Revisione sistematica delle meta-analisi: effetti dell'esercizio sulla depressione nei bambini e negli adolescenti

Frontiers in Psychiatry, 2020

Mirko Wegner [1], Sandra Amatriain-Fernández [2], Andrea Kaulitzky [3], Eric Murillo-Rodriguez [4], Sergio Machado [5] e Henning Budde [3]

[1] Institute of Sport Science, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlino, Germania
[2] Facoltà di Scienze Motorie e Educazione Fisica, Università di A Coruña, A Coruña, Spagna
[3] Facoltà di Scienze Umane, Dipartimento di Pedagogia, Scuola di Medicina di Amburgo, Amburgo, Germania
[4] Facoltà di Medicina, Anahuac Mayab University, Mérida, Yucatán, Messico
[5] Laboratory of Physical Activity Neuroscience, Physical Activity Sciences Postgraduate Program, Salgado de Oliveira University, Niterói, Brasile

Contesto: la depressione è una minaccia comune per bambini e adolescenti in termini di influenza sullo sviluppo psicosociale e aumento del rischio di suicidio. Oltre ai trattamenti convenzionali per la depressione, l'esercizio fisico è diventato un'alternativa promettente. Questo documento mira a rivedere sistematicamente le meta-analisi esistenti che si concentrano sull'impatto dell'esercizio fisico sulla depressione clinica e non clinica nei bambini e negli adolescenti.

Metodi: è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura utilizzando PsycINFO, PsycARTICLES, MedLine, PubMed e la ricerca manuale. Sono stati eseguiti l'analisi del rischio di bias, il calcolo delle dimensioni degli effetti e la valutazione delle caratteristiche metodologiche (AMSTAR 2).

Risultati: quattro meta-analisi hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Dopo aver analizzato la sovrapposizione, il campione totale conteneva 30 studi singoli (per lo più comprendenti campioni misti di genere) e 2.110 partecipanti (fascia di età 5-20 anni). La durata media degli interventi è stata di 11,5 settimane. Le sessioni avevano una durata media di 41 minuti e la frequenza di implementazione era di tre sessioni a settimana. Il tipo di intervento più implementato è stato l'esercizio aerobico, mentre i gruppi di controllo hanno continuato principalmente con la loro routine regolare, tra le altre opzioni correlate. L'effetto medio complessivo dell'esercizio fisico sulla depressione è stato medio ($d = -0{,}50$). L'analisi aggiuntiva in campioni clinicamente depressi ha documentato un effetto medio da piccolo a medio ($d = -0{,}48$) a favore dell'intervento.

Conclusione: . La letteratura limitata incentrata su bambini e adolescenti rispetto a campioni di adulti indica la necessità di ulteriori ricerche.

Introduzione

I sintomi depressivi ei disturbi depressivi clinicamente rilevanti sono una minaccia comune per la salute mentale di bambini e adolescenti (1). La depressione è la principale causa di diverse malattie e disabilità in questi gruppi di età, motivo per cui la ricerca su questo argomento dovrebbe essere intensificata (2). La depressione ha più livelli di gravità (lieve, moderata o grave). Può apparire come un singolo sintomo di tristezza, umore abbattuto o un complesso di altri sintomi descritti di seguito. La depressione in senso nosologico viene diagnosticata quando una specifica combinazione di sintomi si manifesta in un determinato periodo di tempo e con una particolare intensità (3). Il DSM-V (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali) definisce la depressione maggiore come avente cinque o più sintomi in un periodo di due settimane (4). I sintomi includono umore depresso o irritabile, diminuzione dell'interesse o del piacere, insonnia o ipersonnia, agitazione o ritardo psicomotorio, affaticamento o perdita di energia, sentimenti di inutilità o senso di colpa inappropriato, ridotta capacità di concentrazione, pensieri ricorrenti di morte, ideazione suicidaria piano specifico o un tentativo di suicidio. Un disturbo depressivo persistente (distimia) viene diagnosticato quando i sintomi depressivi sono presenti per la maggior parte dei giorni per almeno un anno. Rispetto alla depressione maggiore, i sintomi sono più lievi (4).

Gli interventi comuni contro la depressione sono i trattamenti farmacologici e la psicoterapia (5). Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono interventi comuni per la depressione clinica, tuttavia, si verificano effetti collaterali come aumento di peso, aumento della pressione sanguigna e compromissione delle funzioni sessuali (6). Inoltre, l'efficacia degli antidepressivi è stata messa in dubbio da studi clinici controllati con placebo che hanno mostrato solo una piccola dimensione dell'effetto (7). Le terapie psicologiche e farmacologiche hanno avuto efficacia simili nel trattamento dei disturbi depressivi (8). Tuttavia, i farmaci attivi hanno avuto un piccolo ma significativo contributo all'efficacia complessiva dei trattamenti combinati (9). Una revisione ha confrontato direttamente i trattamenti tipici utilizzando sette meta-analisi (per un totale di 53 studi) per sette tipi principali di trattamento psicologico per la depressione adulta da lieve a moderata (terapia cognitivo-comportamentale, trattamento di supporto non direttivo, trattamento di attivazione comportamentale, trattamento psicodinamico, terapia problem-solving, psicoterapia interpersonale e formazione di abilità sociali). Non c'era alcuna indicazione che uno dei trattamenti fosse più o meno efficace, ad eccezione della psicoterapia interpersonale (che era più efficace; $d = 0{,}20$) e del trattamento di supporto non direttivo (che era meno efficace degli altri trattamenti; $d = -0{,}13$) (8). Vengono offerte nuove strade per il trattamento dei disturbi depressivi maggiori negli adulti, come la ketamina (10), interventi nutrizionali come tiamina (11), e acidi omega-3 grassi polinsaturi (12-15) e neuromodulazione (16).

Seguendo lo stesso profilo della fluoxetina SSRI, gli studi sugli animali hanno indicato che l'allenamento all'esercizio fisico potrebbe essere uno strumento utile nella prevenzione e nel trattamento dei disturbi depressivi (17). Questo intervento facile da applicare ed economico è un intervento efficace contro la depressione (18,19) con efficacia simile rispetto ad altre forme di trattamento negli esseri umani adulti (20) e fornisce anche effetti collaterali positivi (21).

I campioni adulti dominano questo campo di ricerca (22), ma l'età sembra avere un impatto significativo sull'effetto dell'esercizio fisico sulla depressione (23). L'esordio della depressione nella prima infanzia aumenta le possibilità di depressione più tardi nella vita e ha un impatto negativo sullo sviluppo psicosociale (5,24,25). Ad esempio, è stato dimostrato che lo sviluppo corticale di ordine superiore

dipende dallo sviluppo di regioni corticali di ordine inferiore (26). Riassumeremo la letteratura corrente che tratta gli effetti dell'esercizio sulla depressione nei bambini e negli adolescenti nel paragrafo seguente.

Caratteristiche della depressione nei bambini e negli adolescenti

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'adolescenza come lo stadio tra i 10 ei 19 anni (27). L'American Academy of Pediatrics ha esteso questa fase a 21 anni con la cosiddetta tarda adolescenza (28). Questo documento segue la definizione estesa.

La depressione è uno dei disturbi mentali più comuni nei bambini e negli adolescenti. Secondo una meta-analisi condotta da Costello, Erkanli (1) comprendente studi da tutto il mondo, la prevalenza stimata nei bambini piccoli (sotto i 13 anni) è del 2,8%. Inoltre, il 5,6% di tutti gli adolescenti (da 13 a 18 anni) soffre di depressione e il numero di pazienti di sesso femminile (5,9%) è superiore al numero di pazienti di sesso maschile (4,6%). Nello studio National Comorbidity Replication è stato dimostrato che l'insorgenza di disturbi di salute mentale (come la depressione) raggiunge il picco all'età di 14 anni (29,30). Secondo l'OMS, la depressione e i disturbi d'ansia sono tra le prime cinque cause del carico complessivo della malattia tra i bambini e gli adolescenti in Europa (31). Sintomi depressivi e disturbi depressivi clinicamente rilevanti nei bambini piccoli possono avere un enorme impatto negativo sullo sviluppo psicosociale dell'individuo e possono aumentare il rischio di suicidio (5,25). Il suicidio è la terza causa di morte più comune negli adolescenti (2). In generale, la depressione è associata a una durata della vita più breve (32).

Sebbene i disturbi psicologici nei bambini e negli adolescenti non siano aumentati drasticamente negli ultimi decenni per le ragazze, sembra esserci un cambiamento significativo nella prevalenza della depressione rispetto ai decenni precedenti (33). Questa differenza di sesso, tuttavia, sembra non apparire prima della fine dello stadio III di Tanner, suggerendo che gli ormoni siano coinvolti nella fisiopatologia di questo disturbo (30,34). La durata media di un episodio depressivo maggiore nei bambini va dai 7 ai 9 mesi (35), mentre il 90% dei bambini con depressione guarisce da un tale episodio (36). In alcuni casi, la depressione ha una progressione cronica che riduce la probabilità di successo della terapia (25). Inoltre, ogni singolo episodio depressivo aumenta il rischio di recidiva (37).

Nel trattamento dei sintomi depressivi lievi e moderati nei bambini e negli adolescenti, gli approcci non farmacologici come la psicoterapia giocano un ruolo importante. Una meta-analisi del 2006 ha trovato modesti benefici per la psicoterapia rispetto al controllo (38) che è stato confermato da Eckshtain, Kuppens (39) con effetti significativamente maggiori per la terapia interpersonale (40) che per la terapia cognitivo comportamentale (CBT). Una meta-analisi di rete (NMA) di studi sul trattamento e sulla prevenzione della depressione giovanile, condotta da Zhou, Hetrick (41), ha rilevato che solo la CBT e l'IPT sono significativamente più vantaggiose della maggior parte delle condizioni di controllo. Una sintomatologia grave può richiedere una combinazione con antidepressivi.

Uno studio condotto con adolescenti da Foster e Mohler-Kuo (42) hanno scoperto che la combinazione di terapia cognitivo-comportamentale e fluoxetina era più efficace della sola terapia farmacologica. La fluoxetina SSRI è il farmaco di prima scelta per il trattamento della depressione giovanile. Come antidepressivi di seconda scelta potrebbero essere usati gli SSRI sertralina, escitalopram e citalopram

(43). Gli effetti collaterali di una farmacoterapia negli adolescenti sono paragonabili a quelli negli adulti inclusi sedazione, agitazione, aumento di peso, problemi di sonno, sintomi vegetativi e disfunzione sessuale (43). L'uso della terapia elettroconvulsivante negli adolescenti è considerato un'opzione altamente efficiente per il trattamento della depressione, il raggiungimento di alti tassi di remissione e la presentazione di pochi e relativamente benigni effetti avversi. I rischi possono essere mitigati dal corretto utilizzo della tecnica e sono considerati minimi rispetto all'efficienza dell'ECT nel trattamento delle psicopatologie (44). I risultati preliminari suggeriscono anche la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva come trattamento antidepressivo efficace e ben tollerato per gli adolescenti con sintomologia depressiva resistente al trattamento (45).

L'esercizio fisico e il suo impatto benefico sulla salute

È già stato dimostrato che l'esercizio fisico così come l'attività fisica possono portare benefici sia a livello fisico che mentale (46,48). Gli interventi di attività fisica si sono dimostrati efficaci non solo per produrre benefici terapeutici quando implementati esclusivamente o come parte di un trattamento per disturbi mentali, ma anche per prevenire o ritardare la comparsa di disturbi mentali (49). Inoltre, l'esercizio fisico è risultato efficace nel trattamento dei sintomi e nel ridurre la mortalità correlata alla depressione maggiore (32). Come questa recensione espone, la meta-analisi sull'effetto dell'esercizio fisico di riduzione della depressione nei bambini e negli adolescenti (50-53) finora suggeriscono effetti da piccoli a medi in questo gruppo di età.

Finora non è stato possibile identificare ulteriori variabili di moderazione (p. Es., Specificità della dose) (51), sebbene la qualità dello studio e le caratteristiche dei partecipanti (es. Sovrappeso come target) sembrino influenzare i risultati (50). Diversi meccanismi sono stati suggeriti come responsabili degli effetti positivi dell'esercizio sulla depressione, inclusi i cambiamenti nell'attività dell'asse HPA, i livelli di mononamina e i fattori di crescita neurotrofici, nonché l'adattamento di diverse strutture neurali [per una panoramica vedere Wegner, Helmich (19). Insieme ai farmaci antidepressivi e alla psicoterapia, l'esercizio fisico è un'opzione promettente per curare la depressione.

Tuttavia, nei rapporti l'esercizio fisico è spesso utilizzato come sinonimo di attività fisica (54), il che può essere fuorviante. L'attività fisica è un termine generico che include sottocategorie come sport, attività ricreative, danza ed esercizio fisico (55). L'American College of Sports Medicine (56) definisce l'attività fisica come qualsiasi movimento corporeo prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici che si traduce in un aumento sostanziale del fabbisogno calorico rispetto al dispendio energetico a riposo. L'esercizio fisico, il concetto di interesse in questo articolo, è caratterizzato come un intervento di esercizio di allenamento pianificato e strutturato, ripetitivo e mirato, che porta a un cambiamento nella forma fisica (54).

Pensiamo che gli interventi possano essere eseguiti solo con l'esercizio e non con l'attività fisica. Pertanto, si può dire che l'esercizio fisico è sempre attività fisica, ma l'attività fisica non è necessariamente esercizio fisico. Tuttavia, abbiamo incluso anche l'attività fisica nella nostra ricerca perché l'uso dell'esercizio come intervento per il trattamento delle malattie mentali è ancora usato vagamente (57). Questo articolo mira a

valutare se i bambini e gli adolescenti con depressione traggono lo stesso beneficio dall'allenamento fisico degli adulti. È stato analizzato il sollievo dei sintomi depressivi in campioni sia clinici che non clinici.

Materiali e metodi

Protocollo e registrazione

Il protocollo di questa revisione sistematica è stato registrato il 20 luglio 2018 nel PROSPERO (Registro prospettico internazionale delle revisioni sistematiche) su www.crd.york.ac.uk con PROSPERO-ID CRD42018100357.

Criteri di idoneità

Per determinare se una meta-analisi fosse appropriata per questo articolo, i singoli studi inclusi dovevano soddisfare i criteri di ammissibilità visualizzati nella Tabella 1. Al fine di strutturare i criteri di ammissibilità, è stato utilizzato l'approccio PICOS (58) implementando cinque categorie: popolazione, intervento, comparatore, risultato e disegno dello studio. Solo le meta-analisi, compresi gli studi longitudinali con gruppi di controllo, sono state prese in considerazione per l'inclusione. I loro risultati sono solitamente messi in relazione a una linea di base raccolta all'inizio dello studio, che consente una comprensione completa del grado e della direzione del cambiamento nel tempo (59). Inoltre, le meta-analisi dovevano essere pubblicate in una rivista peer-reviewed e in lingua inglese. Tutti i limiti sono stati fissati prima che fosse condotta la ricerca in letteratura.

TABLE 1 | Eligibility criteria by category (PICOS).

Category	Eligibility criteria
Population	Children and adolescents (≤21 years) with a) a clinical diagnosis of depression diagnosed using clinical recognized diagnostic criteria or b) depression or depressive symptoms assessed using any recognized diagnostic criteria
Intervention	Intervention consisting of physical exercise or physical activity
Comparator	Control group
Outcome	Benefits of physical exercise/activity Effect size reported
Study design	Randomized controlled trials, cluster randomized controlled trials, controlled trials, longitudinal studies

Tabella 1 Criteri di ammissibilità per categoria (PICOS).

Strategia di ricerca

È stata sviluppata un'ampia strategia di ricerca nella letteratura utilizzando parole chiave e titoli di argomenti medici di quattro categorie: popolazione, risultato, tipo di intervento e disegno dello studio (Tabella materiale supplementare S1). I termini di ricerca di ciascuna categoria sono stati combinati per individuare tutta la letteratura pertinente utilizzando i seguenti database: PsycINFO (EBSCO Interface), PsycARTICLES (EBSCO Interface), MEDLINE (tramite PubMed) e PubMed. La ricerca è stata condotta l'ultima volta il 12 dicembre 2019.

Selezione dello studio

La selezione delle meta-analisi è stata effettuata indipendentemente da due ricercatori. Qualsiasi disaccordo tra di loro è stato risolto attraverso la discussione con un terzo revisore. Dopo aver eliminato i duplicati, gli articoli rilevanti sono stati selezionati selezionando i titoli ed esaminando gli abstract. Gli articoli full-text sono stati recuperati e scansionati quando gli abstract non hanno fornito dati sufficienti.

Estrazione dati

Per ciascuna delle meta-analisi incluse i seguenti dati sono stati estratti indipendentemente da due ricercatori: Informazioni sui singoli studi inclusi (disegno, dimensione del campione, caratteristiche del campione, valutazione della depressione, caratteristiche dell'intervento, caratteristiche del gruppo di controllo) e informazioni sulle meta-analisi (rischio di bias analysis, dimensioni degli effetti, caratteristiche metodologiche). È stato utilizzato un modulo di estrazione dei dati.

Valutazione della qualità

Tutte le meta-analisi contenute hanno eseguito un rischio di analisi del bias per valutare la qualità dei singoli studi inclusi. Inoltre, si sono concentrati sui pregiudizi di pubblicazione. Per confrontare i dati, le analisi di qualità sono state estratte ed esaminate. Per valutare la qualità metodologica delle revisioni sistematiche incluse con meta-analisi, la checklist AMSTAR 2 (uno strumento di misurazione per valutare la qualità metodologica delle revisioni sistematiche) (60) è stata compilata indipendentemente da tre ricercatori.

Calcoli delle dimensioni degli effetti

In tutte le meta-analisi incluse, la differenza media standardizzata ($SMD = M_1 - M_2 / SD_{raggruppati}$) è stata utilizzata come misura per la dimensione dell'effetto. Le dimensioni dell'effetto riportate di ciascuna delle meta-analisi incluse sono state combinate ed è stata calcolata e discussa una dimensione generale dell'effetto.

Analisi aggiuntiva

È stata condotta un'analisi per sottogruppi riguardante la dimensione dell'effetto solo per i campioni clinici, comprendendo i campioni clinici come quelli che includevano i partecipanti al trattamento per un disturbo correlato alla depressione o con una diagnosi formale di un disturbo depressivo. Pertanto, i singoli studi all'interno delle meta-analisi selezionate che hanno esaminato i partecipanti clinici sono stati estratti, la sovrapposizione studiata e la dimensione dell'effetto calcolata. Per quanto riguarda la valutazione dell'eterogeneità, è stata effettuata un'ispezione visiva del lotto forestale e del valore I^2 . Secondo la guida all'interpretazione fornita da Higgins e Green (61), mentre I^2 i risultati dei test che vanno dallo 0% al 40% potrebbero non riportare livelli di eterogeneità rilevanti, i risultati dal 30% al 60% possono indicare un'eterogeneità moderata e tra il 50% e il 90% un'eterogeneità sostanziale.

Il potenziale bias di pubblicazione è stato valutato utilizzando un grafico a imbuto. Tutte le analisi statistiche e i calcoli sono stati eseguiti utilizzando il software Review Manager (RevMan) (62).

Risultati

Selezione dello studio

Un totale di 1.941 studi sono stati identificati nel processo di ricerca della letteratura per cercare revisioni sistematiche con meta-analisi focalizzate in questo campo. Dopo aver rimosso i duplicati, due ricercatori indipendenti hanno esaminato 1.152 titoli e abstract. Qualsiasi discrepanza tra i ricercatori è stata discussa con un terzo revisore. È stato raggiunto un consenso che si è concluso con un totale di 23 studi potenzialmente rilevanti. Quei 23 studi sono stati esaminati per intero. Quattro studi hanno soddisfatto i criteri di ammissibilità e sono stati inclusi in questa revisione (50-53) (per ulteriori informazioni vedere il diagramma di flusso del processo di selezione, Figura 1). Una tabella con gli studi esclusi può essere trovata come Tabella materiale supplementare S2.

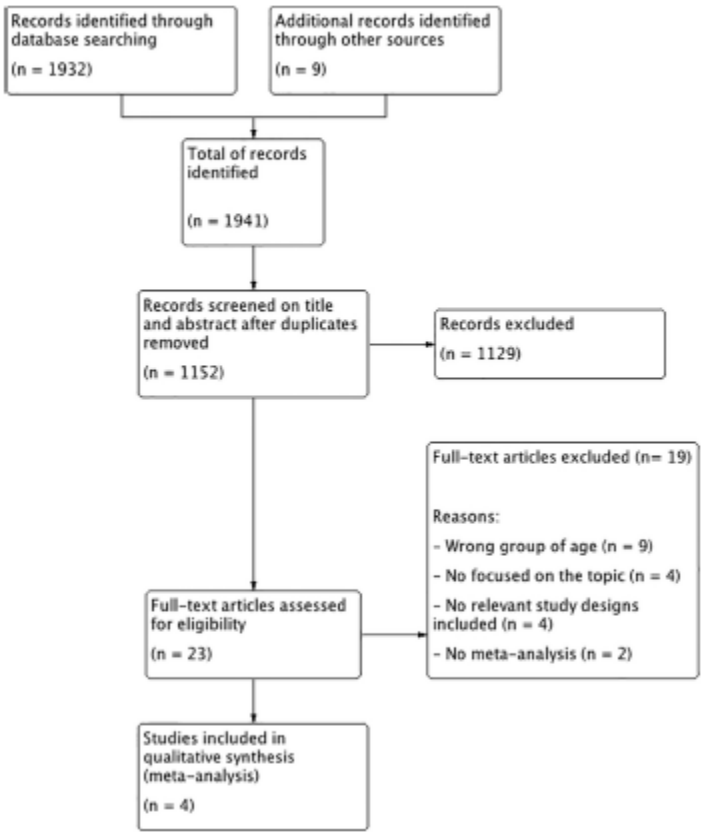

FIGURE 1 | Flow chart of the selection process.

Figura 1 Diagramma di flusso del processo di selezione.

Caratteristiche dello studio

Le informazioni sulle caratteristiche generali delle quattro meta-analisi incluse sono state estratte da due revisori utilizzando un modulo di estrazione dei dati e sono state riassunte nella Tabella 2 .

TABLE 2 | General characteristics of included meta-analyses.

Authors	Studies	Sample	Age	Design	Population	Depression measurement	Intervention	Control group	Effect Size
Larun et al. (52)	16	1,191	11 – 19 years	RCTs	General population; at-risk; in treatment. (with or without CD)	BDI; HADS; RADS; POMS; MAACL; CDI.	Fitness training -walking, running, aerobics- (n=4); weight training (n=1). Length and frequency: From 6 to 40 weeks.	Yes: children on a waiting list, a nonintervention group, a low intensity exercise group or a psychosocial intervention group.	−0.66
Brown et al. (50)	9	581	5 – 19 years	5 RCTs 2 CTs 1 CRCT 1 QES	General population; at-risk for depression; overweigh; criminally institutionalized youth offenders; low socioeconomic status. (without CD)	BDI; CDI; POMS; HADS; SMFQ-SF, MAACL; RCDS.	Aerobic exercise (n=6); health education, sport and physical education lessons (n=2); yoga and mindfulness (n=1). Length and frequency: From 9 to 40 weeks; between 20 and 90 min per session; 2–5 days per week.	Yes; without intervention.	−0.26
Carter et al. (53)	8 (out of 11) are eligible for meta-analysis	445	13 – 17 years	RCTs	General population (n=5); moderate depression from an "at risk" population in a juvenile delinquent institution (n=1); clinical sample (n=5). (with or without CD)	BASC-2; BDI; BYI-II; CBT; CDI; CDRS- R; HADS; MDD; HAMD; SCL-90-R.	Some form of aerobic; resistance; or strength training. Length and frequency: From 6 to 40 weeks; between 15 and 90 min per session; 3 times per week (the majority).	Yes: the usual exercise routine as a control (n=4); equivalent conditions to the intervention group (n=4); no-treatment control condition (n=2); usual psychiatric treatment (n=1).	−0.48
Radovic et al. (51)	8	297	12 – 18 years	5 RCTs 3 CTs	Clinical (n=3) and no clinical (n=5) depressed samples. (with or without CD)	BDI; CDRS- R; CESD; HAMD.	Aerobic exercise (n=6); mixed aerobic exercise and sports training (n=1); mixed aerobic and resistance exercise (n=1). Length and frequency: From 4 to 20 weeks; between 25 and 90 min per session; 2–5 sessions per week.	Yes: a lower dose of exercise group; psychosocial rehabilitation program for young offenders; resistance exercise; no treatment; nutrition sessions; engagement in the regular daily activities in a residential facility.	−0.61

BASC-2, Behavior Assessment System for Children, Second Edition; BDI, Beck Depression Inventory; BYI-II, Beck Youth Inventory Second Edition; CBT, cognitive behavioral therapy; CD, clinical depression; CDI, Children's Depression Inventory; CDRS-R, Children's Depression Rating, Scale Revised; CESD, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CRCT, cluster randomized controlled trial; CTs, controlled trials; HADS, hospital anxiety and depression inventory; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale; MAACL, the multiple adjective check list; POMS, profile of mood states; MDD, major depressive disorder; n, number of single studies; QES, quasi-experimental study; RADS, Reynold's adolescent depression scale; RCDS, Reynolds child depression scale; SCL-90-R, Symptom Check List-90-Revision; RCTs, randomized controlled trials; SMFQ-SF, short mood and feelings questionnaire.

Tabella 2 Caratteristiche generali delle meta-analisi incluse.

Caratteristiche metodologiche

Delle quattro meta-analisi incluse, solo due includevano RCT (52,53). Le altre due meta-analisi includevano RCT e anche altri disegni di studio di qualità inferiore. Radovic, Gordon (51) ha incluso cinque RCT e tre studi controllati (CT). La meta-analisi di Brown, Pearson (50) copriva cinque RCT, due CT, una CT randomizzata a grappolo (CRCT) e uno studio quasi sperimentale (QES).

Diversi questionari per la segnalazione delle misure di esito della depressione sono stati inclusi nei singoli studi. Il Beck Depression Inventory (BDI) (63) è stato di gran lunga il più utilizzato. L'esistenza di gruppi di controllo è riportata nelle quattro meta-analisi (50-53). La loro natura variava tra i singoli studi: senza intervento, in lista d'attesa, esercizio a bassa intensità o la normale routine di esercizi, tra gli altri (Tabella 2).

Caratteristiche di intervento

Il tipo di intervento differiva tra i singoli studi. In tre delle quattro meta-analisi incluse (50-52), l'esercizio aerobico è stato l'intervento più utilizzato. Carter, Morres (53) includevano anche articoli che utilizzavano una qualche forma di allenamento aerobico e/o di resistenza/forza nell'intervento. All'interno dei singoli studi la durata degli interventi variava da 4 a 40 settimane. Nella meta-analisi di Radovic, Gordon (51), la durata massima era di sole 20 settimane, mentre quella minima in Brown, Pearson (50) era di almeno 9 settimane. La durata media approssimativa di tutti gli interventi è stata di 11,5 settimane.

Per quanto riguarda la frequenza degli interventi, Brown, Pearson (50) e Radovic, Gordon (51) hanno incluso studi singoli con una frequenza da 2 a 5 giorni a settimana. In Carter, Morres (53) e Larun, Nordheim (52), la maggior parte degli studi includeva tre sessioni a settimana. In generale, la frequenza di implementazione maggiormente adottata è stata di tre volte a settimana. La durata degli interventi di esercizio variava tra 5 e 90 minuti per sessione. Il minimo di min è stato incluso da Larun, Nordheim (52). Carter, Morres (53) includevano anche singoli studi con una durata minima di soli 15 minuti, mentre le altre meta-analisi includevano un minimo di 20 o 25 minuti. Il massimo di un intervento di 90 minuti è stato condiviso da tutte le meta-analisi. La durata media approssimativa delle sessioni è stata di 41 min.

Caratteristiche dei partecipanti

Il numero di partecipanti inclusi in ciascuna meta-analisi variava in base alla dimensione del campione dei singoli studi. Larun, Nordheim (52) aveva il campione più ampio. Comprendevano 16 studi e riportavano 1.191 soggetti. Il campione più piccolo è stato trovato a Radovic, Gordon (51), con otto studi e 297 soggetti. Brown, Pearson (50) hanno integrato nove studi singoli e un totale di 581 soggetti. Carter, Morres (53) hanno utilizzato undici studi singoli, sebbene solo otto di essi (inclusi 445 soggetti) fossero idonei per la loro meta-analisi. Questi numeri hanno portato a un totale di 41 studi singoli e 2.514 soggetti come base per questa analisi.

La sovrapposizione di singoli studi all'interno delle quattro meta-analisi analizzate (Tabella 3) ha causato una riduzione a un numero finale di 30 singoli studi e 2.110 soggetti per questa revisione. Il numero di partecipanti riportato da ciascuna meta-analisi riguardante i singoli studi non sempre corrispondeva. Alcuni hanno preso il campione iniziale mentre altri hanno selezionato il campione finale dopo aver abbandonato. In questo articolo è stato segnalato quest'ultimo. Questo può essere visto con l'esempio di un singolo studio (64), che è stata inclusa nei quattro selezionati meta-analisi per questa recensione (50-53). Due delle meta-analisi (51,52) hanno riportato una dimensione del campione di 43 partecipanti mentre Carter, Morres (53) hanno riportato 60 partecipanti e Brown, Pearson (50) hanno riportato 30 partecipanti. Nell'articolo originale (64) 60 soggetti hanno avviato il programma (30 gruppi di controllo; 30 gruppi sperimentali). Tuttavia, solo 23 soggetti del gruppo sperimentale e 20 del gruppo di controllo hanno completato l'intero studio, fornendo un campione finale di 43 partecipanti.

TABLE 3 | Overlap of single studies.

Larun et al. (52)	Brown et al. (50)	Carter et al. (53)	Radovic et al. (51)
Hilyer et al. (64)	Hilyer et al. (64)	Hilyer et al. (64)	Hilyer et al. (64)
Goodrich, 1984	MacMahon & Gross,1987	Kanner, (65)	MacMahon & Gross, 1987
Roth & Holmes, 1987	Norris et al., 1992	Brown et al. (66)	Brown et al. (66)
Berger et al., 1988	Annesi, 2005	Bonhauser et al., 2005	Koniak-Griffin, 1994
Beffert (1994)	Bonhauser et al., 2005	Jeon et al., 2005	Stella et al., 2005
McCann & Holmes, 1984	Daley et al., 2006	Melnyk et al., 2009	Gordon et al., 2010
MacMahon & Gross, 1987	Melnyk et al., 2009	Roshan et al. (67)	Roshan et al. (67)
McArthur & Emes, 1989	Petty et al., 2009	Khalsa et al., 2012	Hughes et al. (68)
Kanner (65)	Mendelson, 2010	Hughes et al. (68)	
Brown et al. (66)		Melnyk et al., 2013	
Cohen-Kahn (69)		Carter et al. (70)	
Lau, 2004			
Smith, 1983			
Bonhauser et al., 2005			
Carl, 1984			
Jacobs, 1984			

Tabella 3 Sovrapposizione di singoli studi.

L'età dei partecipanti era compresa tra 5 e 20 anni. Le caratteristiche delle popolazioni incluse in ciascuna meta-analisi variavano dalla popolazione normale: campioni sani, ai gruppi a rischio: giovani delinquenti, adolescenti in gravidanza, bambini obesi o popolazioni clinicamente depresse: con disturbo depressivo maggiore (MDD), con diagnosi primaria di depressione infantile e distimia o con sintomi depressivi moderati.

Tre delle meta-analisi incluse consistevano in campioni sia clinici che non clinici. Brown, Pearson (50) non ha incluso campioni clinici per quanto riguarda la comprensione di un campione clinico come il campione con una depressione diagnosticata formale utilizzando criteri diagnostici clinici riconosciuti. Larun, Nordheim (52) e Radovic, Gordon (51) includevano entrambi tre studi singoli con campioni clinici. Carter, Morres (53) ha incluso cinque studi con campioni clinici. A causa della sovrapposizione di questi 11 studi, sono stati finalmente identificati sei singoli studi clinici.

Due di questi sei studi finali singoli hanno integrato adolescenti con disturbo depressivo maggiore diagnosticato (67,68). Uno studio ha incluso adolescenti con distimia e diagnosi primaria di disturbo della condotta (66). Cohen-Kahn (69) e Kanner (65) includevano pazienti psichiatrici ospedalieri. Nella seconda, i pazienti presentavano livelli di depressione moderati o gravi. In Carter, Guo (70), i partecipanti stavano anche ricevendo un trattamento professionale sanitario o sociale per la depressione.

Valutazione della qualità

Valutazione della qualità dei singoli studi

Tutte le meta-analisi incluse hanno condotto un'analisi del rischio di bias riguardo ai singoli studi. Tre di loro (50,51,53) hanno utilizzato il metodo Delphi. Larun, Nordheim (52) ha utilizzato un altro criterio. Secondo Radovic, Gordon (51), sei degli otto articoli inclusi erano di bassa qualità. Uno studio ha ottenuto cinque punteggi che rappresentano una qualità moderata e un altro sette che rappresenta l'alta qualità, con nove il punteggio più alto possibile. Tuttavia, un elemento è stato rimosso dall'originale Delphi List in due delle meta-analisi. Brown, Pearson (50) e Carter, Morres (53) ha rimosso l'elemento accecante del fornitore di cure. Secondo loro, in un intervento di esercizio non è possibile consentire al terapeuta l'accecamento. Pertanto, Carter, Morres (53) considerava uno studio di alta qualità quando si otteneva un punteggio pari o superiore a cinque. Larun, Nordheim (52) ha utilizzato un diverso elenco di sette criteri e ha analizzato i seguenti elementi: generazione della sequenza di allocazione, occultamento dell'allocazione, co-interventi, comparabilità di base, analisi intent-to-treat, perdite al follow-up e accecamento del valutatore dei risultati. Nessuno dei loro studi inclusi è stato valutato come di alta qualità. Le valutazioni in questo caso erano: per studi di alta qualità necessari per soddisfare almeno sei dei criteri; da tre a cinque criteri hanno soddisfatto la stessa valutazione di qualità moderata; e due o meno criteri soddisfatti equivalgono a una valutazione di bassa qualità. I singoli studi sovrapposti all'interno delle quattro meta-analisi non hanno necessariamente ricevuto lo stesso punteggio in tutte le valutazioni del rischio di bias riportate da autori diversi anche quando si utilizzava lo stesso strumento di valutazione.

Valutazione della qualità delle meta-analisi

I risultati ottenuti con la Checklist AMSTAR 2 (60) riguardo alla qualità metodologica delle meta-analisi sono mostrati come Supplementary Material Table S3 . L'accordo finale tra i tre ricercatori indipendenti ha prodotto i seguenti risultati: Larun, Nordheim (52) = revisione di qualità moderata; Brown, Pearson (50) = revisione di qualità moderata; Carter, Morres (53) = revisione di qualità moderata; e Radovic, Gordon (51) = recensione di bassa qualità.

Sintesi dei risultati

Lo scopo di questo articolo è quello di rivedere sistematicamente le meta-analisi che si concentrano sugli effetti degli interventi di esercizio fisico sulla depressione clinica e non clinica nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, è stato effettuato un primo calcolo della dimensione dell'effetto riportato nelle quattro meta-analisi incluse. La sovrapposizione non è stata presa in considerazione in questa fase. Seguendo le linee guida interpretative secondo i criteri di Cohen (d piccolo = 0,20; d medio = 0,50; d grande = 0,80) (71), la dimensione dell'effetto complessivo calcolato è media ($d = -0{,}50$).

Analisi dei campioni clinici

È stata eseguita un'ulteriore analisi con tutti i singoli studi inclusi i campioni clinici. È stata calcolata la dimensione dell'effetto dell'intervento di esercizio fisico in soggetti con depressione clinica. Dopo aver analizzato la sovrapposizione tra singoli studi con campioni clinici (Tabella 4), sono state studiate le

dimensioni degli effetti riportati. Lo studio di Hughes, Barnes (68) è stato incluso in Carter, Morres (53) e Radovic, Gordon (51) riportando diverse dimensioni degli effetti. Dopo aver analizzato lo studio originale, sono stati utilizzati i dati di Carter, Morres (53) perché sono stati raggiunti gli stessi risultati ($d = -0{,}69$). Radovic, Gordon (51) ha riportato una dimensione dell'effetto $d = -0{,}54$. Tuttavia, Carter, Morres (53) e Radovic, Gordon (51) hanno mostrato gli stessi risultati ($d = -1{,}39$) riguardante il singolo studio di Roshan, Pourasghar (67).

TABLE 4 | Overlap of single studies with clinical sample.

Larun et al. (52)	Carter et al. (53)	Radovic et al. (51)
Brown et al. (66)	Brown et al. (66)	Brown et al. (66)
Kanner (65)	Kanner (65)	Hughes et al. (68)
Cohen-Kahn (69)	Hughes et al. (68)	Roshan et al. (67)
	Roshan et al. (67)	
	Carter et al. (70)	

Tabella 4 Sovrapposizione dei singoli studi con il campione clinico.

Il singolo studio della Brown, Welsh (66) è stato incluso in tre meta-analisi (51-53). L'articolo originale è stato controllato al fine di comprendere i dati riportati di ciascuna delle meta-analisi. Radovic, Gordon (5) ha riportato una dimensione dell'effetto di $d = 0{,}15$. Larun, Nordheim (52) ha riportato una dimensione dell'effetto di $d = 0{,}78$. Carter, Morres (53) ha spiegato l'impossibilità di stimare la dimensione dell'effetto a causa dei dati insufficienti riportati nello studio originale (deviazione standard mancante) (53). A causa della mancanza di dati, è stata concordata l'impossibilità di calcolare la dimensione dell'effetto. Lo studio di Cohen-Kahn (69) è stato incluso a Larun, Nordheim (52). La dimensione dell'effetto riportata è stata $d = -0{,}14$.

Il singolo studio di Kanner (65) è stato incluso in due meta-analisi (52,583). I dati selezionati sono stati estratti da Larun, Nordheim (52) riportando una dimensione dell'effetto di $d = -0{,}46$. In Carter, Morres (53) sono state riportate due diverse dimensioni dell'effetto per il singolo studio. La spiegazione di questo fatto ricade nei due bracci di intervento separati - bassa intensità / alta intensità - dell'intervento di esercizio. I risultati riportati sono stati i seguenti: $d = 0{,}01$ per la prima condizione e $d = -0.31$ per la seconda condizione. Un altro singolo studio (70) è stato incluso nella meta-analisi di Carter, Morres (53). La dimensione dell'effetto dell'intervento di esercizio con partecipanti con depressione grave era $d = -0{,}19$ a favore del gruppo di intervento.

Il test statistico I^2 è stato eseguito per valutare l'eterogeneità. I risultati ($I^2 = 36\%$; $p = 0{,}18$) hanno mostrato un moderato livello di eterogeneità. Ciò significa che il livello di variazione tra gli studi è dovuto alle differenze moderate tra loro piuttosto che al caso. I risultati hanno riportato una dimensione dell'effetto da piccola a media sulla base dei criteri di Cohen ($d = -0{,}48$) (71). I calcoli della dimensione dell'effetto per i campioni clinici possono essere trovati nella trama forestale dell'analisi del campione clinico (Figura 2). L'analisi del bias di pubblicazione basata sull'ispezione visiva del grafico a imbuto ha indicato bias di

pubblicazione da lieve a nullo a causa della forma asimmetrica a imbuto invertito. Il grafico a imbuto può essere trovato come Materiale supplementare Figura S1.

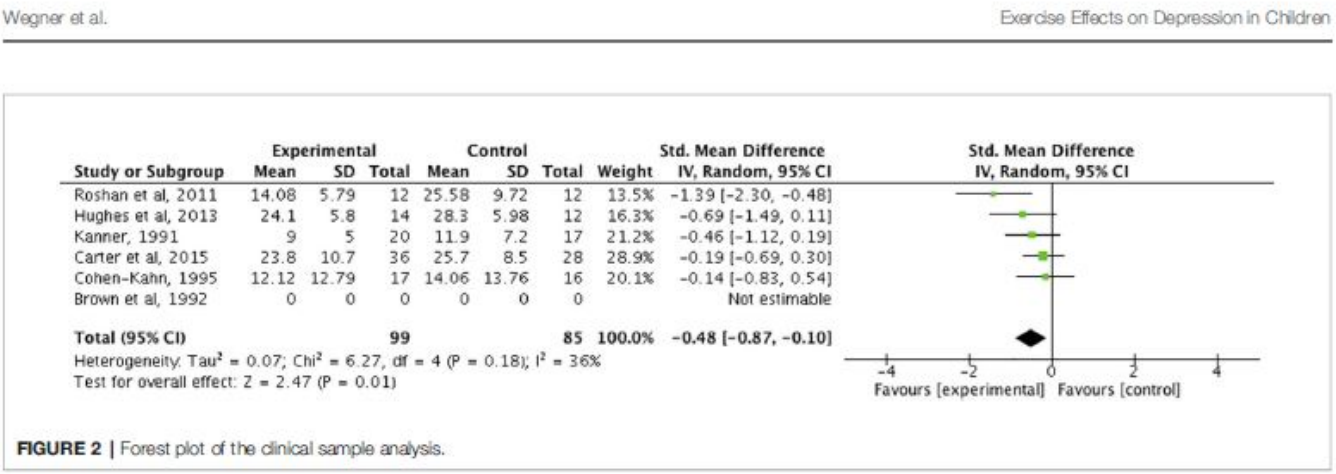

Figura 2 Forest plot dell'analisi del campione clinico.

Discussione

Il presente articolo mira a rivedere le meta-analisi che si concentrano sugli effetti dell'esercizio fisico sulle misure di esito depressivo in bambini e adolescenti con o senza diagnosi clinica. Una dimensione dell'effetto media è stata trovata nell'analisi della dimensione dell'effetto generale delle meta-analisi incluse riguardanti l'esercizio che allevia i sintomi depressivi ($d = -0{,}50$). Questo risultato porta alla conclusione che l'esercizio fisico è un promettente intervento contro la depressione nella popolazione target. Risultati simili sono stati trovati in individui più anziani in cui le dimensioni dell'effetto che puntavano verso il gruppo di intervento variavano tra moderate ($d = -0{,}56$) (19) e da moderate a grandi ($d = -0{,}68$) (72).

L'analisi aggiuntiva dei singoli studi con campioni clinici inclusi nelle quattro meta-analisi selezionate ha mostrato una dimensione dell'effetto $d = -0{,}48$. Secondo i criteri di Cohen, la dimensione dell'effetto è da piccola a media (71). Risultati simili sono stati scoperti anche in adulti clinicamente depressi (73) con una dimensione dell'effetto di $d = -0{,}40$ che indica l'efficacia degli interventi di esercizio. Tuttavia, è stato osservato che la maggior parte degli studi sono condotti su popolazioni non cliniche (70). C'è bisogno di più ricerca che includa popolazioni cliniche durante l'infanzia e l'adolescenza a causa della mancanza di dati riguardanti questa specifica popolazione.

Con questi risultati in mente, si può presumere che l'esercizio fisico possa essere un trattamento rilevante della depressione sia nei bambini che negli adulti. Questi risultati sono supportati dall'OMS, che sottolinea i benefici psicologici dell'attività fisica nei giovani con ansia e depressione (47) e formula una chiara raccomandazione per l'uso dell'attività fisica come parte del trattamento degli episodi/disturbi depressivi nelle popolazioni adulte. (74). Va ricordato che l'esercizio fisico è incluso nel termine attività fisica (55) ed

è caratterizzato dall'aggiunta dello scopo di ottenere cambiamenti nella forma fisica a seguito di un intervento pianificato, strutturato e ripetitivo (54).

L'intervento più diffuso nelle quattro meta-analisi inclusi (50-53) è stato l'esercizio aerobico. Una revisione sistematica effettuata con campioni adulti ha misurato gli effetti di diversi interventi sulla depressione. Non hanno trovato consenso sulla corretta intensità dell'esercizio aerobico per ottenere il miglior rapporto dose-risposta (75).

È stato condotto un RCT (76) per confrontare gli effetti dell'esercizio aerobico e del trattamento antidepressivo e non ha mostrato differenze tra i gruppi per quanto riguarda il loro livello di sintomi depressivi dopo 16 settimane di trattamento. Ciò suggerisce che l'esercizio ha la stessa efficacia dei trattamenti antidepressivi standard. Tuttavia, la combinazione di esercizio fisico con terapie convenzionali dovrebbe essere esaminata più da vicino e con maggiore sforzo focalizzato su campioni di bambini e adolescenti.

La durata e la frequenza ottimali degli interventi fisici sono ancora oggetto di controversia. Dunn, Trivedi (77) ha esaminato la dose ottimale di esercizio necessaria per migliorare i sintomi depressivi negli adulti con MDD. I loro risultati indicano l'importanza di un maggiore dispendio energetico. Una recente pubblicazione trasporta un'opinione simile: l'intensità dell'esercizio sembra essere importante per ottenere benefici per la salute mentale indotti dall'esercizio (78). In ogni caso, il seguente suggerimento di Gronwald, de Bem Alves (79) per quanto riguarda la prescrizione dell'intervento di esercizio sembra essere rilevante per chiarire il reale impatto di diversi interventi di esercizio. Raccomandano che gli studi che coinvolgono l'esercizio fisico o l'allenamento con esercizi siano descritti con precisione in dettaglio in modo che possano essere riprodotti in altri laboratori di ricerca e, cosa più importante, possano essere valutati per il loro impatto traslazionale.

Per quanto riguarda la metodologia, un RCT è il più desiderabile. L'importanza di implementare RCT per studiare gli effetti di interesse risiede nella sua qualità. Questo è il progetto più potente per determinare l'esistenza di effetti causa tra intervento e risultati (80,81). Pertanto, sono ampiamente utilizzati per valutare il rapporto costo-efficacia di un trattamento (82). L'importanza del controllo per il supporto sociale nella progettazione dell'intervento e la necessità di stabilire una condizione di esercizio fittizio è stata evidenziata anche da diversi autori (20,83).

In questa revisione, la meta-analisi utilizzando solo RCT calcolati d = -0.66 (52) e d = -0.48 (53) come dimensioni dell'effetto. Radovic, Gordon (51) hanno incluso cinque RCT e tre CT e hanno raggiunto una dimensione dell'effetto $d = -0{,}61$. La dimensione dell'effetto riportata da Brown, Pearson (50), che includeva anche altri disegni di studio, era la più piccola ($d = -0{,}26$). Quegli autori hanno riconosciuto che gli studi con valutazioni di qualità più elevate hanno mostrato maggiori effetti del trattamento. Inoltre, hanno calcolato una dimensione effetto di d = -0.35 per i loro studi inclusi RCT e d = -0.14 per gli studi con altri disegni.

Conclusione

Si può riassumere che la ricerca rivela effetti da piccoli a medi ma costantemente positivi dell'esercizio fisico sui sintomi depressivi in campioni clinici e non clinici, nonché nessun effetto collaterale negativo per bambini e adolescenti. Soprattutto tenendo presente quest'ultima parte, l'esercizio fisico dovrebbe essere visto come un promettente futuro intervento supplementare contro i problemi di salute mentale in questa fascia di età. Pertanto, una maggiore ricerca in questo campo è di ben nota importanza. La mancanza di letteratura incentrata su campioni di bambini e adolescenti rispetto agli adulti, e la responsabilità di ottenere migliori condizioni di vita per bambini e adolescenti con depressione, dovrebbe essere una ragione sufficiente per promuovere la ricerca in questo campo.

A causa dei limiti metodologici riportati da diversi autori (20,23) riguardo alle condizioni di accecamento, si raccomanda l'uso di condizioni fittizie per i partecipanti non vedenti (83) e gli operatori sanitari. Ciò garantirà valutazioni di qualità standard elevate per misurare gli effetti dell'esercizio e la sua intensità nei TC randomizzati. Inoltre, questo potrebbe evitare risultati che si verificano per altri motivi come le dinamiche di gruppo.

Bibliografia

1. Costello EJ, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? J Child Psychol Psychiatry (2006) 76(6):909–22.

2. World Health Organization. (2014). WHO calls for stronger focus on adolescent health Geneva

3. Garber J, Gallerani CM, Frankel SA. Depression in Children. In: Gotlib IH, HC L, editors. Handbook of Depression, 2nd ed. New York: Guilford Press (2009) p. 405–43.

4. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.

5. Ryan ND. Treatment of depression in children and adolescents. Lancet (2005)

6. Helmich I, Latini A, Sigwalt A, Carta MG, Machado S, Velasques B, et al. Neurobiological alterations induced by exercise and their impact on depressive disorders [corrected]. Clin Pract Epidemiol In Ment Health : CP EMH (2010) 6:115–25.

7. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. World Psychiatry (2015) 14(3):294–300.

8. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. J Consult Clin Psychol (2008) 76(6):909–22

9. Cuijpers P, van Straten A, Hollon SD, Andersson G. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. Acta Psychiatrica Scand (2010) 121(6):415–23.

10. Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, Charney DS, Duman RS. Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment. Neuron (2019) 101 (5):774–8.

11. Ghaleiha A, Davari H, Jahangard L, Haghighi M, Ahmadpanah M, Seifrabie MA, et al. Adjuvant thiamine improved standard treatment in patients with major depressive disorder: results from a randomized, double- blind, and placebo-controlled clinical trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2016) 266(8):695–702.

12. Mocking RJT, Harmsen I, Assies J, Koeter MWJ, Ruhé HG, Schene AH. Meta- analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. Transl Psychiatry (2016) 6 (3):e756–e.

13. Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. w-3 Fatty acids formajor depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review. BMJ Open(2016) 6(3):e010172–e

14. Jahangard L, Hedayati M, Abbasalipourkabir R, Haghighi M, Ahmadpanah M, Faryadras M, et al. Omega-3-polyunsatured fatty acids (O3PUFAs), compared to placebo, reduced symptoms of occupational burnout and lowered morning cortisol secretion. Psychoneuroendocrinology (2019) 109:1043843.

15. Jahangard L, Sadeghi A, Ahmadpanah M, Holsboer-Trachsler E, Sadeghi Bahmani D, Haghighi M, et al. Influence of adjuvant omega-3- polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders - results from a double- blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. J Psychiatr Res (2018) 107:48–56

16. Jahangard L, Tayebi M, Haghighi M, Ahmadpanah M, Holsboer-Trachsler E, Sadeghi Bahmani D, et al. Does rTMS on brain areas of mirror neurons lead to higher improvements on symptom severity and empathy compared to the rTMS standard procedure? – Results from a double-blind interventional study in individuals with major depressive disorders. J Affect Disord (2019) 257:527– 35.

17. Sigwalt AR, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, et al.Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. Neuroscience (2011) 192:661–74.

18. Biddle SJ, Asare M. Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. Br J Sports Med (2011) 45(11):886–95.

19. Wegner M, Helmich I, Machado S, Nardi AE, Arias-Carrion O, Budde H. Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta- analyses and neurobiological mechanisms. CNS Neurol Disord Drug Targets (2014) 13(6):1002–14.

20. Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. Psychosomatic Med (2007) 69(7):587–96.

21. Higuera-Hernandez MF, Reyes-Cuapio E, Gutierrez-Mendoza M, Rocha NB, Veras AB, Budde H, et al. Fighting obesity: Non-pharmacological interventions. Clin Nutr ESPEN (2018) 25:50–5.

22. Whitelaw S, Teuton J, Swift J, Scobie G. The physical activity – mentalwellbeing association in young people: a case study in dealing with a complex public health topic using a 'realistic evaluation' framework. Ment Health Phys Act (2010) 3(2):61–6.

23. Budde H, Velasques B, Ribeiro P, Machado S, Emeljanovas A, Kamandulis S, et al. Does intensity or youth affect the neurobiological effect of exercise on major depressive disorder? Neurosci Biobehav Rev (2018) 84:492–4.

24. Andersen SL, Teicher MH. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. Trends Neurosci (2008) 31(4):183–91.

25. Ravens-Sieberer U, Wille N, Bettge S, Erhart M. Mental health of children and adolescents in Germany. Results from the BELLA study within the german health interview and examination survey for children and adolescents. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz (2007) 50(5-6):871–8.

26. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci USA (2004) 101(21):8174–9.

27. World Health Organization. (2018). Adolescent health [Available from: https://www.who.int/topics/adolescent_health/en/.

28. American Academy of Pediatrics. Health Supervision: Late Adolescence (18 to 21 Year Visits). In: Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, editors. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents (2008).

29. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry (2005) 62 (6):593–602.

30. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? Nat Rev Neurosci (2008) 9(12):947–57.

31. World Health Organization. (2018). Adolescent mental health in the European Region.

32. Murri MB, Ekkekakis P, Magagnoli M, Zampogna D, Cattedra S, Capobianco L, et al. Physical exercise in major depression: reducing the mortality gap while improving clinical outcomes. Front Psychiatry (2019) 9:762.

33. Bor W, Dean AJ, Najman J, Hayatbakhsh R. Are child and adolescent mental health problems increasing in the 21st century? A systematic review. Aust New Z J Psychiatry (2014) 48(7):606–16

34. Angold A, Costello EJ. Puberty and depression. Child Adolesc Psychiatr Clinics North America (2006) 15(4):919–37.

35. Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak M, Paulauskas SL, Pollock M, Finkelstein R. Depressive disorders in childhood. II. A longitudinal study of the risk for a subsequent major depression. Arch Gen Psychiatry (1984) 41 (7):643–9.

36. Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N. Am (2002) 11 (3):619–37.

37. Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. Psychol Rev (2005) 112(2):417–45.

38. Weisz JR, McCarty CA, Valeri SM. Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. Psychol Bull (2006) 132(1):132–49.

39. Eckshtain D, Kuppens S, Ugueto A, Ng MY, Vaughn-Coaxum R, Corteselli K, et al. Meta-analysis: 13-year follow-up of psychotherapy effects on youth depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry (2019) 59(1):45–63.

40. Paschall M, Lipton RI. Wine preference and related health determinants in a U.S. national sample of young adults. Drug Alcohol Depend (2005) 78(3):339– 44.

41. Zhou X, Hetrick SE, Cuijpers P, Qin B, Barth J, Whittington CJ, et al.Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis. World Psychiatry (2015) 14(2):207–22.

42. Foster S, Mohler-Kuo M. Treating a broader range of depressed adolescents with combined therapy. J Affect Disord (2018) 241:417–24.

43. Taurines R, Gerlach M, Warnke A, Thome J, Wewetzer C. Pharmacotherapy in depressed children and adolescents. World J Biol Psychiatry : Off J World Fed Soc Biol Psychiatry (2011) 12(Suppl 1):11–5.

44. Lima NN, Nascimento VB, Peixoto JA, Moreira MM, Neto ML, Almeida JC, et al. Electroconvulsive therapy use in adolescents: a systematic review. Ann Gen Psychiatry (2013) 12(1):7–12.

45. Donaldson AE, Gordon MS, Melvin GA, Barton DA, Fitzgerald PB. Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: a systematic review of rTMS. Brain Stimulation (2014) 7(1):7–12.

46. Singh AS, Saliasi E, van den Berg V, Uijtdewilligen L, de Groot RHM, Jolles J, et al. Effects of physical activity interventions on cognitive and academic performance in children and adolescents: a novel

combination of a systematic review and recommendations from an expert panel. Br J Sports Med (2018) 53 (10):640–7.

47. World Health Organization. (2018c). Physical activity and young people - Recommended levels of physical activity for children aged 5 - 17 years

48. Niemann C, Wegner M, Voelcker-Rehage C, Holzweg M, Arafat AM, Budde H. Influence of acute and chronic physical activity on cognitive performance and saliva testosterone in preadolescent school children. Ment Health Phys Act (2013) 6(3):197–204.

49. Zschucke E, Gaudlitz K, Ströhle A. Exercise and physical activity in mental disorders: clinical and experimental evidence. J Preventive Med Public Health (2013) 46(Suppl 1):S12–21

50. Brown HE, Pearson N, Braithwaite R, Brown W, Biddle S. Physical activity interventions and depression in children and adolescents : a systematic review and meta-analysis. Sports Med (Auckland NZ) (2013) 43(3):195–206.

51. Radovic S, Gordon MS, Melvin GA. Should we recommend exercise to adolescents with depressive symptoms? A meta-analysis. J Paediatr Child Health (2017) 53(3):214–20.

52. Larun L, Nordheim LV, Ekeland E, Hagen KB, Heian F. Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. Cochrane Database Syst Rev (2006)(3), CD004691.

53. Carter T, Morres ID, Meade O, Callaghan P. The effect of exercise on depressive symptoms in adolescents: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry (2016) 55(7):580–90.

54. Budde H, Schwarz R, Velasques B, Ribeiro P, Holzweg M, Machado S, et al. The need for differentiating between exercise, physical activity, and training. Autoimmun Rev (2016) 15(1):110–1

55. Corbin CB, Pangrazi RP, Franks BD. Definitions: health, fitness and physical activity. President's Counc Phys Fitness Sports: Res Digest (2000) 3(9):1–8.

56. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins. (2013).

57. Gronwald T, Budde H. Commentary: physical exercise as personalized medicine for dementia prevention? Front Physiol (2019) 10:1358.

58. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO. PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. BMC Health Serv Res (2014) 14(1):579.

59. Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. Longitudinal studies. J Thorac Dis (2015) 7(11):E537–E40.

60. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (2017) 358: j4008.

61. Higgins JPT, Green S. editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration. (2011). Available from: www.handbook.cochrane.org

62. The Cochrane Collaboration. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.

63. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX, USA: Psychological Corporation (1996).

64. Hilyer JC, Wilson DG, Dillon C, Caro L, Jenkins C, Spencer WA, et al. Physical fitness training and counseling as treatment for youthful offenders.J Couns Psychol (1982) 29(3):292–303.

65. Kanner KD. (1991). High versus low-intensity exercise as part of an inpatient treatment program for childhood and adolescent depression.

66. Brown SW, Welsh MC, Labbe EE, Vitulli WF, Kulkarni P. Aerobic exercise in the psychological treatment of adolescents. Percept Mot Skills (1992) 74 (2):555–60.

67. Roshan VD, Pourasghar M, Mohammadian Z. The efficacy of intermittent walking in water on the rate of MHPG sulfate and the severity of depression. Iran J Psychiatry Behav Sci (2011) 5(2):26–31.

68. Hughes CW, Barnes S, Barnes C, Defina LF, Nakonezny P, Emslie GJ. Depressed adolescents treated with exercise (DATE): a pilot randomized controlled trial to test feasibility and establish preliminary effect sizes. Ment Health Phys Act (2013) 6(2):119–31.

69. Cohen-Kahn DD. The effects of a graded mastery weight- training program on depression and overall functioning in inpatient adolescents. Dissertation Abstr Int: Sect B: Sci Eng (1995) 55(8-B):Feb–B.

70. Carter T, Guo B, Turner D, Morres I, Khalil E, Brighton E, et al. Preferred intensity exercise for adolescents receiving treatment for depression: a pragmatic randomised controlled trial. BMC Psychiatry (2015) 15:247.

71. Cohen J. A power primer. Psychol Bull (1992) 112(1):155–9.

72. Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis. J Affect Disord (2016) 202:67–86.

73. Krogh J, Nordentoft M, Sterne JAC, Lawlor DA. The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry (2011) 72(4):529–38.

74. World Health Organization. (2012). Mental health - Physical activity - Recommendations.

75. de Souza Moura AM, Lamego M, Paes F, Barbosa Ferreira Rocha N, Simões Silva V, Almeida Rocha S, et al. Comparison among aerobic exercise and other types of interventions to treat depression: a systematic review. (2015) 14.

76. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. Arch Intern Med (1999). 159(19):2349–56.

77. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. Am J Prev Med (2005) 28 (1):1–8.

78. Gronwald T, Velasques B, Ribeiro P, Machado S, Murillo-Rodriguez E, Ludyga S, et al. Increasing exercise's effect on mental health: Exercise intensity does matter. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. (2018). 159(51):E11890–E1.

79. Gronwald T, de Bem Alves AC, Murillo-Rodríguez E, Latini A, Schuette J, Budde H. Standardization of exercise intensity and consideration of a dose- response is essential. Commentary on "Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models", by Lourenco

80. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials: why are randomised controlled trials important? BMJ (1998) 316(7126):201.

81. Kendall JM. Designing a research project: randomised controlled trials and their principles. Emergency Med J : EMJ (2003) 20(2):164–8.

82. Cockcroft A. Randomised controlled trials and changing public health practice. BMC Public Health (2017) 17(Suppl 1):409–.

83. Budde H, Akko D, Ainamani H, Murillo-Rodriguez E, Weierstall R. The impact of an exercise training intervention on cortisol levels and post- traumatic stress disorder in juveniles from an Ugandan refugee settlement:

et al., published 2019 in nature medicine. J Sport Health Sci (2019) 8(4):353–4. doi: 10.1016/j.jshs.2019.03.006