

EXERCÍCIO E SAÚDE MENTAL

Data de aceite: 06/06/2023

JHONATAN WÉLINGTON PEREIRA GAIA
RODRIGO WEYLL FERREIRA
DANIEL ALVAREZ PIRES

Introdução sobre a saúde mental

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a saúde mental como um estado de bem-estar em que o indivíduo percebe suas próprias habilidades, pode lidar com o estresse do cotidiano, trabalhar de maneira produtiva e é capaz de contribuir com sua comunidade¹. Nesse sentido positivo, a saúde mental é a base para o bem-estar de um indivíduo. No presente capítulo, além da importância da conceituação, é necessário entender que a saúde mental: i) é parte integrante da saúde; ii) é mais do que a ausência de doença; e iii) está intimamente ligada à saúde e ao comportamento físico. Portanto, considera-se que ela é determinada por múltiplos fatores sociais, psicológicos e biológicos. A partir desse momento,

abordaremos a saúde mental com mais ênfase no terceiro aspecto, analisando a sua relação no contexto do exercício físico.

As evidências apoiam os benefícios do exercício físico nos domínios físico, mental, cognitivo e social². Estudos têm demonstrado sua eficácia na diminuição dos sintomas de depressão e ansiedade em populações clínicas e não clínicas^{3,4} podendo ser uma ferramenta potencial para as estratégias de intervenção voltadas à prevenção e tratamento precoce da depressão⁵. No entanto, ainda não há um consenso sobre os mecanismos subjacentes que explicam essa relação^{6,7}. De modo geral, a atividade física estimula adaptações neurobiológicas⁸ que resultam em uma melhora no humor, na redução dos níveis de estresse, ansiedade e depressão⁹, podendo atuar efetivamente tanto na prevenção e no tratamento de distúrbios psicológicos, quanto na promoção da saúde mental⁹. Pessoas de todas as idades, gêneros e origens sociodemográficas podem obter uma melhora da saúde e qualidade de vida

ao incluir regularmente quantidades moderadas de atividade física em suas vidas¹⁰. As recomendações atuais de atividade física sugerem uma possível relação linear de dose-resposta entre o volume de atividade física e saúde, sugerindo que os volumes de atividade física aeróbica de intensidade moderada maiores que 300 minutos semanais ou 150 minutos de atividade de intensidade vigorosa por semana podem conferir benefícios adicionais para a saúde em comparação a volumes inferiores¹¹. As atuais recomendações também sugerem que, além da atividade física aeróbica, benefícios adicionais à saúde mental podem ocorrer com a participação em atividades de fortalecimento muscular em dois ou mais dias por semana¹¹.

Os mecanismos do exercício na saúde mental

Apesar das pesquisas que examinam a relação entre atividade física e saúde mental estarem crescendo, ainda não há um consenso em relação aos mecanismos subjacentes responsáveis pelos efeitos do exercício sobre a saúde mental¹². Nesse contexto, vários mecanismos neurobiológicos, psicossociais e comportamentais foram propostos¹³.

Quanto aos aspectos neurobiológicos, é possível que a atividade física altere a estrutura e função do cérebro, o que, por sua vez, tem um efeito positivo na saúde mental¹⁴. Por exemplo, em relação às bases celulares e moleculares, sabe-se que níveis reduzidos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que desempenham um papel crucial no crescimento e manutenção saudável dos neurônios, estão associados a níveis aumentados de ansiedade e depressão¹⁵. O exercício, por sua vez, aumenta os níveis de BDNF no sistema nervoso central (SNC), o que pode diminuir os níveis de ansiedade e os sintomas depressivos¹⁶. Estudos com animais mostraram que o exercício físico modula os principais neurotransmissores do SNC associados ao estado de alerta de um indivíduo (noradrenalina), ao sistema de prazer e recompensa (dopamina) e ao nível de ansiedade (serotonina)¹⁷. Além disso, alterações nos níveis desses neurotransmissores podem ter consequências diferentes, dependendo do(s) tipo(s) de receptores e das áreas corticais ativadas¹⁷. Outros fatores neuroquímicos que podem ser liberados durante as atividades físicas incluem opioides e endocanabinoides, que promovem uma sensação de euforia e bem-estar, efeitos ansiolíticos, sedação e diminuição da sensibilidade à dor em humanos¹⁸. De modo geral, o exercício físico é capaz de estimular o crescimento de novos vasos sanguíneos e o aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), contribuindo para o aumento da neurogênese e a angiogênese em áreas corticais e subcorticais importantes para o funcionamento adequado do cérebro, e que estão relacionadas à saúde mental, como o hipocampo e áreas do córtex pré-frontal^{16,19}.

Os estudos demonstram que a atividade física promove efeitos neuroprotetores²⁰ e pode servir como uma intervenção eficaz no tratamento de doenças mentais²¹. Estudo

de revisão de Phillips *et al.*²² indicou diversos mecanismos pelos quais a atividade física altera a progressão da neuropatologia dos transtornos de humor, indicando que o exercício é responsável pelo aumento nos níveis de neurotransmissores, fatores neurotróficos, beta-endorfinas e diminuição do cortisol. Além disso, o estudo traz evidências que indicam que a atividade física regular otimiza os processos envolvidos na neurogênese, função imunológica, regulação do estresse, defesa antioxidante, ritmos circadianos e modificações epigenéticas. Por meio desses mecanismos complexos e inter-relacionados, a atividade física pode reduzir o risco de transtornos de humor, o grau dos seus sintomas e a incidência do reaparecimento de uma doença ou de algum sintoma relacionado²². Além da atividade física, o exercício físico é capaz de promover uma melhora na regulação da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e reduzir a sinalização de componentes envolvidos no sistema inflamatório²³. O exercício também pode influenciar positivamente a conectividade e integridade da substância branca²³ e aumentar o volume do hipocampo²³. Sendo assim, a capacidade do exercício físico de influenciar positivamente processos neurobiológicos e, conseqüentemente, promover mudanças na composição estrutural e funcional do cérebro explica, em parte, o efeito positivo do exercício físico na melhora da regulação emocional e da saúde mental^{6,24}.

Estudos sobre a eficácia do exercício para tratar e/ou prevenir transtornos mentais são essenciais, principalmente considerando a população idosa em rápido crescimento e o conseqüente aumento na prevalência de doenças neurodegenerativas e depressão. Aumentos recentes na incidência de transtornos mentais, como o transtorno depressivo maior (TDM)²⁵, destacam a necessidade de aumentar os esforços de pesquisa que se concentram na identificação de tratamentos que podem melhorar a saúde mental de um indivíduo. Embora o efeito antidepressivo do exercício de resistência tenha sido demonstrado em pacientes com TDM²⁶, até o presente momento não são bem compreendidos os mecanismos fisiológicos e neurobiológicos desse efeito.

Estudos que investigam indivíduos saudáveis demonstram que o exercício de resistência leva a um aumento da aptidão cardiorrespiratória que, por sua vez, estimula o aumento da síntese e liberação de neurotransmissores e neurotrofinas²⁷ (especificamente o BDNF²⁸), que podem resultar em aumento na neurogênese, angiogênese e neuroplasticidade²⁹. Verificou-se que esse aumento no nível de neurotrofinas impacta na redução da liberação de cortisol³⁰, a partir de um efeito inibitório no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a uma diminuição na resposta psicológica ao estresse³¹. Como pesquisas em TDM relataram melhorias nos níveis de neurotrofinas através do exercício, esse mecanismo relatado anteriormente provavelmente desempenhará um papel semelhante nessa população³².

Influência do exercício na depressão

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é o transtorno

mental comum mais prevalente e considerada a principal causa de incapacidade em todo o mundo, acarretando um comprometimento significativo no funcionamento social e cognitivo dos indivíduos afetados²³. No geral, os transtornos depressivos são caracterizados por sentimentos de humor deprimido, desesperança, fadiga e diminuição do interesse ou prazer nas atividades diárias³³. Além disso, as pessoas com depressão normalmente apresentam vários dos seguintes fatores: perda de energia; mudança no apetite; alteração do sono; ansiedade; concentração reduzida; indecisão; inquietação; sentimentos de inutilidade, culpa ou desesperança; e pensamentos de automutilação ou suicídio³⁴. Estima-se que número total de pessoas vivendo com depressão no mundo é de 322 milhões, com um aumento de 18,4% entre 2005 e 2015. Isso reflete o crescimento geral da população global, bem como um aumento proporcional nas faixas etárias em que a depressão é mais prevalente³⁴. Além disso, o risco de desenvolver um transtorno depressivo ao longo da vida varia de 15 a 18%, indicando que cerca de uma em cada cinco pessoas irá vivenciar um episódio depressivo em algum momento da vida³⁵. No entanto, é importante ressaltar que a depressão é tratável, seja com terapias, tratamentos não farmacológicos, medicamentos antidepressivos, ou uma combinação destes³⁶. Esses resultados indicam, portanto, a urgência de abordar a depressão como uma prioridade da saúde pública para reduzir a carga e a incapacidade de doenças e melhorar a saúde geral da população.

As projeções mundiais da Organização Mundial de Saúde para o ano de 2030 identificam a depressão como a principal causa dos problemas causados por doenças³⁷. Além do risco de mortalidade por suicídio em pacientes deprimidos ser 20 vezes maior do que na população em geral³⁷, verificou-se que uma maior gravidade dos sintomas depressivos está associada a um risco significativamente maior de mortalidade por todas as causas, incluindo morte cardiovascular e acidente vascular cerebral³⁷. A depressão aumenta o risco de diminuição da produtividade e do absentismo no local de trabalho, resultando em menor renda ou desemprego³⁷.

As diretrizes do Instituto Nacional de Excelência e Cuidados em Saúde (NICE) recomendam como formas de tratamento psicológico a terapia cognitivo-comportamental (TCC) ou a terapia interpessoal (IPT) para depressão leve a moderada, seguidas de medicamento antidepressivo³⁸. No entanto, muitos pacientes não obtêm alívio suficiente dos sintomas, apesar da implementação adequada do tratamento, e 50% experimentam pelo menos um novo episódio depressivo²¹. Pesquisas apontam para a importância de maximizar a resposta ao tratamento o mais cedo possível, por conta do declínio do prognóstico com o avanço da depressão ao longo do tempo, devido às falhas nas respostas ao tratamento³⁸. Diante disso, um tratamento subsequente é frequentemente necessário para aumentar o efeito, alterando o tratamento ou adicionando uma nova intervenção²¹.

Dadas as possíveis barreiras e desvantagens do tratamento com medicamentos antidepressivos, o exercício surgiu como uma possível alternativa de tratamento para sintomas depressivos em indivíduos de todas as idades³⁹. Em relação aos idosos com

sintomas depressivos, provavelmente experimentam uma redução nos sintomas através da prática de exercícios. É provável que todos os tipos de exercícios proporcionem um benefício e indivíduos de qualquer idade devem ser incentivados a participar de algum tipo de exercício que considerem motivador e adequado ao seu nível de condicionamento físico³⁹. Indivíduos com sintomas mais elevados de depressão provavelmente experimentarão um efeito ainda maior do exercício na redução dos sintomas, por meio de exercício físico planejado para melhorar a depressão³⁹.

Os efeitos antidepressivos associados à intervenção do exercício geram mudanças neuroquímicas, neurocognitivas e psicológicas. Em relação ao neuroquímico, a atividade física, incluindo exercícios regulares, proporciona um efeito antidepressivo por meio de seu efeito termogênico, liberação de endorfina e disponibilidade de neurotransmissores como serotonina, dopamina e norepinefrina⁴⁰. Para o neurocognitivo, os benefícios do exercício envolvem a regulação positiva da produção de neurotrofinas, incluindo o BDNF, o fator de crescimento semelhante à insulina e fatores de crescimento endotelial vascular⁴¹. Os níveis desses biomarcadores são alterados durante e após o exercício, o que desencadeia uma cascata de alterações no funcionamento do cérebro que podem explicar o alívio dos sintomas de depressão⁴². Em relação ao aspecto psicológico, as teorias de autodeterminação e autoeficácia foram propostas para explicar a associação entre exercício e sintomas de depressão⁴. Os indivíduos se tornam mais confiantes em suas habilidades quando se envolvem em atividade física e sentem-se mais no controle. Por fim, os efeitos antidepressivos induzidos pela atividade física podem ser causados pela distração de estímulos estressantes⁴⁴.

A etiologia da depressão pode estar relacionada ao estresse crônico, influências sociais, efeitos mentais e físicos associados a doenças médicas, uso de álcool e outras drogas e dor crônica³⁷. São essas influências, em combinação com uma grande variedade de fatores psicológicos, genéticos e fatores biológicos, que frequentemente prejudicam o tratamento da depressão. Intervenções básicas que compreendem atenção a uma causa e/ou um mecanismo bioquímico (por exemplo, visando a um único distúrbio do neurotransmissor) tornam menos provável o objetivo de remissão ou recuperação³⁷. O exercício físico é um tratamento alternativo eficiente para a depressão, com um aumento de 49% na probabilidade de resposta ao tratamento, definida como uma redução de 50% nos escores iniciais de depressão. Outro ponto interessante é que as taxas de remissão atingiram 60% no grupo de tratamento com antidepressivos e exercício, em comparação com 10% no grupo somente antidepressivo³⁷.

As evidências metanalíticas têm demonstrado que as intervenções com base em atividades físicas possuem um efeito moderado na redução de sintomas depressivos⁷, além de proporcionar um efeito protetor contra o desenvolvimento da depressão, reduzindo o risco em cerca de 22% na população geral⁴⁵. Estudos de acompanhamento, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados encontraram uma correlação positiva entre o exercício físico

regular e a redução nos sintomas depressivos⁴⁶⁻⁵⁰. Tanto o treinamento de força quanto o treinamento aeróbico têm efeitos positivos no tratamento da depressão⁴⁷. Além disso, treinamento de força de alta intensidade (80% de 1RM)⁵⁰, treinamento aeróbico moderado (17 kcal/kg/min)⁴⁸ e treinamento supervisionado de intensidade moderada (70-80% FCmax)⁴⁹ demonstraram induzir respostas positivas em uma investigação sobre o efeito do exercício nos sintomas depressivos. É provável que tanto o exercício aeróbico quanto o treinamento de força tenham efeitos positivos nos sintomas depressivos⁴⁶. Portanto, considera-se que ambos os tipos de exercício proporcionam efeitos positivos na melhora da saúde mental⁵¹. Além disto, estudos têm sugerido que a combinação de ambos os tipos de exercícios provavelmente aumentaria esses efeitos. Por exemplo, considerando as recomendações globais de atividade física⁵², evidências têm demonstrado que indivíduos que atendiam às diretrizes de atividade física aeróbica (150 minutos semanais de atividade física aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos semanais de intensidade vigorosa atividade física aeróbica, ou uma combinação equivalente) e de fortalecimento muscular (2 dias/semana de exercícios de fortalecimento muscular), em conjunto, apresentam uma menor taxa de prevalência de depressão⁵³, um risco reduzido de desenvolvimento de comorbidade de depressão/ansiedade⁵⁴ e uma menor probabilidade de relatar sofrimento psicológico⁵⁵, quando comparados a indivíduos que atendiam a somente uma, ou nenhuma, das diretrizes. Esses efeitos são substanciais em indivíduos idosos que apresentam sintomas depressivos leves⁴⁶, tendo em vista que as características clínicas e fisiopatológicas da depressão na população idosa são bastantes distintas das encontradas entre os adultos mais jovens⁵⁶. Especificamente, a depressão nessa população está associada a uma maior prevalência de doenças físicas, de comprometimentos cognitivos e resposta inadequada aos medicamentos antidepressivos⁵⁷. Apesar dessas diferenças, a população idosa parece responder ao exercício de forma semelhante à população mais jovem⁵⁸.

Conclusão

No geral, os estudos mencionados neste capítulo abrangem uma ampla gama de fatores e mecanismos pelos quais a prática regular de atividades e exercícios físicos contribui para uma melhora da saúde mental, tanto em indivíduos saudáveis, quanto em pessoas clinicamente diagnosticadas com algum transtorno psicológico, com ênfase nos transtornos depressivos. Portanto, o exercício físico pode desempenhar um papel central na prevenção e tratamento de doenças mentais, além dos inúmeros benefícios fisiológicos relacionados à prática. Por fim, acreditamos que os insights aqui fornecidos possuem implicações para a saúde pública e podem ser usados como um primeiro passo para orientar a prescrição de exercícios, objetivando a melhora da saúde mental.

Referências

1. ORGANIZATION WORLD HEALTH W. **Promoting mental health** : concepts, emerging evidence, practice : summary report / a report from the World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation and the Univers. Published online 2005. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42940>
2. KERN, M. L. Exercise, Physical Activity, and Mental Health. **Encycl Ment Heal Second Ed.** 2015;2:175-180. doi:10.1016/B978-0-12-397045-9.00064-1
3. REBAR, A. L.; STANTON, R.; GEARD, D.; SHORT, C.; DUNCAN, M. J.; VANDELANOTTE, C. A. Meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. **Health Psychol Rev.** 2015;9(3):366-378. doi:10.1080/17437199.2015.1022901
4. CAMPBELL, P. Does Exercise Reduce Depressive Symptoms ? **Commentary Review on Efficacy , Mechanisms and Implementation.** 2020;3(1):1-6.
5. HU. M. X.; TURNER, D.; GENERAAL, E. *et al.* Exercise interventions for the prevention of depression: A systematic review of meta-analyses. **BMC Public Health.** 2020;20(1):1255. doi:10.1186/s12889-020-09323-y
6. LUBANS, D.; RICHARDS, J.; HILLMAN, C. *et al.* Physical activity for cognitive and mental health in youth: A systematic review of mechanisms. **Pediatrics.** 2016;138(3). doi:10.1542/peds.2016-1642
7. BIDDLE, S. J. H.; CIACCIONI, S.; THOMAS, G.; VERGEER, I. Physical activity and mental health in children and adolescents: An updated review of reviews and an analysis of causality. **Psychol Sport Exerc.** 2019;42:146-155. doi:10.1016/j.psychsport.2018.08.011
8. EATHER, N.; MORGAN, P. J.; LUBANS, D. R. Effects of exercise on mental health outcomes in adolescents: Findings from the CrossFit™ teens randomized controlled trial. **Psychol Sport Exerc.** 2016;26:14-23. doi:10.1016/j.psychsport.2016.05.008
9. PASCOE, M.; BAILEY, A. P.; CRAIKE, M. *et al.* Physical activity and exercise in youth mental health promotion: A scoping review. **BMJ Open Sport Exerc Med.** 2020;6(1):1-11. doi:10.1136/bmjsem-2019-000677
10. PIERCY, K. L.; TROIANO, R. P.; BALLARD, R. M. *et al.* The Physical Activity Guidelines for Americans. **JAMA.** 2018;320(19):2020-2028. doi:10.1001/jama.2018.14854
11. WHO WHO. **WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour:** at a glance. Published online, 2020.
12. MIKKELSEN, K.; STOJANOVSKA, L.; POLENAKOVIC, M.; BOSEVSKI, M. APOSTOLOPOULOS, V. Exercise and mental health. **Maturitas.** 2017;106(August):48-56. doi:10.1016/j.maturitas.2017.09.003
13. LUBANS, D.; RICHARDS, J.; HILLMAN, C. *et al.* Physical Activity for Cognitive and Mental Health in Youth: A Systematic Review of Mechanisms. **Pediatrics.** 2016;138(August):48-56. doi:10.1542/peds.2016-1642
14. RODRIGUEZ-AYLLON, M.; CADENAS-SÁNCHEZ, C.; ESTÉVEZ-LÓPEZ, F. *et al.* Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in the Mental Health of Preschoolers, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sport Med.** 2019;49(9):1383-1410. doi:10.1007/s40279-019-01099-5

15. MARTINOWICH, K.; MANJI, H.; LU, B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. **Nat Neurosci.** 2007;10:1089-1093. doi:10.1038/nn1971
16. COTMAN, C.; BERCHTOLD, N.; CHRISTIE L-A. Exercise Builds Brain Health: Key Roles of Growth Factor Cascades and Inflammation. **Trends Neurosci.** 2007;30:464-472. doi:10.1016/j.tins.2007.06.011
17. SARBADHIKARI, S. N.; SAHA, AK. Moderate exercise and chronic stress produce counteractive effects on different areas of the brain by acting through various neurotransmitter receptor subtypes: A hypothesis. **Theor Biol Med Model.** 2006;3. doi:10.1186/1742-4682-3-33
18. DIETRICH, A.; MCDANIEL, W. F. Endocannabinoids and exercise. **Br J Sports Med.** 2004;38(5):536-541. doi:10.1136/bjism.2004.011718
19. SZUHANY, K. L.; BUGATTI, M.; OTTO, M. W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. **J Psychiatr Res.** 2015;60:56-64. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.10.003
20. PHILLIPS, C.; BAKTIR, M. A.; SRIVATSAN, M.; SALEHI, A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. **Front Cell Neurosci.** 2014;8:170. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00170>
21. KVAM, S.; KLEPPE, C. L.; NORDHUS, I. H.; HOVLAND, A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. **J Affect Disord.** 2016;202:67-86. doi:10.1016/j.jad.2016.03.063
22. PHILLIPS, C. Physical Activity Modulates Common Neuroplasticity Substrates in Major Depressive and Bipolar Disorder. **Neural Plast.** 2017;2017:1-37. doi:10.1155/2017/7014146
23. GUJRAL, S.; AIZENSTEIN, H.; REYNOLDS, C. F.; BUTTERS, M. A.; ERICKSON, K. I. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. **Gen Hosp Psychiatry.** 2017;49(April):2-10. doi:10.1016/j.genhosppsych.2017.04.012
24. CHAN, J. S. Y.; LIU, G.; LIANG, D.; DENG, K.; WU, J.; YAN, J. H. Special Issue—Therapeutic Benefits of Physical Activity for Mood: A Systematic Review on the Effects of Exercise Intensity, Duration, and Modality. **J Psychol Interdiscip Appl.** 2019;153(1):102-125. doi:10.1080/00223980.2018.1470487
25. BLAY, S. L.; ANDREOLI, S. B.; FILLENBAUM, G. G.; GASTAL, F. L. Depression morbidity in later life: prevalence and correlates in a developing country. **Am J Geriatr Psychiatry.** 2007;15(9):790-799. doi:10.1097/JGP.0b013e3180654179
26. COONEY, G. M.; DWAN, K.; GREIG, C. A. *et al.* Exercise for depression. **Cochrane Database Syst Rev.** 2013;(9). doi:10.1002/14651858.CD004366.pub6
27. VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. **Nat Neurosci.** 1999;2(3):266-270. doi:10.1038/6368
28. SEIFERT, T.; BRASSARD, P.; WISSENBERG, M. *et al.* Endurance training enhances BDNF release from the human brain. **Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.** 2010;298(2). doi:10.1152/ajpregu.00525.2009
29. DISHMAN, R. K.; BERTHOUD, H. R.; BOOTH, F. W. *et al.* Neurobiology of exercise. **Obesity.** 2006;14(3):345-356. doi:10.1038/oby.2006.46

30. TALIAZ, D.; LOYA, A.; GERSNER, R.; HARAMATI, S.; CHEN, A.; ZANGEN, A. Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. **J Neurosci**. 2011;31(12):4475-4483. doi:10.1523/JNEUROSCI.5725-10.2011
31. HACKNEY, A. C. Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. **Expert Rev Endocrinol Metab**. 2006;1(6):783-792. doi:10.1586/17446651.1.6.783
32. HEINZEL, S.; RAPP, M. A.; FYDRICH, T. *et al*. Neurobiological mechanisms of exercise and psychotherapy in depression: The SPeED study—Rationale, design, and methodological issues. **Clin Trials**. 2018;15(1):53-64. doi:10.1177/1740774517729161
33. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)**. American Psychiatric Pub; 2013.
34. WHO WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **World Heal Organ**. Published online 2017:1-24. Accessed October 22, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=0886B5297E6F5A04AA4F2F2FD5FE36F9?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/>
35. MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **Lancet**. 2018;392(10161):2299-2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2
36. HEINZEL, S.; RAPP, M. A.; FYDRICH, T. *et al*. Neurobiological mechanisms of exercise and psychotherapy in depression: The SPeED study—Rationale, design, and methodological issues. **Clin Trials**. 2018;15(1):53-64. doi:10.1177/1740774517729161
37. KNAPEN, J.; VANCAMPFORT, D.; MORIËN, Y.; MARCHAL, Y. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression. **Disabil Rehabil**. 2015;37(16):1490-1495. doi:10.3109/09638288.2014.972579
38. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. **NICE Guideline CG90**. 2010;(April):1-592.
39. RHYNER, K. T.; WATTS, A. Exercise and depressive symptoms in older adults: A systematic meta-analytic review. **J Aging Phys Act**. 2016;24(2):234-246. doi:10.1123/japa.2015-0146
40. RANSFORD, C. P. **A role for amines in the antidepressant effect of exercise**: a review. Published online 1982:1-10. doi:10.1249/00005768-198201000-00001
41. DEVRIES, H. A. Tranquilizer effect of exercise: A critical review. **Phys Sportsmed**. 1981;9(11):47-55. doi:10.1080/00913847.1981.11711206
42. HELMICH, I.; LATINI, A.; SIGWALT, A. *et al*. Neurobiological alterations induced by exercise and their impact on depressive disorders [corrected]. **Clin Pract Epidemiol Ment Health**. 2010;6:115-125. doi:10.2174/1745017901006010115
43. BRIDLE, C.; SPANJERS, K.; PATEL, S.; ATHERTON, N. M.; LAMB, S. E. Effect of exercise on depression severity in older people: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Br J Psychiatry**. 2012;201(3):180-185. doi:10.1192/bjp.bp.111.095174

44. MURRI, M. B.; EKKEKAKIS, P.; MENCHETTI, M. *et al.* Physical exercise for late-life depression: Effects on symptom dimensions and time course. **J Affect Disord.** 2018;230(October 2017):65-70. doi:10.1016/j.jad.2018.01.004
45. SCHUCH, F. B.; VANCAMPFORT, D.; FIRTH, J. *et al.* Physical activity and incident depression: A meta-analysis of prospective cohort studies. **Am J Psychiatry.** 2018;175(7):631-648. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17111194
46. SILVEIRA, H.; MORAES, H.; OLIVEIRA, N.; COUTINHO, E. S. F.; LAKS, J.; DESLANDES, A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. **Neuropsychobiology.** 2013;67(2):61-68. doi:10.1159/000345160
47. DESLANDES, A. C.; MORAES, H.; ALVES, H. *et al.* Effect of aerobic training on EEG alpha asymmetry and depressive symptoms in the elderly: A 1-year follow-up study. **Brazilian J Med Biol Res.** 2010;43(6):585-592. doi:10.1590/S0100-879X2010007500041
48. KAMPERT, J. B.; DUNN, A. L.; CLARK, C. G.; CHAMBLISS, H. O.; TRIVEDI, M. H. Exercise treatment for depression. *Am J Prev Med.* 2004;28(1):1-8. doi:10.1016/j.amepre.2004.09.003
49. BLUMENTHAL, J. A.; BABYAK, M. A.; DORAISWAMY, P. M. *et al.* Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. **Psychosom Med.** 2007;69(7):587-596. doi:10.1097/PSY.0b013e318148c19a
50. SINGH, N. A.; STAVRINOS, T. M.; SCARBEK, Y.; GALAMBOS, G.; LIBER, C.; SINGH, M. A. F. A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. **Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.** 2005;60(6):768-776. doi:10.1093/gerona/60.6.768
51. TEYCHENNE, M.; WHITE, R. L.; RICHARDS, J.; SCHUCH, F. B.; ROSENBAUM, S.; BENNIE, J. A. Do we need physical activity guidelines for mental health: What does the evidence tell us? **Ment Health Phys Act.** 2020;18(August 2019):100315. doi:10.1016/j.mhpa.2019.100315
52. WHO WHO. **Global Recommendations on Physical Activity for Health.** Published online 2010:400.
53. BENNIE, J. A.; TEYCHENNE, M. J.; DE COCKER, K.; BIDDLE, S. J. H. Associations between aerobic and muscle-strengthening exercise with depressive symptom severity among 17,839 U.S. adults. **Prev Med (Baltim).** 2019;121:121-127. doi:10.1016/j.yjmed.2019.02.022
54. OFTEDAL, S.; SMITH, J.; VANDELANOTTE, C.; BURTON, N. W.; DUNCAN, M. J. Resistance training in addition to aerobic activity is associated with lower likelihood of depression and comorbid depression and anxiety symptoms: A cross sectional analysis of Australian women. **Prev Med (Baltim).** 2019;126:105773. doi:10.1016/j.yjmed.2019.105773
55. DE COCKER, K.; TEYCHENNE, M.; WHITE, R. L.; BENNIE, J. A. Adherence to aerobic and muscle-strengthening exercise guidelines and associations with psychological distress: A cross-sectional study of 14,050 English adults. **Prev Med (Baltim).** 2020;139:106192. doi:10.1016/j.yjmed.2020.106192
56. HAIGH, E. A. P.; BOGUCKI, O. E.; SIGMON, S. T.; BLAZER, D.G. Depression among older adults: a 20-year update on five common myths and misconceptions. **Am J Geriatr Psychiatry.** 2018;26(1):107-122.

57. ALEXOPOULOS, G. S. Depression in the elderly. **Lancet**. 2005;365(9475):1961-1970.

58. CATALAN-MATAMOROS, D.; GOMEZ-CONESA, A.; STUBBS, B.; VANCAMPFORT, D. Exercise improves depressive symptoms in older adults: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Psychiatry Res**. 2016;244:202-209.