Vasconcelos-Raposo, J., Vieira-Coelho, M.A. 2016b. Impact of physical exercise on catechol-O-methyltransferase activity in depressive patients: a preliminary communication. *J. Affect. Disord.* 193, 117-122.

Caspersen, C.J., Powell, K.E., Christenson, G.M. 1985. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Report*. 100, 126-131.

Cervenka, I., Agudelo, L.Z., Ruas, J.L. 2017. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 357, 9794.

Chow, L.S., Gerszten, R.E., Taylor, J.M., Pedersen, B.K., van Praag, H., Rappe, S., Snyder, M.P. 2022. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 18, 273–289.

Dantzer, R., O'connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., Kelley, K.W. 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 46-56.

De Sousa, R.A L., Rocha-Dias, I., de Oliveira, L.R.S., Improta-Caria, A.C., Monteiro-Junior, R.S., Cassilhas, R.C. 2021. Molecular mechanisms of physical exercise on depression in the elderly: a systematic review. *Mol. Biol. Rep.* 48, 3853-3862.

Downs, S.H., Black, N. 1998. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J. of Epidemiol. Community Health.* 52, 377-384.

Euteneuer, F., Dannehl, K., Del Rey, A., Engler, H., Schedlowski, M., Rief, W. 2017. Immunological effects of behavioral activation with exercise in major depression: an exploratory randomized controlled trial. *Transl. Psychiatry.* 7, e1132-e1132.

Fernandes, B.M., Scotti-Muzzi, E., Soeiro-de-Souza, M.G. 2021. Effects of antidepressant drug therapy with or without physical exercise on inflammatory biomarkers in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. of Clin. Pharmacol.* 1-11.

Fernandes, B.M., Siqueira, C.C., Vieira, R.M., Moreno, R.A., Soeiro-de-Souza, M.G. 2022. Physical activity as an adjuvant therapy for depression and influence on peripheral inflammatory markers: A randomized clinical trial. *Health Phys Act.* 22, 100442.

Feter, N., Alt, R., Dias, M.G., Rombaldi, A.J. 2019. How do different physical exercise parameters modulate brain-derived neurotrophic factor in healthy and non-healthy adults? A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Science & Sports*, 34, 293-304.

Gleeson, M., Bishop, N.C., Stensel, D.J., Lindley, M.R., Mastana, S.S., & Nimmo, M. A. 2011. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat. Revi. Immunol.* 11, 607-615.

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K.P., Alenius, H., Kivimäki, M. 2015. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1b, tumour necrosis factor a and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 49, 206–215.

- Hamilton, M.A., 1960 Rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 23, 56-62.
- Hanson, N.D., Owens, M.J., Nemeroff, C.B., 2011. Depression, antidepressants, and neurogenesis: A critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology.* 36, 2589–2602.
- Harbord, R. M., Higgins, J. P. 2008. Meta-regression in Stata. *Meta.* 8, 493–519.
- Hennings, A., Schwarz, M.J., Riemer, S., Stapf, T.M., Selberdinger, V.B., Rief, W. 2013. Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization—results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA. *Psychiatry Res.* 210, 925-933.
- Higgins, J.P., Green, S. 2006. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2. 6 [updated September 2006]. The cochrane library. 4, 2006.
- Higgins, J.P., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj,* 327, 557-560.
- Imboden, C., Gerber, M., Beck, J., Eckert, A., Pühse, U., Holsboer-Trachsler, E., Hatzinger, M. 2019. Effects of aerobic exercise as add-on treatment for inpatients with moderate to severe depression on depression severity, sleep, cognition, psychological well-being, and biomarkers: study protocol, description of study population, and manipulation check. *Front. Psychiatry.* 10, 262.
- Imboden, C., Gerber, M., Beck, J., Eckert, A., Lejri, I., Pühse, U., Hatzinger, M. 2021. Aerobic exercise and stretching as add-on to inpatient treatment for depression have no differential effects on stress-axis activity, serum-BDNF, TNF-alpha and objective sleep measures. *Brain Sci.* 11, 411.
- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b> (Accessed 25 May 2022).
- Khan, A., Brown, W. A. 2015. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 14. 294–300.
- Kenney, W. L., Wilmore, J. H., Costill, D. L. 2019. *Physiology of sport and exercise with web study guide.* Human kinetics.
- Kerling, A., Kück, M., Tegtbur, U., Grams, L., Weber-Spickschen, S., Hanke, A., Kahl, K.G. 2017. Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 215, 152-155.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E. E., 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry.* 62, 593-602.

Krogh, J., Benros, M.E., Jørgensen, M.B., Vesterager, L., Elfving, B., Nordentoft, M. 2014b. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. *Brain Behav. Immun.* 35, 70-76

Krogh, J., Gotze, J.P., Jorgensen, M.B., Kristensen, L.O., Kistorp, C., Nordentoft, M., 2013. Copeptin during rest and exercise in major depression. *J Affect Disord.* 151, 284–290.

Krogh, J., Hjorthøj, C., Speyer, H., Gluud, C., & Nordentoft, M. 2017. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ open.* 7, e014820.

Krogh, J., Rostrup, E., Thomsen, C., Elfving, B., Videbech, P., Nordentoft, M. 2014. The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression—a randomized clinical trial. *J. Affective Disord.* 165, 24-30.

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.

Lim, A., Harijanto, C., Vogrin, S., Guillemin, G., Duque, G. 2021. Does Exercise Influence Kynurenine/Tryptophan Metabolism and Psychological Outcomes in Persons With Age-Related Diseases? A Systematic Review. *Int. J. Tryptophan Res.* 14, 1178646921991119.

Liu, Y., Ho, R.C.M., Mak, A. 2012. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J. Affect. Disord.* 139, 230-239.

Mac Giollabhui, N., Ng, T.H., Ellman, L.M., Alloy, L.B. 2021. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Mol. Psychiatry.* 26, 3302-3314.

Maes, M. 1995. Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 19, 11–38.

Millischer, V., Erhardt, S., Ekblom, Ö., Forsell, Y., & Lavebratt, C. 2017. Twelve-week physical exercise does not have a long-lasting effect on kynurenines in plasma of depressed patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 13, 967.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 6, e1000097.

Montgomery, S.A., Åsberg, M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *BJPsych.* 134, 382-389.

Müller, N., Schwarz, M.J. 2007. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression." *Mol. Psychiatry.* 12, 988-1000.

National Health System. 2022. Side effects - Antidepressants. Retrieved June 12, 2022. <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/antidepressants/side-effects/>

Norheim, F., Langleite, T.M., Hjorth, M., Holen, T., Kielland, A., Stadheim, H.K., Gulseth, H.L., Birkeland, K.I., Jensen, J., Drevon, C.A. 2014. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.* 281, 739–749.

Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Moher, D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* 88, 105906.

Pedersen, B.K., Febbraio, M.A. 2008. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* 88, 1379-1406.

Pedersen, B.K. 2009. The disease of physical inactivity—and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *J Physiol.* 587, 5559-5568.

Pedersen, B.K. 2019. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nat. Rev. Endocrinol.* 15, 383-392.

Radak, Z., Taylor, A.W., Ohno, H., Goto, S. 2001. Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc. Immunol. Rev.* 7, 90–107.

Rethorst, C.D., Toups, M.S., Greer, T.L., Nakonezny, P.A., Carmody, T.J., Grannemann, B.D., Trivedi, M.H. 2013. Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry.* 18, 1119-1124.

Salehi, I., Hosseini, S.M., Haghghi, M., Jahangard, L., Bajoghli, H., Gerber, M., Brand, S. 2014. ~~RETRACTED~~: Electroconvulsive therapy and aerobic exercise training increased BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from treatment-resistant major depressive disorder.

Schuch, F.B., Vasconcelos-Moreno, M.P., Borowsky, C., Zimmermann, A.B., Wollenhaupt-Aguiar, B., Ferrari, P., de Almeida Fleck, M.P. 2014. The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 264, 605–613.

Steensberg, A., Fischer, C.P., Keller, C., Møller, K., Pedersen, B.K. 2003. IL-6 enhances plasma IL-1 α , IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285, E433-E437.

Stone, T.W., Darlington, L.G. 2002. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. *Nat. Rev. Drug. Disco.* 1, 609–620.

Stone, T.W., Forrest, C.M., Darlington, L.G. 2012. Kynurenine pathway inhibition as a therapeutic strategy for neuroprotection. *FEBS J.* 279, 1386–1397.

Szuhany, K.L., Otto, M.W. 2020. Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. *J. Psychiatr. Res.* 123, 114-118.

Toups, M.S., Greer, T.L., Kurian, B.T., Grannemann, B.D., Carmody, T.J., Huebinger, R., Trivedi, M.H. 2011. Effects of serum Brain Derived Neurotrophic Factor on exercise augmentation treatment of depression. *J. Psychiatr. Res.* 45, 1301-1306.

VOS, T et al. 2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 396, 1204-1222.

World Health Assembly. 2012. Global Burden of Mental Disorders and the Need for a Comprehensive, Coordinated Response from Health and Social Sectors at the Country Level: Report by The Secretariat; World Health Organization: Geneva, Switzerland.

Wrann, C.D., Branco, J.P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., Lin, J.D., Greenberg, M.E., Spiegelman, B.M. 2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 18, 649–659.

Xue, Y., Yang, Y., & Huang, T. 2019. Effects of chronic exercise interventions on executive function among children and adolescents: a systematic review with meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 53, 1397–1404.

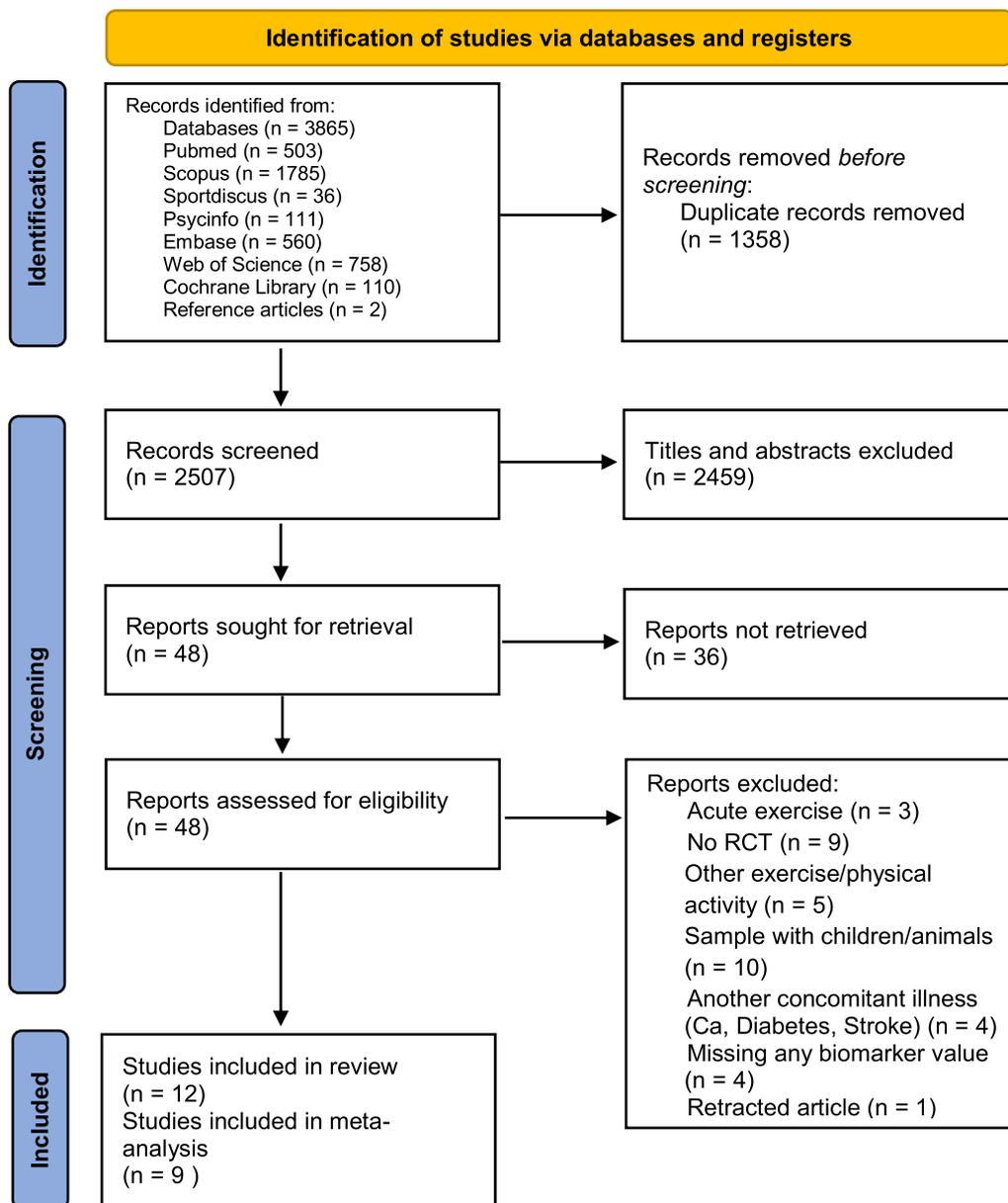


Fig. 1. PRISMA flowchart of search process.

Table 1

The summary with the main characteristics of the included studies.

Author/Year/ Country	Sample size (n)	Mean age (years)	Type of exercise	Exercise intensity	Weekly volume (days)	Total weekly intervention (weeks)	Biomarkers	Depressive symptoms measure
Carneiro et al., 2016 - Portugal	Exercise: 9 Control: 10	Exercise: 52.8 Control: 47.8	Aerobic	Moderate	3	16	Dopamine ↔ exercise ↓ control Noradrenaline ↑ exercise ↑ control Adrenaline ↑ exercise; ↔ control Serotonin ↓ exercise ↑ control Cortisol ↓ exercise ↓ control	Data were not collected
Carneiro et al., 2016b - Portugal	Exercise: 7 Control: 7	Exercise: 55.0 Control: 47.9	Aerobic	Moderate	3	16	Erythrocyte (S-COMT) ↑ exercise; ↑ control	Authors did not provide data
Euteneuer, et al, 2017 - Germany	Exercise: 36 Control: 30	Exercise: 36.9 Control: 37.9	Aerobic	Moderate	4	16	CRP ↔ exercise ↑ control IL-6 ↑ exercise ↓ control IL-10 ↑ exercise ↓ control Leukocytes ↑ exercise ↓ control Lymphocytes ↑ exercise ↓ control Neutrophils ↑ exercise ↓ control Monocytes ↓ exercise ↓ control Total T cells ↓ exercise ↓ control	BDI-I ↓ exercise ↓ control

									<p>↑ exercise ↓ control T helper cells ↑ exercise ↑ control Cytotoxic T cells ↑ exercise ↓ control Regulatory T cells ↑ exercise ↑ control B cells ↑ exercise ↓ control NK cells ↑ exercise ↑ control</p>	
Fernandes et al, 2022 - Brazil	Exercise: 32 Control: 25	Exercise: 43.5 Control: 38.6	Aerobic intermittent	High	4	4			<p>↑ exercise ↓ control IL-1β ↑ exercise ↓ control IL-6 ↓ exercise ↓ control IL-8 ↓ exercise ↓ control IL-10 ↓ exercise ↓ control IL-12 ↓ exercise; ↔ control TNF ↓ exercise; ↓ control Cortisol ↓ exercise ↓ control</p> <p>HDRS ↓ exercise ↓ control</p>	
Hennings et al, 2013 - Germany	Exercise: 38 Control: 48	Exercise: 32.1 Control: 36.4	Aerobic	Moderate	5	4			<p>↓ exercise ↓ control IL-6 ↑ exercise ↓ control Neopterin ↑ exercise ↓ control Tryptofhan ↓ exercise ↓ control Kynurenine ↓ exercise ↓ control</p> <p>BDI-I ↓ exercise ↓ control</p>	

Imboden et al., 2021 - Switzerland	Exercise: 22 Control: 20	Exercise: 41.3 Control: 38.3	Aerobic	Moderate	3	6	BDNF ↑ exercise ↑ control TNF ↔ exercise ↓ control	HDRS ↓ exercise ↓ control
Kerling et al., 2017 - Germany	Exercise: 22 Control: 20	Exercise: 44.2 Control: 40.9	Aerobic	Moderate	3	6	BDNF ↑ exercise ↓ control	BDI-II ↓ exercise ↓ control MADRS ↓ exercise ↓ control
Krogh et al., 2014 - Denmark	Exercise: 41 Control: 38	Exercise: 38.9 Control: 43.8	Aerobic	Moderate	3	12	BDNF ↑ exercise ↓ control VEGF ↓ exercise ↓ control IGF-1 ↓ exercise ↓ control	Authors did not provide data
Millischer et al., 2017 - Sweden	Exercise 1: 37 Exercise 2: 40 Control: 40	Exercise 1: 46.7 Exercise 2: 44.0 Control: 42.0	Aerobic	Moderate (exercise 1) and vigorous (exercise 2)	3	12	Kynurenine ↑ exercise 1 ↑ exercise 2 ↔ control KYNA ↑ exercise 1 ↔ exercise 2 ↔ control	MADRS ↓ exercise 1 ↓ exercise 2 ↓ control
Rethorst et al, 2014 – United States	Exercise 1: 53 Exercise 2: 52	Exercise 1: 49.2 Exercise 2: 45.8	Aerobic	Self-selected; Exercise 1: Waste 4KKW (kcal per kg per week); Exercise 2: Waste 16KKW	Changed each week	'12	IFN-γ ↑ exercise 1 ↑ exercise 2 IL-1β ↑ exercise 1 ↑ exercise 2 IL-6 ↓ exercise 1 ↑ exercise 2 TNF-α ↓ exercise 1 ↔ exercise 2	Authors did not provide data

Schuch et al., 2014 - Brazil	Exercise: 15 Control: 11	Exercise: 42.8 Control: 42.5	Aerobic	Moderate-high	3	3	BDNF ↑ exercise 1 ↑ exercise 2 TBARS ↓ exercise 1 ↑ exercise 2	HDRS ↓ exercise 1 ↓ exercise 2
Toups et al., 2011 – United States	Exercise 1: 52 Exercise 2: 52	Exercise: 46.1 Exercise: 49.2	Aerobic	Moderate	12	Exercise 1: Waste 16KKW; Exercise 2: Waste 4KKW	BDNF ↔ exercise 1 ↑ exercise 2	IDS-C ↓ exercise 1 ↓ exercise 2 IDS-SR ↓ exercise 1 ↓ exercise 2

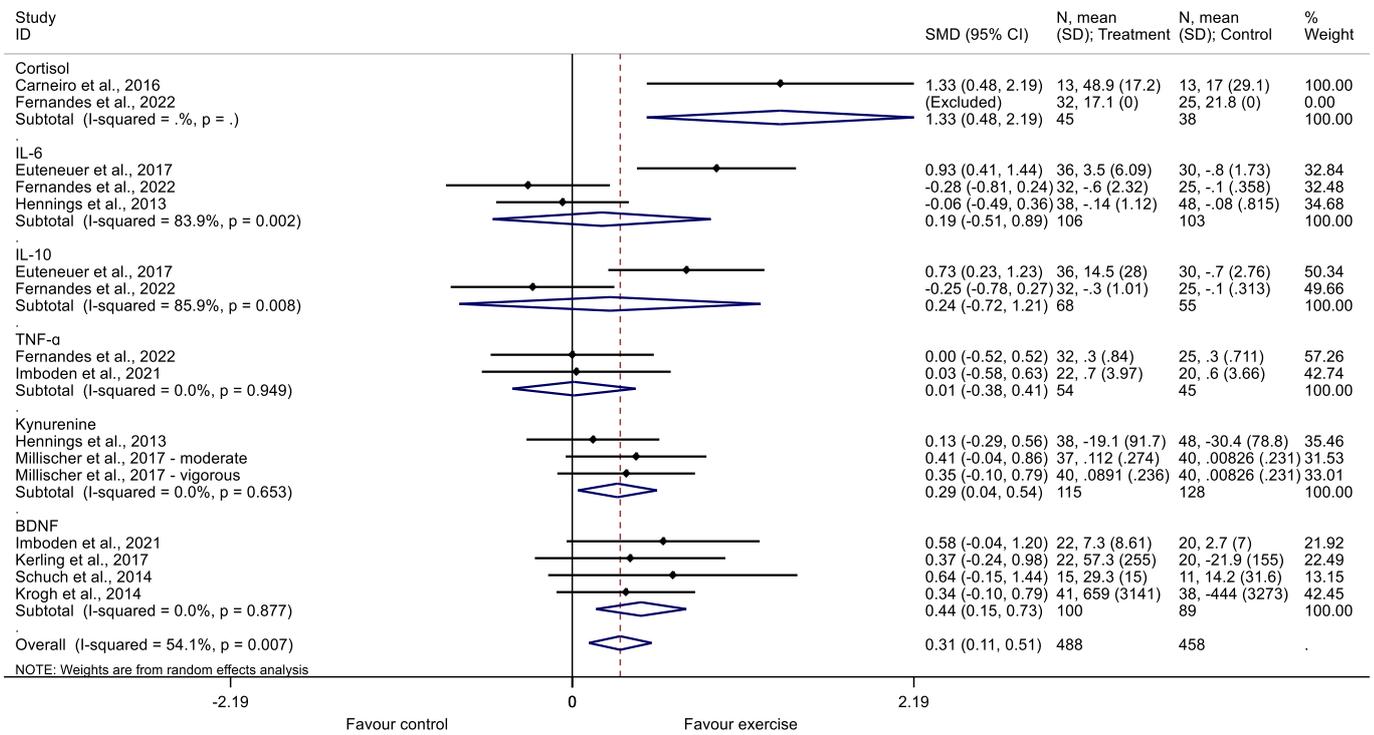


Fig. 2. Forest plot on the effect of exercise training compared to control group in several biomarkers in adults with major depressive disorder.

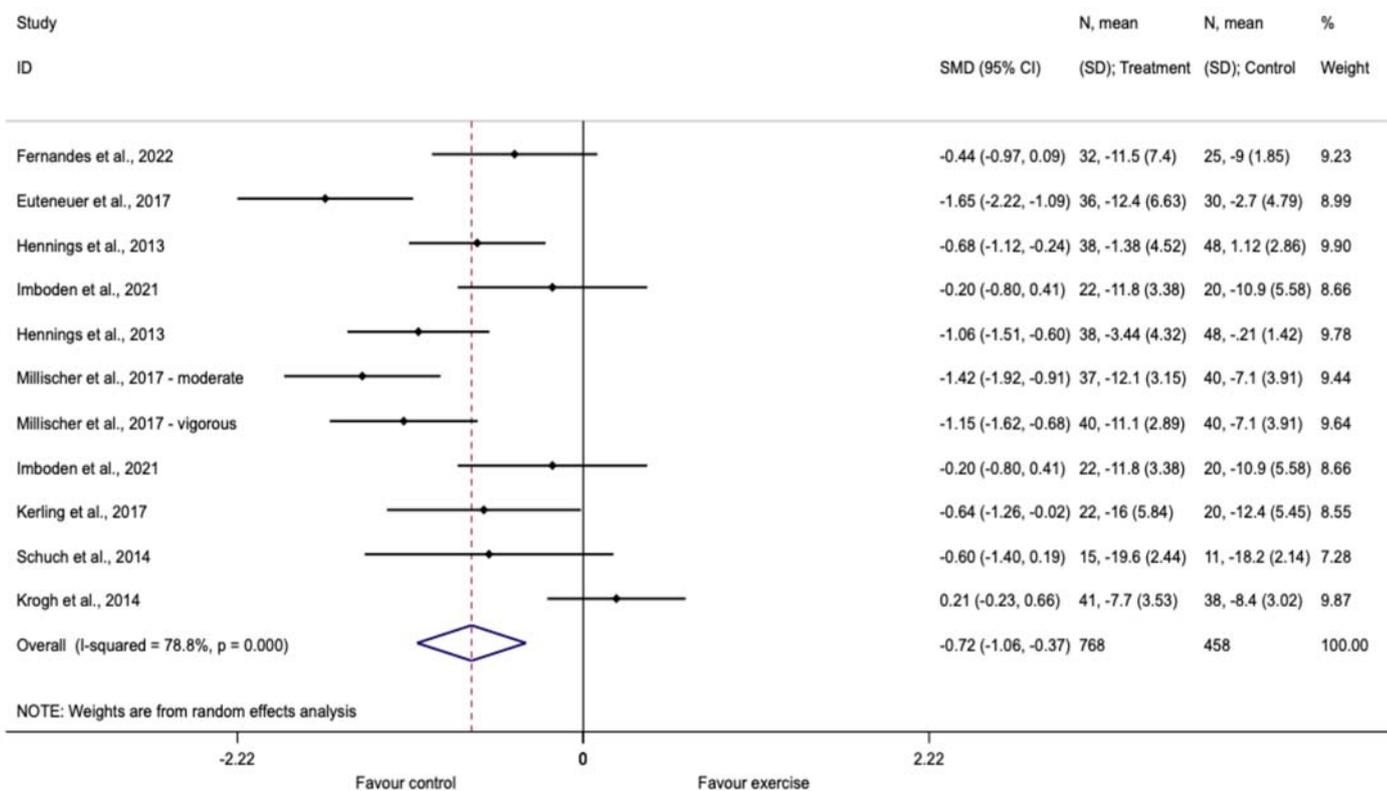


Fig. 3. Forest plot on the effect of exercise training compared to control group in depressive symptoms in adults with major depressive disorder.

Table 2.

Effect of exercise training on biomarkers in adults with major depressive disorder according to sample and exercise program characteristics.

	Interventions	Participants	SMD (95%CI)	p-value	I ² (%)	p-value
<i>Type of training</i>						
Aerobic	13	777	0.33 (0.11, 0.54)	0.004	56.6	0.005
Other	1	86	0.13 (-0.29, 0.56)	0.541	-	-
<i>Intensity</i>						
Moderate	8	507	0.44 (0.18, 0.72)	0.001	56.0	0.002
Moderate-to-high	6	356	0.11 (-0.16, 0.38)	0.428	38.0	0.153
<i>Weekly volume</i>						
≤150 minutes	5	291	0.35 (0.02, 0.68)	0.038	50.3	0.073
>150 minutes	9	570	0.28 (0.01, 0.55)	0.040	60.8	0.009
<i>Supervision</i>						
No	4	304	0.41 (-0.04, 0.87)	0.076	74.4	0.008
Yes	10	559	0.26 (0.03, 0.49)	0.023	21.2	0.248
<i>Continent</i>						
Europe	10	656	0.41 (0.21, 0.62)	<0.001	45.3	0.051
American	4	197	-0.06 (-0.40, -0.29)	0.753	29.4	0.236
<i>Sex, % female</i>						
> 50%	9	605	0.56 (0.25, 0.86)	<0.001	30.6	0.217
≤50%	5	256	0.19 (-0.04, 0.42)	0.099	49.1	0.039
<i>Age, years</i>						
≤ 40	6	388	0.38 (0.04, 0.71)	0.028	62.6	0.020
> 40	8	475	0.26 (-0.00, 0.52)	0.053	51.3	0.037

Table 3.

Meta-regression on the association between exercise training and biomarkers in adults with major depressive disorder.

	k	Coefficient (95%CI)	Adjusted R ² (%)	I ² (%)	P-value	tau ²
Univariate						
<i>Intensity</i>	14	0.09 (-0.12, 0.29)	-10.9	48.1	0.419	0.06
<i>Sex, % female</i>	14	-0.49 (-0.81, -0.18)	86.7	10.2	0.002	0.01
<i>Biomarker</i>	14	0.06 (-0.06, 0.19)	-3.3	46.5	0.337	0.06
<i>Type of exercise</i>	14	0.08 (-0.43, 0.26)	-17.4	49.1	0.639	0.07
<i>Age, years</i>	14	-0.23 (-0.61, 0.14)	1.3	45.3	0.224	0.06
<i>Volume</i>	14	-0.01 (-0.42, 0.40)	-18.9	50.0	0.980	0.07
<i>Supervision</i>	14	0.09 (-0.12, 0.29)	-10.9	48.1	0.419	0.06
<i>Continent</i>	14	0.45 (0.07, 0.82)	56.3	27.1	0.019	0.03
<i>Δ depression symptoms</i>	14	-0.18 (-0.53, 0.17)	-1.3	36.5	0.320	0.04
Multivariate						
<i>Multivariate</i>	14		100.0	0.0	0.049	0.00
<i>Intensity</i>		0.31 (-0.23, 0.84)				
<i>Sex, % female</i>		-0.31 (-0.79, 0.17)				
<i>Biomarker</i>		0.15 (0.01, 0.30)				
<i>Type of exercise</i>		-0.24 (-0.60, 0.12)				
<i>Age, years</i>		-0.41 (-1.05, 0.23)				
<i>Volume</i>		0.73 (-0.48, 1.94)				
<i>Supervision</i>		0.17 (-0.22, 0.57)				
<i>Continent</i>		0.44 (-0.61, 1.49)				
<i>Δ depression symptoms</i>		-0.41 (-0.76, -0.06)				

Bold values indicate p<0.05 in the adjusted model.

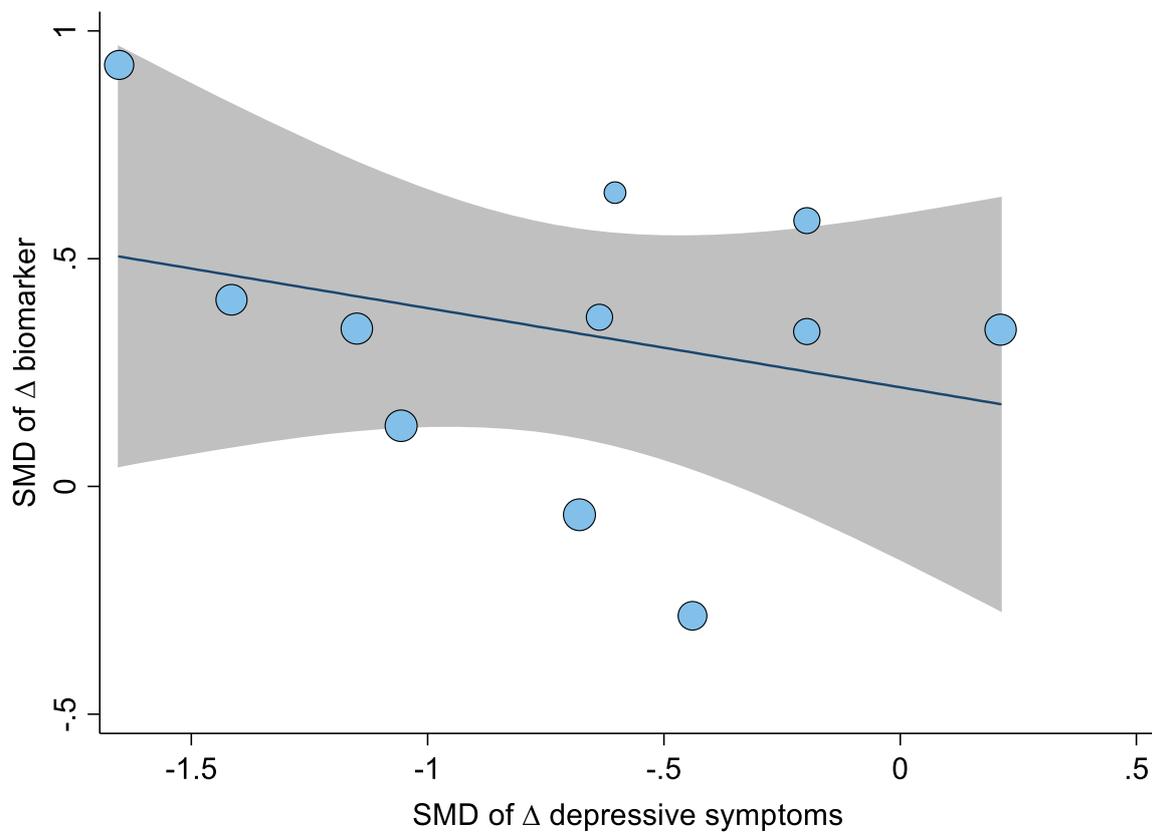


Fig. 4. Correlation between the standardized mean difference (SMD) of the changes (post-intervention minus baseline) in the circulating levels of biomarker and depressive symptoms of exercise and control groups. Grey area indicates 95% confidence interval. The size of each bubble represents the weight of the study in the meta-analysis.

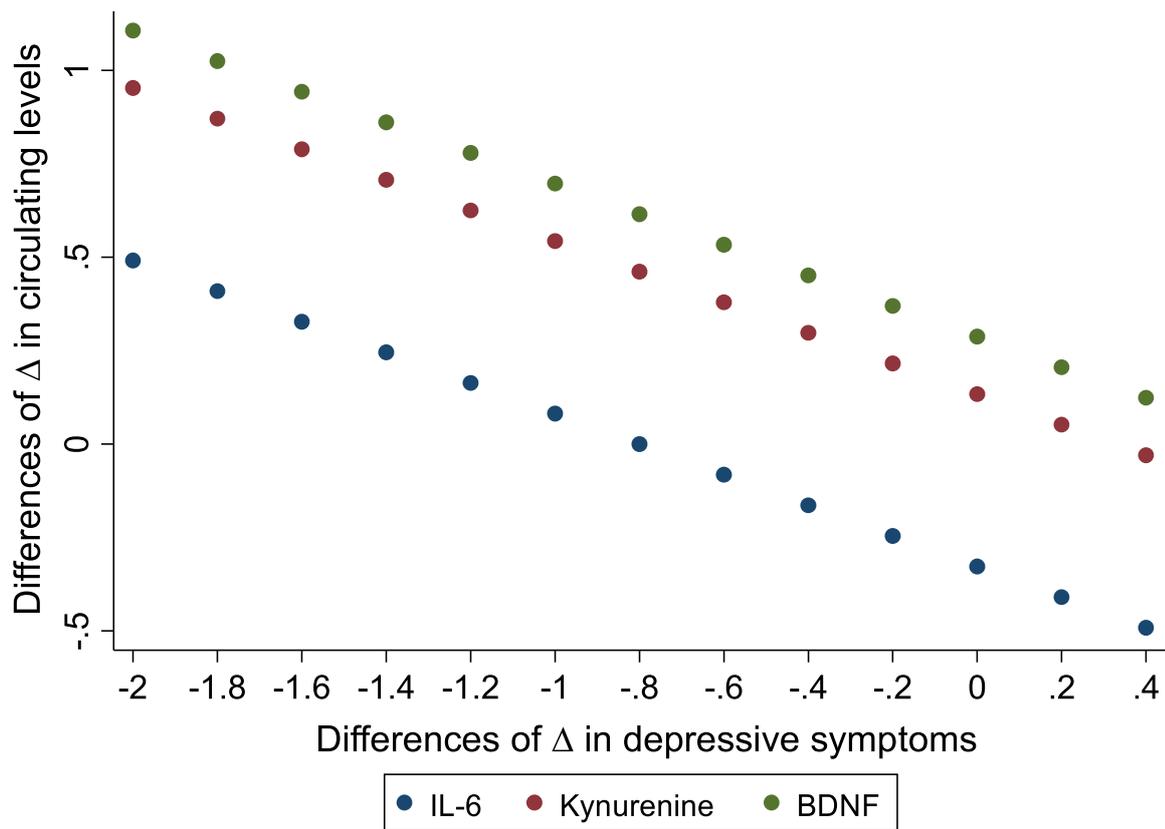


Fig. 5. Correlation between the standardized mean difference (SMD) of the changes (post-intervention minus baseline) in the circulating levels of interleukine-6, kynurenine, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and depressive symptoms of exercise and control groups. Model adjusted for sex and age of participants, intensity, and type of exercise training.

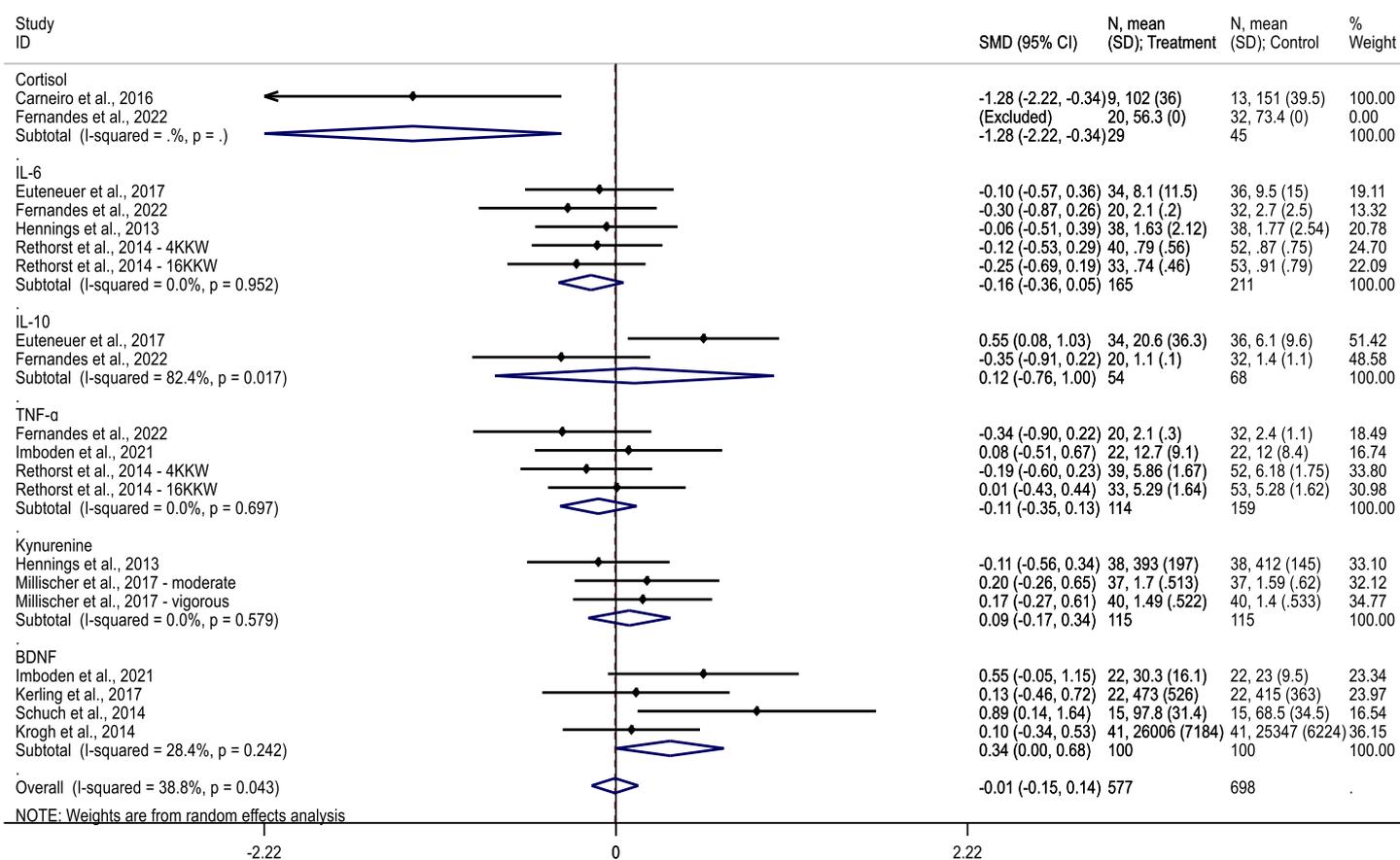


Fig. 6. Forest plot on the effect of exercise training in several biomarkers in adults with major depressive disorder.

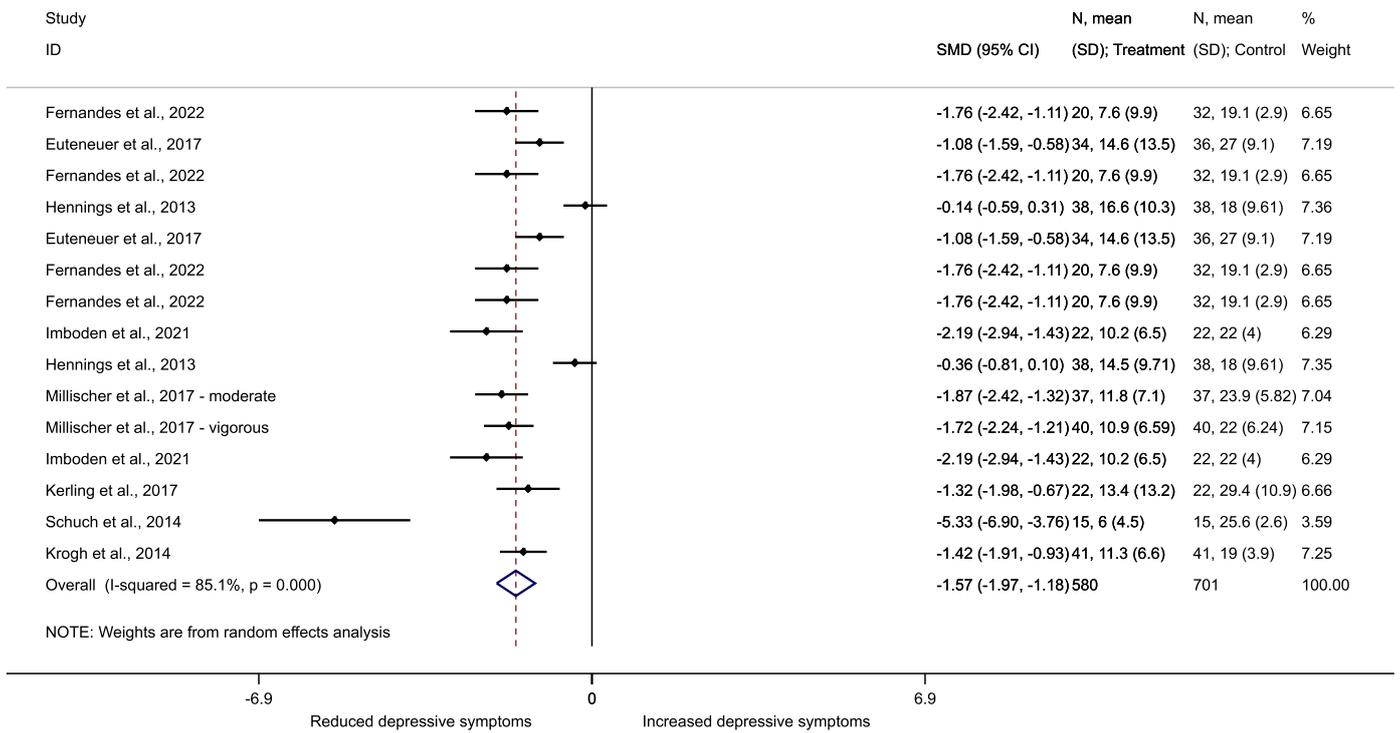


Fig. 7. Forest plot on the effect of exercise training in depressive symptoms in adults with major depressive disorder.

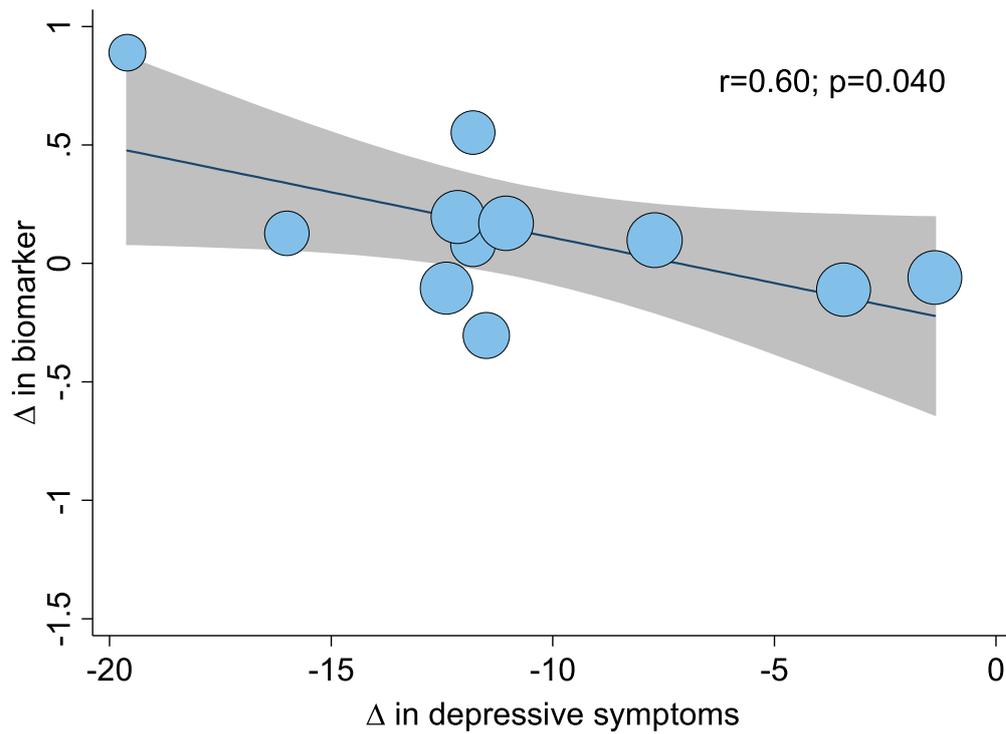
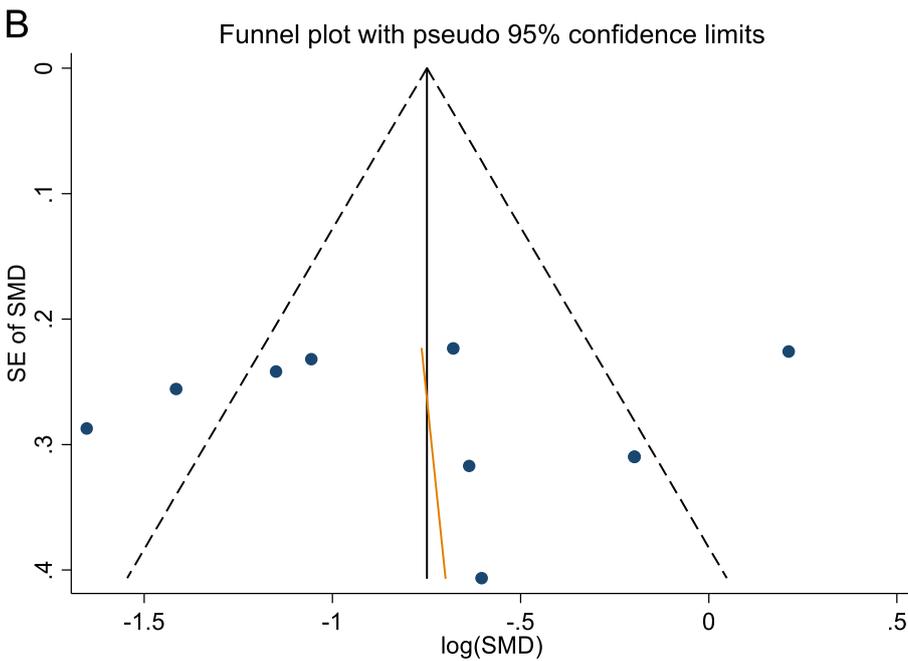
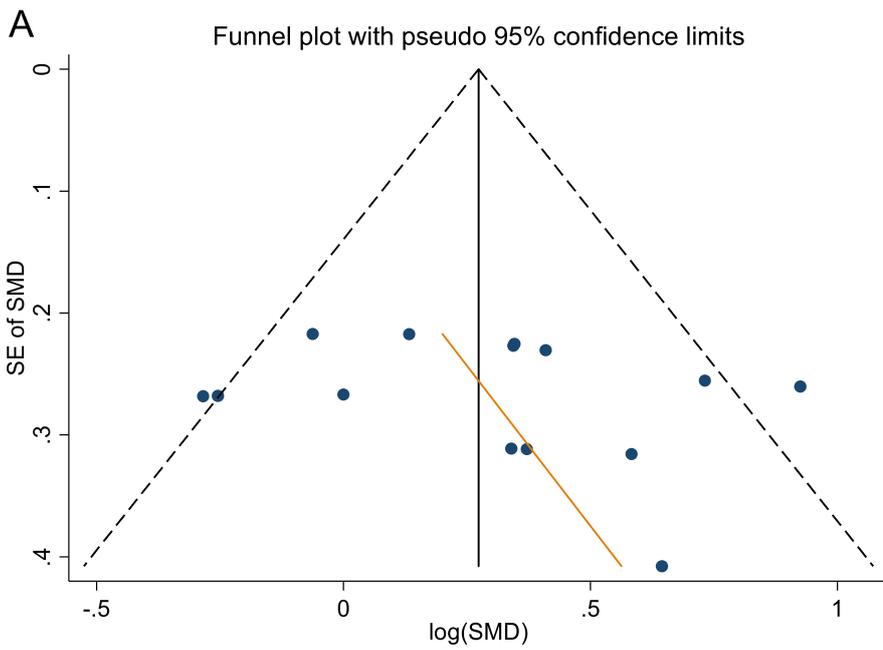


Fig. 8. Correlation between the standardized mean difference (SMD) of the changes (post-intervention minus baseline) in the circulating levels of biomarker and depressive symptoms induced by exercise training. Grey area indicates 95% confidence interval. The size of each bubble represents the weight of the study in the meta-analysis.



Supplementary Figure 1. Funnel plot from Begg's adjusted rank correlation test for publication bias in the association between exercise training and (A) biomarkers ($p=0.511$) and (B) depressive symptoms ($p=0.929$) in adults with major depressive disorders.

Supplementary Table 1.

Effect of exercise training on interleukine-6, kynurenine, and brain-derived neurotrophic factor in adults with major depressive disorder according to samples and exercise program characteristics.

Biomarker	Interventions	Participants	SMD (95%CI)	p-value	I ² (%)	p-value
IL-6						
<i>Type of training</i>						
Aerobic	3	209	0.19 (-0.51, 0.89)	0.595	83.9	0.002
Other	0	0	-	-	-	-
<i>Intensity</i>						
Moderate	2	152	0.42 (-0.55, 1.39)	0.394	88.2	0.004
Moderate-to-high	1	57	-0.28 (-0.81, 0.24)	0.289	-	-
<i>Weekly volume</i>						
≤150 minutes	1	86	-0.06 (-0.49, 0.36)	0.774	-	-
>150 minutes	2	123	0.32 (-0.86, 1.51)	0.594	90.4	0.001
<i>Supervision</i>						
No	2	152	0.42 (-0.55, 1.39)	0.394	88.2	0.004
Yes	1	57	-0.28 (-0.81, 0.24)	0.289	-	-
<i>Continent</i>						
Europe	2	152	0.42 (-0.55, 1.39)	0.394	88.2	0.004
American	1	57	-0.28 (-0.81, 0.24)	0.289	-	-
<i>Sex, % female</i>						
< 50%	1	66	0.93 (0.42, 1.43)	<0.001	-	-

$\geq 50\%$	2	143	-0.15 (0.48, 0.18)	0.373	0.0	0.520
Age, years						
≤ 40	2	152	0.42 (-0.55, 1.39)	0.394	88.2	0.004
> 40	1	57	-0.28 (-0.81, 0.24)	0.289	-	-
Kynurenine						
<i>Type of training</i>						
Aerobic	2	157	0.38 (0.06, 0.69)	0.019	0.0	0.844
Other	1	86	0.13 (-0.29, 0.56)	0.541	-	-
<i>Intensity</i>						
Moderate	2	163	0.26 (-0.05, 0.57)	0.096	0.0	0.383
Moderate-to-high	1	80	0.35 (-0.09, 0.79)	0.124	-	-
<i>Weekly volume</i>						
≤ 150 minutes	2	157	0.38 (0.06, 0.70)	0.019	0.0	0.844
> 150 minutes	1	86	0.13 (-0.29, 0.56)	0.541	-	-
<i>Supervision</i>						
No	1	86	0.38 (0.06, 0.70)	0.019	-	-
Yes	2	157	0.13 (-0.29, 0.56)	0.541	0.0	0.844
Continent						
Europe	3	243	0.29 (0.04, 0.54)	0.025	0.0	0.653
American	0	0	-	-	-	-
Sex, % female						
$< 50\%$	0	0	-	-	-	-

≥ 50%	3	243	0.29 (0.04, 0.54)	0.025	0.0	0.653
Age, years						
≤ 40	1	86	0.38 (0.06, 0.70)	0.019	-	-
> 40	2	157	0.13 (-0.29, 0.56)	0.541	0.0	0.844
BDNF						
<i>Type of training</i>						
Aerobic	4	189	0.44 (0.15, 0.73)	0.003	0.0	0.877
<i>Intensity</i>						
Moderate	2	84	0.48 (0.04, 0.91)	0.032	0.0	0.633
Moderate-to-high	2	105	0.41 (0.03, 0.80)	0.036	0.0	0.519
<i>Weekly volume</i>						
≤150 minutes	3	163	0.41 (0.10, 0.72)	0.009	0.0	0.818
>150 minutes	1	26	0.65 (-0.15, 1.44)	0.114	-	-
<i>Supervision</i>						
Yes	4	189	0.44 (0.15, 0.73)	0.003	0.0	0.877
Continent						
Europe	1	26	0.65 (-0.15, 1.44)	0.114	-	-
American	3	163	0.41 (0.10, 0.72)	0.009	0.0	0.818
Sex, % female						
< 50%	2	84	0.48 (0.04, 0.91)	0.032	0.0	0.633
≥ 50%	2	105	0.41 (0.03, 0.80)	0.036	0.0	0.519
Age, years						
≤ 40	1	42	0.58 (-0.04, 1.20)	0.065	-	-

> 40	3	147	0.40 (0.07, 0.73)	0.016	0.0	0.807
------	---	-----	-------------------	-------	-----	-------

Supplementary Table 2.

Meta-regression on the effect of exercise training on IL-6, kynurenine, and BDNF in adults with major depressive disorder.

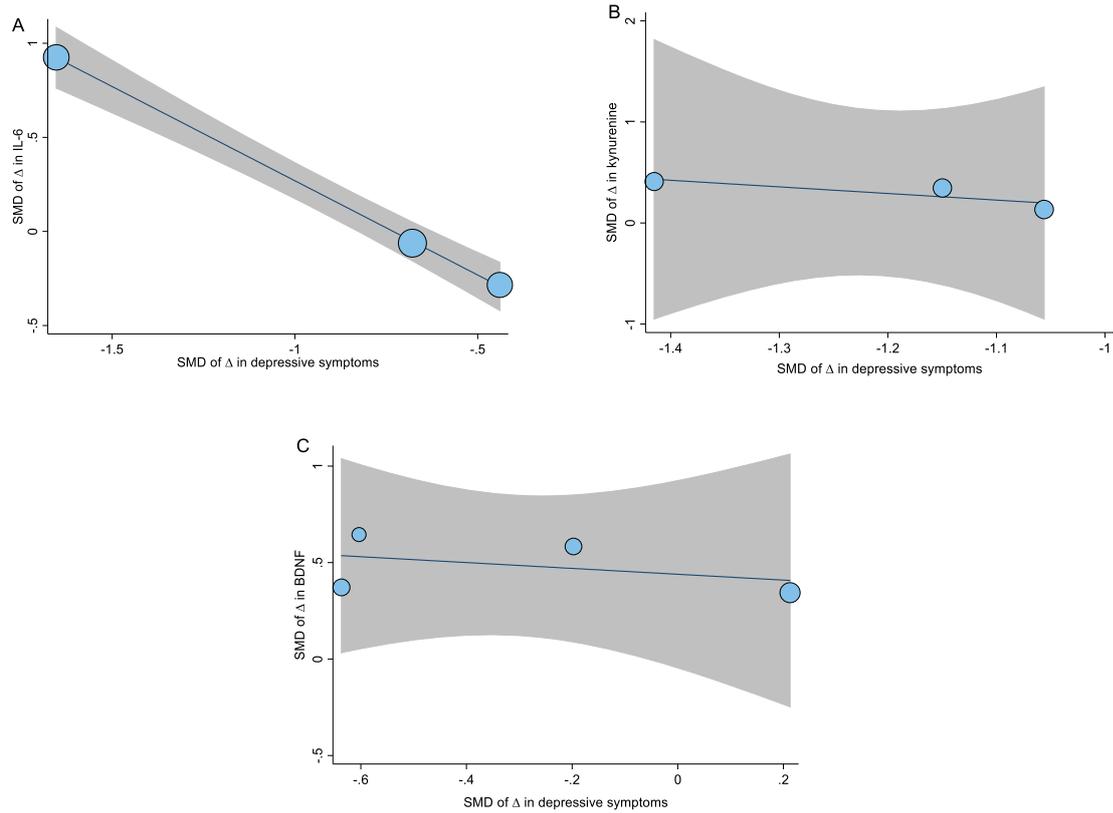
Biomarker	k	Coefficient (95%CI)	Adjusted R ² (%)	I ² (%)	P-value	tau ²
IL-6						
<i>Univariate</i>						
Type of training	a					
Intensity	3	-0.70 (-11.68, 10.27)	-25.7	88.2	0.564	0.43
Weekly volume	b					
Supervision	3	0.35 (-5.13, 5.84)	-25.7	88.2	0.564	0.43
Continent	3	0.71 (-10.27, 11.68)	-25.7	88.2	0.564	0.43
Sex, % female	3	-1.07 (-5.02, 2.87)	100.0	0.0	0.179	0.00
Age	3	-0.71 (-11.68, 10.27)	-25.7	88.2	0.564	0.43
Δ depression symptoms	3	-1.00 (-4.61, 2.61)	100.0	0.0	0.176	0.00
Kynurenine						
<i>Univariate</i>						
Type of training	3	0.89 (0.16, 4.94)	-	0.0	0.533	0.00
Intensity	3	1.09 (0.03, 35.9)	-	0.0	0.813	0.00
Weekly volume	a					
Supervision	3	0.89 (0.16, 4.94)	-	0.0	0.533	0.00
Continent	a					
Sex, % female	3	1.08 (0.24, 4.82)	-	0.0	0.638	0.00
Age	3	1.03 (0.71, 1.47)	-	0.0	0.527	0.00
Δ depression symptoms	3	0.86 (0.09, 8.50)	-	0.0	0.557	0.00
BDNF						

Univariate

Type of training	^a						
Intensity	4	0.94 (0.26, 3.39)	-	0.0	0.857	0.00	
Weekly volume	4	1.26 (0.19, 8.30)	-	0.0	0.647	0.00	
Supervision	^a						
Continent	4	1.26 (0.19, 8.30)	-	0.0	0.647	0.00	
Sex, % female	4	1.00 (0.95, 1.05)	-	0.0	0.990	0.0	
Age	4	0.97 (0.52, 1.80)	-	0.0	0.853	0.0	
Δ depression symptoms	4	1.17 (0.21, 6.55)	-	0.0	0.738	0.0	

^a Dropped because of collinearity

^b Insufficient number of observations.



Supplementary Figure 2. Correlation between the standardized mean difference (SMD) of the changes in the circulating levels of (A) interleukine-6, (B) kynurenine, and (C) brain-derived neurotrophic factor with depressive symptoms of exercise and control groups. The size of each bubble represents the weight of the study in the meta-analysis.

Certainty assessment										Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	№ of patients		Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
							exercise	control activities					
Circulating levels of BDNF (follow-up: range 3 weeks to 12 weeks; Scale from: 0 to 100)													
4	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	100	89	-	SMD 0.44 SD higher (0.15 higher to 0.73 higher)	⊕⊕○○ Low		
Circulating levels of kynurenine (follow-up: range 1 weeks to 12 weeks; Scale from: 0 to 100)													
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	115	128	-	SMD 0.29 SD higher (0.29 higher to 0.54 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate		
Circulating levels of IL-6 (follow-up: range 4 weeks to 16 weeks; Scale from: 0 to 100)													
3	randomised trials	not serious	very serious ^c	not serious	serious ^b	None	106	103	-	SMD 0.19 SD higher (0.51 lower to 0.89 higher)	⊕○○○ Very low		

Supplementary Figure 3. GRADE

Supplementary Table 3.

Downs and Black checklist of the included studies.

	Reporting	External Validity	Internal validity – bias	Internal validity - confounding (selection bias)	Power	Total
Carneiro et al., 2016	7	0	4	4	0	15
Carneiro et al., 2016b	7	0	4	4	0	15
Euteneuer et al., 2017	7	2	6	6	1	22
Fernandes et al., 2022	7	3	6	5	1	22
Hennings et al., 2013	7	1	5	3	0	16
Imboden et al., 2021	8	0	7	4	1	20
Kerling et al., 2017	7	2	4	3	0	15
Krogh et al., 2014	8	0	6	3	0	17
Millischer et al., 2017- moderate	8	1	5	4	0	18
Millischer et al., 2017- vigorous	8	1	5	4	0	18
Rethorst et al., 2013 - 4KKW	8	0	5	3	0	16
Rethorst et al., 2013 - 16KKW	8	0	5	3	0	16
Schuch et al., 2014	9	0	5	4	0	18
Toups et al., 2011- 4KKW	6	0	4	3	0	13
Toups et al., 2011- 16KKW	6	0	4	3	0	13

Supplementary Table 4.
PRISMA checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	73
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	74
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	75
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	75
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	76
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	76
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	76
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	76
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	77
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	78
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Table 1
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Supplementary Table 3
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Fig. 2 and 3
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	76
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	77
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Figure 2
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	78

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Reporting bias assessment	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	79
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	79
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Supplementary Table 3
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Supplementary Table 4
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Figure 1
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	77
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Table 1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Supplementary Table 3
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Table 1
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Supplementary Table 3
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Figures 1 and 2; Tables 2 and 3
Reporting biases	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Figure 5
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Table 2
Certainty of evidence	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Supplementary Table 3
	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Supplementary Table 4
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	82
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	84
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	84
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	85
OTHER INFORMATION			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	76
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	76
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	76
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	73
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	73
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

Supplementary table 5.

Database search strategies.

(((((exercise[MeSH Terms]) OR (resistance training[MeSH Terms]) OR ("High-Intensity Interval Training"[MeSH Terms]) OR (exercis*[Title/Abstract])) OR ("physical activity"[Title/Abstract])) OR ("aerobic training"[Title/Abstract])) AND (((("clinical trial"[Publication Type]) OR ("Controlled Clinical Trial"[Publication Type]) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR (randomi*[Title/Abstract])) OR (rct[Title/Abstract])) OR ("clinical trial"[Title/Abstract])) AND (((((((((((biomarkers[MeSH Terms]) OR (biomarker*[Title/Abstract]) OR (oxidative stress[MeSH Terms]) OR (immunologic factors[MeSH Terms]) OR (immun*[Title/Abstract]) OR (inflammat*[Title/Abstract]) OR (neuroimmunomodulation[MeSH Terms]) OR (nerve growth factor[MeSH Terms]) OR (brain derived neurotrophic factor[MeSH Terms]) OR (neurotrophin*[Title/Abstract]) OR (cytokines[MeSH Terms]) OR (serotonin[MeSH Terms]) OR (interleukins[MeSH Terms])) OR ("growth hormone"[MeSH Terms]) OR ("Insulin-Like Growth Factor I"[MeSH Terms])) OR (kynurenine[MeSH Terms]) OR (neuronal plasticity[MeSH Terms])) OR (lactate[Title/Abstract]) OR (cortisol[Title/Abstract])) AND (((depression[MeSH Terms]) OR (depressive disorder[MeSH Terms]) OR (depress*[Title/Abstract]))

PUBMED

(((TITLE-ABS-KEY (exercis*) OR TITLE-ABS-KEY ("physical activity") OR TITLE-ABS-KEY ("resistance training") OR TITLE-ABS-KEY ("High-Intensity Interval Training") OR TITLE-ABS-KEY ("aerobic training")) AND ((TITLE-ABS-KEY (depress*)) AND ((TITLE-ABS-KEY (randomi*) OR TITLE-ABS-KEY ("clinical trial*")) AND ((TITLE-ABS-KEY (biomark*) OR TITLE-ABS-KEY ("oxidative stress") OR TITLE-ABS-KEY (immun*) OR TITLE-ABS-KEY (inflammat*) OR TITLE-ABS-KEY ("nerve growth factor") OR TITLE-ABS-KEY ("growth hormone") OR TITLE-ABS-KEY ("brain derived neurotrophic factor") OR TITLE-ABS-KEY (lactate) OR TITLE-ABS-KEY (kynurenine) OR TITLE-ABS-KEY (serotonin) OR TITLE-ABS-KEY (interleukin) OR TITLE-ABS-KEY (cytokine) OR TITLE-ABS-KEY (cortisol) OR TITLE-ABS-KEY ("neuronal plasticity") OR TITLE-ABS-KEY ("Insulin-Like Growth Factor I") OR TITLE-ABS-KEY (neuroimmunomodulation) OR TITLE-ABS-KEY (neurotrophin*)))

SCOPUS

AB biomarkers OR AB "oxidative stress" OR AB "brain derived neurotrophic factor" OR AB "insulin-like growth factor 1" OR AB immun* OR AB inflammat* OR AB "nerve growth factor" OR AB interleukin OR AB cytokine OR AB neurotrophin* OR AB "neuronal plasticity" OR AB serotonin AND randomi* OR "clinical trial*" OR "controlled trial*" OR rct AND AB exercis* OR AB "physical activity" OR AB "resistance training" OR AB "aerobic training" AND AB depress*

SPORTDISCUS

((MeSH: (biomarkers)) OR (abstract: (biomark*)) OR (MeSH: ("oxidative stress")) OR (MeSH: ("immunologic factors")) OR (MeSH: (neuroimmunomodulation)) OR (MeSH: ("nerve growth factor")) OR (MeSH: ("brain derived neurotrophic factor")) OR (MeSH: (cytokines)) OR (MeSH: (serotonin)) OR (MeSH: (interleukins)) OR (MeSH: ("growth hormone")) OR (MeSH: ("Insulin-Like Growth Factor I")) OR (MeSH: (kynurenine)) OR (MeSH: ("neuronal plasticity")) OR (abstract: (lactate)) OR (abstract: (cortisol)) OR (abstract: (immun*)) OR (abstract: (inflammat*)) OR (abstract: (neurotrophin*)) AND ((abstract: (depress*)) OR (MeSH: ("depressive disorder")) OR (MeSH: (depression))) AND ((Any Field: ("clinical trial*")) OR (Any Field: (randomi*)) OR (Any Field: ("Controlled Trial*")) OR (Any Field: (rct)))) AND ((MeSH: (exercise)) OR (MeSH: ("resistance training")) OR (MeSH: ("aerobic training")) OR (MeSH: ("high-intensity interval training")) OR (abstract: (exercis*)))

PSYCINFO

depress*:ti,ab,kw AND exercis*:ti,ab,kw OR 'resistance training':ti,ab,kw OR 'physical activity':ti,ab,kw OR 'aerobic training':ti,ab,kw OR 'high-intensity interval training':ti,ab,kw AND 'clinical trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR 'randomized controlled trial':it OR randomi*:ti,ab,kw OR rct:ti,ab,kw OR 'clinical trial*':ti,ab,kw OR 'controlled trial*':ti,ab,kw AND biomark*:ti,ab,kw OR 'oxidative stress':ti,ab,kw OR immun*:ti,ab,kw OR inflammat*:ti,ab,kw OR 'nerve growth factor':ti,ab,kw OR 'brain derived neurotrophic factor':ti,ab,kw OR neurotrophin*:ti,ab,kw OR cytokine:ti,ab,kw OR serotonin:ti,ab,kw OR interleukin:ti,ab,kw OR 'growth hormone':ti,ab,kw OR 'insulin-like growth factor I':ti,ab,kw OR kynurenine:ti,ab,kw OR 'neuronal plasticity':ti,ab,kw OR lactate:ti,ab,kw OR cortisol:ti,ab,kw

EMBASE

biomark* (Topic) or "oxidative stress" (Topic) or immun* (Topic) or inflammat* (Topic) or "nerve growth factor" (Topic) or "brain derived neurotrophic factor" (Topic) or "insulin-like growth factor 1" (Topic) or neurotrophin* (Topic) or cytokine (Topic) or serotonin (Topic) or interleukin (Topic) or "growth hormone" (Topic) or kynurenine (Topic) or "neuronal plasticity" (Topic) or lactate (Topic) or cortisol (Topic) AND

WEB OF SCIENCE

randomi* (All Fields) or "clinical trial*" (All Fields) or "controlled trial*" (All Fields) or rct (All Fields) AND exercis* (Topic) or "physical activity" (Topic) or "resistance training" (Topic) or "aerobic training" (Topic) or "high-intensity interval training" (Topic) AND depress* (Topic) (exercis* OR "resistance training" OR "High-Intensity Interval Training" OR "physical activity" OR "aerobic training") AND ("Controlled Clinical Trial" OR randomi* OR rct OR "clinical trial*") AND (biomarker* OR "oxidative stress" OR immun* OR inflammat* OR "nerve growth factor" OR "brain derived neurotrophic factor" OR neurotrophin* OR cytokines OR serotonin OR interleukins OR "growth hormone" OR "Insulin-Like Growth Factor I" OR kynurenine OR "neuronal plasticity" OR lactate OR cortisol) AND ("depressive disorder" OR depress*) AND ("Controlled Clinical Trial" OR randomi* OR rct OR "clinical trial*") AND ("depressive disorder" OR depress*)

COCHRANE LIBRARY

ANEXO A – Normas da revista

Normas da revista *Journal of Affective Disorders*



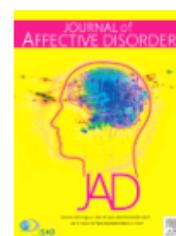
JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS

Official Journal of the [International Society for Affective Disorders](#)

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

• Description	p.1
• Audience	p.1
• Impact Factor	p.1
• Abstracting and Indexing	p.1
• Editorial Board	p.2
• Guide for Authors	p.7



ISSN: 0165-0327

DESCRIPTION

The Journal of Affective Disorders publishes papers concerned with affective disorders in the widest sense: depression, mania, mood spectrum, emotions and personality, anxiety and stress. It is interdisciplinary and aims to bring together different approaches for a diverse readership. Top quality papers will be accepted dealing with any aspect of affective disorders, including neuroimaging, cognitive neurosciences, genetics, molecular biology, experimental and clinical neurosciences, pharmacology, neuroimmunoendocrinology, intervention and treatment trials.

Journal of Affective Disorders is the companion title to the open access [Journal of Affective Disorders Reports](#).

AUDIENCE

Journal of Affective Disorders is interdisciplinary and aims to bring together different approaches and fields including biochemistry, pharmacology, endocrinology, genetics, statistics, epidemiology, psychodynamics, classification, clinical studies and studies of all types of treatment for a diverse readership.

IMPACT FACTOR

2020: 4.839 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2021

GUIDE FOR AUTHORS

Description

The Journal of Affective Disorders publishes papers concerned with **affective disorders** in the widest sense: **depression, mania, anxiety and panic**. It is interdisciplinary and aims to bring together different approaches for a diverse readership. High quality papers will be accepted dealing with any aspect of affective disorders, including biochemistry, pharmacology, endocrinology, genetics, statistics, epidemiology, psychodynamics, classification, clinical studies and studies of all types of treatment.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Author Statement Contributors, Role of the Funding Source and Acknowledgements are mandatory and must be retained in the Author Statement (submission file type) under their respective headings.

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'

- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information on Ethics in publishing.

Ethical Considerations

Authors of reports on human studies, especially those involving placebo, symptom provocation, drug discontinuation, or patients with disorders that may impair decision-making capability, should consider the ethical issues related to the work presented and include (in the Methods and Materials section of their manuscript) detailed information on the informed consent process, including the method or methods used to assess the subject's capacity to give informed consent, and safeguards included in the study design for protection of human subjects. Specifically, authors should consider all ethical issues relevant to their research, and briefly address each of these in their reports. When relevant patient follow-up data are available, this should also be reported. Specifically, investigators reporting on research involving human subjects or animals must have prior approval from an institutional review board. This approval should be mentioned in the methods section of the manuscript. In countries where institutional review boards are not available; the authors must include a statement that research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised 1989. All studies involving animals must state that the authors followed the guidelines for the use and care of laboratory animals of the author's institution or the National Research Council or any national law pertaining to animal research care.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information.

Submission Declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check

Preprints

Please note that preprints can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's sharing policy. Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which

might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor

considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information](#).

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, it is recommended to state this.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are

required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Manuscript

Submission

The *Journal of Affective Disorders* now proceeds totally online via an electronic submission system. Mail submissions will no longer be accepted. By accessing the online submission system, <https://www.editorialmanager.com/JAFD/default.aspx>, you will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files. When submitting a manuscript online, authors need to provide an electronic version of their manuscript and any accompanying figures and tables.

The author should select from a list of scientific classifications, which will be used to help the editors select reviewers with appropriate expertise, and an article type for their manuscript. Once the uploading is done, the system automatically generates an electronic (PDF) proof, which is then used for reviewing. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, will be processed through the system and will reach the corresponding author by e-mail.

Once a manuscript has successfully been submitted via the online submission system authors may track the status of their manuscript using the online submission system (details will be provided by e-mail). If your manuscript is accepted by the journal, subsequent tracking facilities are available on Elsevier's Author Gateway, using the unique reference number provided by Elsevier and corresponding author name (details will be provided by e-mail).

Authors may send queries concerning the submission process or journal procedures to our Editors-in-Chief

Paolo Brambilla: paolo.brambilla1@unimi.it or **Jair Soares:**

Jair.C.Souares@uth.tmc.edu.

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/JAFD/default.aspx>.

Types of Papers

The Journal primarily publishes:

Full-Length Research Papers (up to 5000 words, excluding references and up to 6 tables/figures)

Review Articles and Meta-analyses (up to 8000 words, excluding references and up to 10 tables/figures)

Short Communications (up to 2000 words, 20 references, 2 tables/figures)

Correspondence (up to 1000 words, 10 references, 1 table/figure).

At the discretion of the accepting Editor-in-Chief, and/or based on reviewer feedback, authors may be allowed fewer or more than these guidelines.

Retraction Policy

It is a general principle of scholarly communication that the editor of a learned journal is solely and independently responsible for deciding which articles submitted to the journal shall be published. In making this decision the editor is guided by policies of the journal's editorial board and constrained by such legal requirements in force regarding libel, copyright infringement and plagiarism. Although electronic methods are available to detect plagiarism and duplicate publications, editors nonetheless rely in large part on the integrity of authors to fulfil their responsibilities within the requirements of publication ethics and only submit work to which they can rightfully claim authorship and which has not previously been published.

An outcome of this principle is the importance of the scholarly archive as a permanent, historic record of the transactions of scholarship. Articles that have been published shall remain extant, exact and unaltered as far as is possible. However, very occasionally circumstances may arise where an article is published that must later be retracted or even removed. Such actions must not be undertaken lightly and can only occur under exceptional circumstances, such as:

- Article Withdrawal: Only used for Articles in Press which represent early versions of articles and sometimes contain errors, or may have been accidentally submitted twice.

Occasionally, but less frequently, the articles may represent infringements of professional ethical codes, such as multiple submission, bogus claims of authorship, plagiarism, fraudulent use of data or the like. • Article Retraction: Infringements of professional ethical codes, such as multiple submission, bogus claims of authorship, plagiarism, fraudulent use of data or the like. Occasionally a retraction will be used to correct errors in submission or publication. • Article Removal: Legal limitations upon the publisher, copyright holder or author(s). • Article Replacement: Identification of false or inaccurate data that, if acted upon, would pose a serious health risk. For the full policy and further details, please refer <https://www.elsevier.com/about/publishing-guidelines/policies/article-withdrawal>

Suggesting reviewers

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential reviewers.

You should not suggest reviewers who are colleagues, or who have co-authored or collaborated with you during the last three years. Editors do not invite reviewers who have potential competing interests with the authors. Further, in order to provide a broad and balanced assessment of the work, and ensure scientific rigor, please suggest diverse candidate reviewers who are located in different countries/regions from the author group. Also consider other diversity attributes e.g. gender, race and ethnicity, career stage, etc. Finally, you should not include existing members of the journal's editorial team, of whom the journal are already aware.

Note: the editor decides whether or not to invite your suggested reviewers.

Preparation of Manuscripts

Articles should be in English. The title page should appear as a separate sheet bearing title (without article type), author names and affiliations, and a footnote with the corresponding author's full contact information, including address, telephone and fax numbers, and e-mail address (failure to include an e-mail address can delay processing of the manuscript).

Papers should be divided into sections headed by a caption (e.g., Introduction, Methods, Results, Discussion). A structured abstract of no more than 250 words should appear on a separate page with the following headings and order: Background, Methods, Results, Limitations, Conclusions (which should contain a statement about the clinical relevance of the research). A list of three to six key words should appear under the abstract. **Authors should note that the 'limitations' section both in the discussion of the paper AND IN A STRUCTURED ABSTRACT are essential. Failure to include it may delay in processing the paper, decision making and final publication.**

Figures and Photographs

Figures and Photographs of good quality should be submitted online as a separate file. Please use a lettering that remains clearly readable even after reduction to about 66%. For every figure or photograph, a legend should be provided. All authors wishing to use illustrations already published must first obtain the permission of the author and publisher and/or copyright holders and give precise reference to the original work. This permission must include the right to publish in electronic media.

Tables

Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals and must be cited in the text in sequence. Each table, with an appropriate brief legend, comprehensible without reference to the text, should be typed on a separate page and uploaded online. Tables should be kept as simple as possible and wherever possible a graphical representation used instead. Table titles should be complete but brief. Information other than that defining the data should be presented as footnotes.

Please refer to the generic Elsevier artwork instructions: <http://authors.elsevier.com/artwork/jad>.

Preparation of supplementary data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to

publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more.

Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our Author Gateway at: <https://www.elsevier.com/authors>.

Colour reproduction

The Journal of Affective Disorders is now also included in a new initiative from Elsevier: 'Colourful e-Products'. Through this initiative, figures that appear in black & white in print can appear in colour, online, in ScienceDirect at <http://www.sciencedirect.com>.

There is no extra charge for authors who participate.

For colour reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for colour in print or on the Web only. Because of technical complications which can arise by converting colour figures to "grey scale" (for the printed version should you not opt for colour in print) please submit in addition usable black and white versions of all the colour illustrations. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://authors.elsevier.com/artwork/jad>.

Queries

For questions about the editorial process (including the status of manuscripts under review) or for technical support on submissions, please visit our [Support Center](#).

Peer review

This journal operates a single anonymized review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. Editors are not involved in decisions about papers which they have written themselves or have been written by family members or colleagues or which relate to products or services in which the editor has an interest. Any such submission is subject to all of the journal's usual procedures, with peer review handled independently of the relevant editor and their research groups. [More information on types of peer review.](#)

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Nomenclature and units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other quantities are mentioned, give their equivalent in SI. You are urged to consult IUPAC: Nomenclature of Organic Chemistry for further information.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.

- Number the illustrations according to their sequence in the text.

- Use a logical naming convention for your artwork files.

- Provide captions to illustrations separately.

- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's Author Services offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Preprint references

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please

follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software.](#)

Reference style

Text: All citations in the text should refer to:

1. *Single author:* the author's name (without initials, unless there is ambiguity) and the year of publication;

3. *Two authors:* both authors' names and the year of publication;

3. *Three or more authors:* first author's name followed by 'et al.' and the year of publication.

Citations may be made directly (or parenthetically). Groups of references can be listed either first alphabetically, then chronologically, or vice versa. Examples: 'as demonstrated (Allan, 2000a, 2000b, 1999; Allan and Jones, 1999)... Or, as demonstrated (Jones, 1999; Allan, 2000)... Kramer et al. (2010) have recently shown ...'

List: References should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

4. *Examples:*

Reference to a journal publication:

Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2010. The art of writing a scientific article. *J. Sci. Commun.* 163, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:
Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2018. The art of writing a scientific article. *Heliyon.* 19, e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

Strunk Jr., W., White, E.B., 2000. *The Elements of Style*, fourth ed. Longman, New York.

Reference to a chapter in an edited book:

Mettam, G.R., Adams, L.B., 2009. How to prepare an electronic version of your article, in: Jones, B.S., Smith, R.Z. (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*. E-Publishing Inc., New York, pp. 281–304.

Reference to a website:

Cancer Research UK, 1975. Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/> (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., Nakashizuka, T., 2015. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions. Mendeley Data, v1. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Reference to software:

Coon, E., Berndt, M., Jan, A., Svyatsky, D., Atchley, A., Kikinzon, E., Harp, D., Manzini, G., Shelef, E., Lipnikov, K., Garimella, R., Xu, C., Moulton, D., Karra, S., Painter, S., Jafarov, E., & Molins, S., 2020. Advanced Terrestrial Simulator (ATS) v0.88 (Version 0.88). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3727209>.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable,

please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also

encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).