



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

EVERTON LUCAS BARBOSA MAXIMINO

IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE OS MECANISMOS MOLECULARES
DO ESTRESSE OXIDATIVO ENVOLVIDOS NA DEPRESSÃO

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE BACHARELADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EVERTON LUCAS BARBOSA MAXIMINO

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE OS MECANISMOS MOLECULARES
DO ESTRESSE OXIDATIVO ENVOLVIDOS NA DEPRESSÃO**

TCC apresentado ao Curso de Bacharelado em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Orientadora: Claudia Jacques Lagranha

Coorientador: Wellington de Almeida Oliveira

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2022

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecário Jonatan Cândido, CRB-4/2292

M464i Maximino, Everton Lucas Barbosa.
Impacto do exercício físico sobre os mecanismos moleculares do estresse oxidativo envolvidos na depressão / Everton Lucas Barbosa Maximino - Vitória de Santo Antão, 2022.
29 f.

Orientadora: Claudia Jacques Lagranha.
Coorientador: Wellington de Almeida Oliveira.
TCC (Bacharel em Educação Física) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharel em Educação Física, 2022.
Inclui referências.

1. Depressão. 2. Transtorno depressivo. 3. Estresse oxidativo. 4. Exercício físico. I. Lagranha, Claudia Jacques (Orientadora). II. Oliveira, Wellington de Almeida (Coorientador). III. Título.

612.74 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE - 069/2022

EVERTON LUCAS BARBOSA MAXIMINO

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE OS MECANISMOS MOLECULARES
DO ESTRESSE OXIDATIVO ENVOLVIDOS NA DEPRESSÃO**

TCC apresentado ao Curso de Bacharelado em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Aprovado em: 13/05/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dra. Claudia Jacques Lagranha (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dra. Mariana Pinheiro Fernandes (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Me. Severina Cássia de Andrade Silva (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho a minha mãe que sempre me apoiou e me ajudou chegar até aqui, a minha família e a todos que sempre torceram por mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me permitido chegar até esse momento e a minha mãe que me apoiou nas minhas conquistas durante toda minha vida e estava lá sempre comemorando todos os meus passos comigo.

Agradeço também as pessoas da minha família que me deram apoio e sempre se importaram comigo.

Agradeço também a minha orientadora, professora Claudia, por ter aceitado a orientação e me dado oportunidades no laboratório e me ajudado na graduação, principalmente nos períodos finais do meu curso, com as experiências que passei através da monitoria de uma disciplina que eu sempre gostei, a bioquímica do exercício.

Agradeço também ao meu co-orientador, Wellington, por ter me ajudado na construção desse projeto e por toda a paciência, conhecimento passado e suporte neste trabalho.

Agradeço também a professora Mariana, pois minha primeira aula da graduação foi de bioquímica, e desde esse dia passei a gostar da bioquímica, passou a ser uma área que sempre achei interessante, tanto é que meu projeto está ligado a essa área.

Agradeço ao pessoal do LabMex, todos, lá conheci pessoas maravilhosas onde tive uma grande troca de aprendizado e conhecimento, principalmente a Anderson, que através dele pude conhecer o laboratório.

E por fim, a todos os meus colegas da graduação que fizeram o processo desses anos de formação na universidade serem mais tranquilos e legais de viver.

RESUMO

A depressão é uma doença multifatorial associada tanto a alterações fisiológicas como comportamentais dos indivíduos, não sendo bem elucidados sobre medidas de cunho não farmacológico para o combate à doença. O exercício físico vem ganhando destaque como tratamento profilático não farmacológico, sendo associado a muitas melhorias em relação à inflamação, sinalização de receptores ou processos de neurotransmissão, como também a regulação do balanço oxidativo. Desequilíbrios no balanço oxidativo pode resultar em um quadro de estresse celular, podendo estar relacionados com o aumento da oxidação proteica e peroxidação lipídica. Este trabalho consiste numa revisão narrativa com o objetivo de identificar a relação do exercício físico com o balanço oxidativo e a associação da atividade neuronal em modelos de depressão animal e em pesquisas com humanos. A metodologia se deu por pesquisa nas bases de dados do Pubmed e ScienceDirect onde foram obtidos 4 artigos sendo 50% com pesquisa utilizando roedores e 50% com pesquisas com humanos. Os resultados mostraram que o exercício atenua os sintomas depressivos melhorando a atividade antioxidante do organismo, seja por via enzimática ou não enzimática, havendo redução da carbonização de proteínas e aumento da atividade da GSH e SOD. Concluímos neste estudo que o exercício traz benefícios positivos para indivíduos depressivos podendo até diminuir o uso de terapia farmacológica.

Palavras-chave: depressão; estresse oxidativo; exercício físico.

ABSTRACT

Depression is a multifactorial disease associated with both physiological and behavioral changes of individuals, and it is not well elucidated about non-pharmacological measures to combat the disease. Physical exercise has been gaining prominence as a non-pharmacological prophylactic treatment, being associated with many improvements in relation to inflammation, signaling of receptors or neurotransmission processes, as well as the regulation of oxidative balance. Imbalances in oxidative balance may result in a picture of cellular stress, which may be related to increased protein oxidation and lipid peroxidation. This work consists of a narrative review with the objective of identifying the relationship between physical exercise and oxidative balance and the association of neuronal activity in animal depression models and human research. The methodology was carried out by research in the Databases of Pubmed and ScienceDirect where 4 articles were obtained, 50% with research using rodents and 50% with research with humans. The results showed that the exercise attenuates depressive symptoms by improving the antioxidant activity of the organism, either by enzymatic or non-enzymatic route, reducing protein carbonization and increasing the activity of GSH and SOD. We conclude in this study that exercise brings positive benefits for depressive individuals and may even decrease the use of pharmacological therapy.

Keywords: depression; oxidative stress; physical exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Identificação: estudos potenciais foram coletados em bases de dados. 20

LISTA DE ABREVIACÕES

ATP – Adenosina trifosfato

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

CAT - Catalase

CORT – Tratamento com corticosterona

COVID-19 – Coronavírus disease 2019

CUMS – Estresse leve imprevisível crônico

EF – Exercício físico

EROS - Espécies reativas de oxigenio

GPX - Glutationa peroxidase

GR – Receptor de glicocorticoides

GSH – Glutationa reduzida

HPA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

MFN1 e MFN2 – Mitofusina 1 e 2

OMS – Organização mundial de saúde

SNC – Sistema nervoso central

SOD – Superóxido dismutase

SOD1 e SOD2 – Superóxido dismutase 1 e 2

TBARS - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeitos de protocolos de treinamento sobre o balanço oxidativo em modelos de depressão

21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Depressão	14
2.2 Mitocôndria: características gerais e balanço oxidativo.....	15
2.3 Exercício físico.....	16
3 OBJETIVOS.....	18
4.1 Estratégia de busca.....	19
4.2 Critérios de elegibilidade do estudo.....	19
4.3 Métodos para extração dos dados.....	19
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
5.1 Qualidades dos estudos.....	20
5.2 Balanço oxidativo, depressão e exercício físico.....	21
6 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma patologia que se caracteriza como um transtorno mental crônico, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas em todo mundo são acometidas pela doença. A depressão é uma condição que representa um sério problema de saúde pública global (BARBOSA *et al.*, 2020). A depressão tem uma etiologia multifatorial decorrente de fatores ambientais, psicológicos, genéticos e biológicos (DRUMMOND; HOOD; LOPRESTI, 2013). Na última década, pesquisadores esclareceram que a depressão está associada a desequilíbrios em neurotransmissores, distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), vias inflamatórias desreguladas, aumento de danos oxidativos e nitrosativos e distúrbios mitocondriais. (MANJI *et al.*, 2001; MAES *et al.*, 2009; LEONARD; MAES, 2012; LOPRESTI *et al.*, 2012; RAISON; MILLER, 2011)

O estresse oxidativo é um dos fatores relacionados à depressão e muitas outras doenças e algumas evidências sugerem que o estresse oxidativo pode desempenhar um papel importante na depressão, sendo elevado em pacientes deprimidos. (SCHUCH *et al.*, 2014). Em um estudo realizado por Barbosa *et al.* (2020), foi identificado que os mecanismos da relação entre o estresse oxidativo e o desenvolvimento da depressão não foram bem elucidados, embora a hipótese mais provável seja a vulnerabilidade do cérebro ao dano oxidativo devido à alta captação de oxigênio e conseqüente geração de radicais livres, bem como, a defesa antioxidante relativamente fraca. Um outro estudo realizado por Camkurt *et al.* (2016) evidenciou que o desbalanço oxidativo afeta a atividade dos sistemas antioxidantes em indivíduos deprimidos, havendo uma menor atividade da Superóxido Dismutase (SOD), uma enzima importante para a atividade antioxidante.

Em casos de doenças que causam um quadro de estresse oxidativo, diversas estratégias terapêuticas vêm sendo empregadas para minimizar essa situação, uma delas é o exercício físico (EF). Já se sabe que o EF é usado como tratamento não farmacológico para diversos tipos de patologias crônicas, pois sua prática induz alterações moleculares que potencializam o sistema antioxidante. Servindo como um potencial protetor contra danos nas células decorrentes do estresse oxidativo. Embora os mecanismos de ação dos antidepressivos sejam pouco conhecidos Schuch *et al.*, (2014), estudos como o de Cabrera, Domenech e Viña (2008), demonstraram que o exercício promove mudanças no sistema de estresse oxidativo. Em um estudo

realizado por Silva *et al.* (2019), o exercício físico regular modula positivamente os sintomas de depressão, promovendo melhoria da saúde mental. Além disso, esse estudo também mostrou que um programa de treinamento aeróbio de baixa intensidade reduz o quadro de estresse oxidativo em eritrócitos humanos.

Assim, este trabalho visa, através de uma revisão narrativa da literatura, identificar a relação do exercício físico com o balanço oxidativo e atividade neuronal em modelos de depressão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Depressão

A depressão é um problema que interfere na vida diária, capacidade de trabalhar, dormir, estudar, comer e no lazer, causada por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos (OMS, 2021). A condição é diferente das flutuações usuais de humor e das respostas emocionais de curta duração aos desafios da vida cotidiana. Especialmente quando de longa duração e com intensidade moderada ou grave, a depressão pode se tornar uma crítica condição de saúde, podendo causar à pessoa afetada um grande sofrimento e disfunção no trabalho, na escola ou no meio familiar. Na pior das hipóteses, a depressão pode levar ao suicídio (BARBOSA; MACEDO; SILVEIRA. 2011). Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano, sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos (OMS, 2021).

Em pessoas acometidas com a doença ocorre, pelo menos, um episódio depressivo discreto com duração de pelo menos 2 semanas e envolvendo mudanças nítidas no humor, interesses e prazer, alterações na cognição e sintomas vegetativos (OTTE *et al.*, 2016). Além disso, esse transtorno mental pode ser entendido como uma patologia de caráter heterogêneo com propensão crônica, e se caracteriza por humor e cognição deprimidos, falta de energia, tristeza e ideação suicida (ZHANG *et al.*, 2022).

A depressão é atualmente o quarto problema de saúde mais comum em todo o mundo e em breve será mais prevalente, devido à pandemia de COVID-19, segundo a OMS (MURAWSKA-CIAŁOWICZ *et al.*, 2021). Atualmente, o tratamento da depressão inclui uma variedade de abordagens biopsicossociais. As características fisiopatológicas típicas da depressão incluem déficits de neurotransmissão de monoaminas, resistência ao receptor de glicocorticóides (GR), regulação negativa de sinais de fatores neurotróficos e aumento dos níveis de glutamato, hormônio liberador de corticosteróides e cortisol (HEALY, 2015; KELLER *et al.*, 2017; DUMAN *et al.*, 2019).

Os mecanismos fisiopatológicos não são tão bem esclarecidos, porém estudos mostram que o mediador central da plasticidade neuronal, chamado de fator

neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), tem sido extensivamente estudado por seu papel na formação e manutenção sináptica, e pela capacidade do sistema nervoso central (SNC) de se regenerar e se adaptar a possíveis danos (MURAWSKA-CIAŁOWICZ *et al.*, 2021).

2.2 Mitocôndria: características gerais e balanço oxidativo

A mitocôndria é responsável pela produção de energia no metabolismo oxidativo, sendo uma organela fundamental para processos celulares, constituída por uma membrana externa e interna, uma mais seletiva que a outra, tem a função de produzir adenosina trifosfato (ATP), fonte de energia para processos biológicos e moleculares. Possuindo complexos enzimáticos internamente que são responsáveis por transporte de elétrons e outros transportadores de membrana (NELSON; COX, 2014).

Cerca de 2% a 5% do oxigênio metabolizado nas mitocôndrias são desviados para outra via metabólica, e reduzidos de forma univalente, dando origem aos radicais livres (BARBOSA *et al.*, 2010). Os mecanismos de geração de radicais livres ocorrem, normalmente, nas mitocôndrias por meio da cadeia transportadora de elétrons, que é a principal fonte geradora (NELSON; COX, 2014).

As espécies reativas de oxigênio (EROS) são produzidas por organismos vivos como resultado do metabolismo celular normal. Em concentrações baixas a moderadas, funcionam em processos celulares fisiológicos, mas em altas concentrações, produzem modificações adversas nos componentes celulares, como lipídios, proteínas e DNA. As espécies reativas de oxigênio são produzidas a partir do oxigênio molecular como resultado do metabolismo celular normal (BIRDEN *et al.*, 2012).

EROS podem ser divididas em dois grupos: radicais livres e não radicais. Moléculas contendo um ou mais elétrons desemparelhados e, portanto, dando reatividade à molécula, chamadas assim de radicais livres. (BIRDEN *et al.*, 2012; NELSON; COX, 2014). Quando dois radicais livres compartilham seus elétrons desemparelhados, são criadas formas não radicais. Os 3 principais EROS que são de importância fisiológica são ânion superóxido, radical hidroxila e o peróxido de hidrogênio (BARBOSA *et al.*, 2010). O corpo humano está equipado com uma variedade de antioxidantes que servem para contrabalançar o efeito dos oxidantes.

Os principais antioxidantes enzimáticos são SOD (Superóxido Dismutase), Catalase (CAT) e GPX (Glutathione Peroxidase) (BIRDEN *et al.*, 2012). Quando ocorre um desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes em favor do primeiro, o organismo pode desenvolver um quadro de estresse oxidativo, havendo um desequilíbrio no estado redox estável (SIES, 2015).

As mudanças na atividade mitocondrial no cérebro e as expressões reduzidas de superóxido dismutase (SOD1 e SOD2), mitofusina (Mfn1 e Mfn2), bem como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) podem prejudicar a função mitocondrial e/ou expressões de mitofusão e enzimas antioxidantes que, por sua vez, podem aumentar o estresse oxidativo e reduzir a produção de energia no cérebro com depressão (LIU; ZHOU, 2012).

Quando ocorre estresse oxidativo, as células tentam neutralizar os efeitos oxidantes e restaurar o equilíbrio redox pela ativação ou silenciamento de genes que codificam enzimas defensivas, fatores de transcrição e proteínas estruturais (RAY; HUANG; TSUJI, 2012). As EROS podem induzir a peroxidação lipídica e romper o arranjo da bicamada lipídica da membrana que pode inativar os receptores e enzimas ligados à membrana e aumentar a permeabilidade do tecido. As EROS podem causar fragmentação da cadeia peptídica, alteração da carga elétrica das proteínas, reticulação de proteínas e oxidação de aminoácidos específicos, levando ao aumento da suscetibilidade à proteólise por degradação através de proteases específicas (BIRDEN *et al.*, 2012).

Para combater a produção excessiva de EROS e o quadro de estresse oxidativo, o organismo conta com a ação do sistema de defesa antioxidante, se apresentando sob a forma de enzimático, contando com a ação de enzimas como SOD e Catalase e com a ação do sistema antioxidante não enzimático que age pela ação do sistema das glutathionas, como também pela presença de alguns co-fatores. Assim, esse sistema tem como objetivo primordial manter o processo oxidativo dentro dos limites fisiológicos e passíveis de regulação, impedindo que os danos oxidativos se amplifiquem, implicando em danos sistêmicos irreparáveis (BARBOSA *et al.*, 2010).

2.3 Exercício físico

O exercício físico promove agentes protetores à saúde, melhorando a capacidade física, aumentando a expectativa de vida de quem o pratica, sendo

indicado para toda e qualquer pessoa. Como se sabe, a atividade física em toda sua amplitude apresenta efeitos benéficos para a saúde, como também retarda o envelhecimento e previne o desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas, as quais são derivadas do sedentarismo (GUEDES, 2012).

Embora a saúde física valorizada pelos índices de morbidade e mortalidade tenha melhorado de forma constante em todo o mundo, os dados epidemiológicos e experimentais indicam que é importante que as pessoas participem em programas de exercícios físicos regulares como parte de um estilo de vida sadio. O engajamento em um programa de exercícios regulares, predominantemente aeróbicos, que mobilizem grandes grupos musculares, leva a adaptações dos sistemas fisiológicos que mantêm esta atividade física e uma consequente melhora da capacidade funcional (LAZZOLI, 1997).

O treinamento físico é reconhecido como uma estratégia não farmacológica útil para melhorar o tratamento da depressão e, concomitantemente, diminuir os sintomas somáticos desta patologia. Estudos anteriores mostraram que tanto exercício de resistência, quanto exercícios anaeróbicos de alta intensidade de curta duração podem aumentar os níveis de BDNF em pacientes saudáveis e deprimidos (MURAWSKA-CIAŁOWICZ *et al.*, 2021).

Além disso, o exercício modula danos que ocorrem por estresse oxidativo, associado à participação em muitas doenças crônicas. Esse efeito benéfico se deve ao fato de que a produção de EROS, induzida pelo exercício, é necessária para as adaptações relacionadas ao estresse oxidativo (RADAK *et al.*, 2013). Com isso, há uma maior atividade da defesa antioxidante do organismo em combate às espécies reativas de oxigênio, aumentando a expressão de enzimas responsáveis por reparar danos oxidativos.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral: Identificar a relação do exercício físico com o balanço oxidativo e atividade neural em modelos de depressão animal e em pesquisas com humanos.

Objetivos Específicos:

- Avaliar através da literatura disponível os marcadores associados ao estresse oxidativo em pacientes com depressão; a atividade antioxidante em pacientes com depressão; e as substâncias neuro reguladoras da atividade cerebral após o exercício físico em pacientes com depressão.

4 METODOLOGIA

4.1 Estratégia de busca

A pesquisa foi delimitada com artigos dos últimos 10 anos (2012-2022) para se obter os conteúdos mais atuais e relevantes sobre o assunto, com o critério de serem artigos disponibilizados com os textos completos e gratuitos nas bases de dados PubMed e Science Direct. A pesquisa tem como finalidade ser uma revisão de literatura. A lista de referência dos artigos relevantes também será consultada para verificar artigos potencialmente elegíveis que não foram encontrados pelas pesquisas nas bases de dados. As palavras chaves usadas para buscas nas bases de dados foram: “depression”, “oxidative stress”, “physical exercise”, sendo pesquisadas no seguinte cruzamento: “depression AND oxidative stress AND physical exercise”.

4.2 Critérios de elegibilidade do estudo

Critérios de inclusão: Os estudos elegíveis foram aqueles que tinham associação com depressão e estresse oxidativo, tendo intervenções com a prática de exercício físico como tratamento não farmacológico.

Critérios de exclusão: Foram retirados da pesquisa trabalhos de revisões e estudos *in vitro* e quaisquer trabalhos que mostrassem resultados incompletos ou incoerentes.

4.3 Métodos para extração dos dados

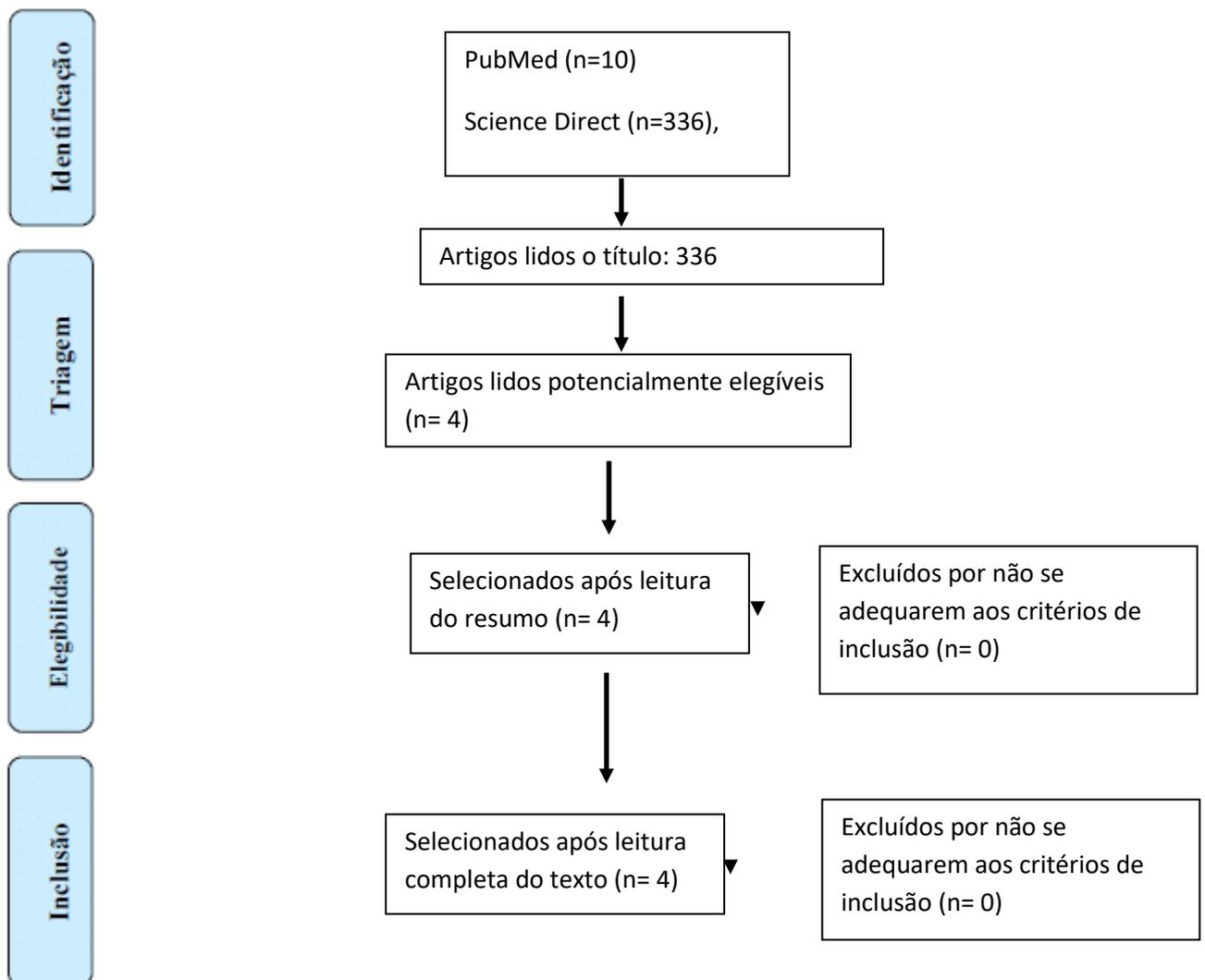
Os resultados foram extraídos por um revisor devidamente treinado para análise da temática. Um formulário pré-pilotado e padronizado foi usado para extrair dados dos estudos incluídos para avaliar a qualidade e a síntese das evidências. Os resultados primários do estudo foram: biomarcadores de estresse oxidativo, protocolos de treinamentos físicos, atividade do sistema antioxidante e aspectos clínicos e gerais da depressão. Os desfechos secundários foram: Período de treinamento, populações variadas de estudo, neurotransmissores.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Qualidades dos estudos

Após busca nas bases de dados eletrônicas, foram encontrados 346 artigos. Após a avaliação das duplicatas, 332 artigos foram excluídos. Cerca de 4 artigos foram lidos na íntegra por se enquadrarem nos critérios de elegibilidade, dos quais 0 foram excluídos pelos critérios de exclusão. Todos os resultados foram publicados em inglês. Os detalhes desta pesquisa são mostrados na figura 1.

Figura 1 - Identificação: estudos potenciais foram coletados em bases de dados



Fonte: O Autor (2022).

Triagem: foi realizada uma triagem dos estudos a partir da leitura dos títulos e resumos, segundo a escala PICO; Elegibilidade: Os estudos foram aceitos de acordo com os critérios de elegibilidade para leitura completa dos artigos; Inclusão: Artigos selecionados após a leitura completa para extração dos dados e análise qualitativa.

5.2 Balanço oxidativo, depressão e exercício físico

Os resultados extraídos dos artigos foram montados em uma tabela previamente elaborada e são representados no Quadro 1.

Quadro 1 - Efeitos de protocolos de treinamento sobre o balanço oxidativo em modelos de depressão

Autor/Ano	Objetivo	Característica da amostra	Protocolo de Exercício	Principais resultados
Liu, Zhou. 2012	Avaliar os efeitos do tratamento com corticosterona (CORT) na função mitocondrial no cérebro de animais deprimidos, e encontrar as diferenças comportamentais, bioquímicas e moleculares entre estresse leve imprevisível crônico (CUMS) e CORT. E investigar se o pré-condicionamento do exercício protege a função mitocondrial no cérebro contra CUMS ou CORT, e identificar se esses efeitos foram associados à expressão de BDNF.	Ratos Wistar machos (180-200g). Livre acesso a comida (ração para ratos) e água, exceto o grupo estressado durante o período em que o estressor aplicado não necessitou de comida ou água. Os animais foram mantidos em ciclo claro-escuro de 12 horas (luzes acesas às 7h), a uma temperatura de 22-25 °C.	Treinamento de 6 semanas em esteira a 20 m/min com inclinação de 0% 6 dias/semana, começando em 30 min/dia, com duração aumentando gradualmente para 1h/dia ao final da 2ª semana.	Os efeitos do CUMS e CORT no teste comportamental sugeriram que tanto o CUMS quanto o CORT induziram comportamentos semelhantes à depressão. A função mitocondrial prejudicada e o aumento do estresse oxidativo estavam envolvidos na depressão induzida por CUMS e CORT, e que, ao contrário de animais deprimidos estressados por CUMS, CORT prejudicou a atividade da Mn-SOD independentemente do pré-condicionamento ao exercício. A expressão de SOD1 e SOD2 foi significativamente diminuída com o tratamento com CORT no córtex cerebral e a expressão de SOD2 também foi significativamente diminuída pelo protocolo com CUMS no córtex cerebral. Enquanto que a diminuição de SOD1 não foi induzida por CORT em ratos exercitados, a diminuição na expressão de SOD2 não foi induzida por CUMS em ratos exercitados.
Schuch <i>et al.</i> , 2014	Determinar os efeitos da adição de exercício ao tratamento usual de pacientes internados gravemente deprimidos em dois marcadores biológicos: níveis séricos de TBARS e BDNF.	26 pacientes internados gravemente deprimidos, dos quais 15 pertencem ao grupo exercício e 11 ao grupo controle	Uma dose alvo de 16,5 kcal/kg/semana de exercício aeróbico, três vezes por semana, durante toda a internação. O grupo controle não se exercitou durante suas hospitalizações.	A adição de exercício ao tratamento habitual diminuiu os níveis séricos de TBARS, mas não tiveram efeito nos níveis séricos de BDNF, embora tenha havido aumento nos níveis de BDNF na segunda semana essas alterações não se mantiveram até a alta do paciente. Assim, o autor defende que o exercício pode apresentar efeitos positivos sobre o estresse oxidativo, porém não foram realizadas as análises do sistema antioxidante para

				avaliar o balanço oxidativo total.
Mokhtari-Zaer, Hosseiniae Boskabady. 2018	Determinar os efeitos do exercício em comportamentos depressivos e parecidos com ansiedade, bem como estresse oxidativo pulmonar e hipocampo em ratos juvenis sensibilizados por ovalbumina (OVA)	Os Ratos foram divididos em 4 grupos (n=7 por grupo), incluindo controle (não exercitado e não sensibilizado), Exe (exercício e não sensibilizado); OVA (não exercitado e sensibilizado por OVA); e OVA+Exe (exercitado e sensibilizado pelo OVA)	Os animais foram submetidos à um treinamento em esteira com uma velocidade menor (12 m/min) 5 vezes por semana em 30 min sessões por 4 semanas	O grupo OVA+Exe apresentou uma menor quantidade de leucócitos, basófilos e eosinófilos. Os leucócitos apresentam menor no grupo OVA em relação ao controle. Em células do pulmão houve diminuição nos teores de tiol, bem como SOD e CAT no grupo OVA. Em relação ao hipocampo houve diminuição nos teores de tiol, bem como SOD e CAT no grupo OVA, porém no OVA+Exe houve aumento nos níveis de tióis totais, porém não houve diferença na atividade antioxidante e nos biomarcadores de estresse oxidativo.
Silva <i>et al.</i> , 2019	Investigar os efeitos do exercício aquático na saúde mental, autonomia funcional e parâmetros de estresse oxidativo em idosos deprimidos.	20 pacientes (9 homens e 11 mulheres) com depressão, com idade entre 50 e 80 anos, foram incluídos no estudo e formaram o grupo de depressão. 20 (13 homens e 7 mulheres) idosos sem depressão, com idade entre 50 e 80 anos, foram incluídos no estudo e formaram o grupo não depressivo.	12 semanas com duas sessões semanais, com duração de 45 min. Em ambos os grupos, a intensidade foi semelhante.	Redução de 46% na carbonilação de proteínas e 60% no óxido nítrico, e houve um aumento de 170% na GSH e 160% na SOD.

Fonte: O Autor (2022).

Dos trabalhos selecionados para a pesquisa 50% (n=2) foram estudos com humanos com diferentes populações alvos, 50% (n=2) foram estudos com modelos animais, porém todos relataram algum efeito positivo do treinamento físico para populações que sofrem com depressão.

Nos estudos com humanos houve diminuição nos níveis de marcadores de estresse oxidativo como o TBARS a partir de 3 semanas de treinamento (SCHUCH *et al.*, 2014). Entretanto, nesse estudo não foi utilizado somente do tratamento do exercício durante a pesquisa, sendo que os indivíduos da amostra testada também utilizavam medicamentos para o combate da depressão, podendo a interação entre ambos junto ao protocolo de exercício ter potencializado esse resultado, além de haver uma limitação no estudo, pois as enzimas antioxidantes não foram avaliadas,

sendo assim difícil determinar os efeitos do exercício no sistema antioxidante. Também é importante mencionar a respeito do fator neurotrófico derivado do cérebro, onde a adição de exercício ao tratamento habitual não alterou os níveis séricos de BDNF no mesmo período. Em contrapartida, o estudo realizado por Silva et al (2019) evidenciou uma diminuição significativa no dano oxidativo, medindo alguns parâmetros como a carbonilação de proteínas, níveis de óxido nítrico e atividade da SOD e os níveis de GSH, havendo aumento de 170% ($p < 0,01$) na GSH 160% ($p < 0,005$) na atividade da SOD.

Os estudos utilizados nesta revisão e que utilizaram roedores como modelo experimental ainda vem mostrando que o exercício físico em animais depressivos afeta a atividade inflamatória devido a alterações nas concentrações de grupos celulares específicos (MOKHTARI-ZAER; HOSSEINIAE; BOSKABADY, 2018). Nesse estudo, porém, não houve diferença significativa da atividade antioxidante e nos biomarcadores de estresse oxidativo para quem praticou o protocolo de treinamento, nos levando a crer que a administração da ovoalbumina inserido em conjunto com o protocolo de intervenção pode ter suprimido o efeito do exercício. No outro estudo realizado por Stone *et al.* (2014) foi evidenciado que o treinamento físico também trouxe melhorias no balanço oxidativo de animais depressivos, onde o quadro antioxidante melhora após 4 semanas de treinamento em natação. Um outro estudo realizado por Liu e Zhou (2012) mostra que independente do pré condicionamento ao exercício, a administração de um tratamento com corticosterona (CORT) também influencia na resposta da atividade antioxidante, assim como também o estresse leve imprevisível de forma crônica (CUMS); havendo prejuízo na função mitocondrial e aumento no quadro de estresse oxidativo, além da redução a expressão de BDNF.

Estes estudos corroboram que o exercício físico vem sendo associado com uma série de melhorias no metabolismo de indivíduos. A melhoria na atividade antioxidante encontrada nos trabalhos utilizados nesta pesquisa pode estar associada ao fato do treinamento promover mecanismos de adaptação capazes de mitigar os danos oxidativos causados pela ação das EROS. Esses mecanismos estão relacionados ao sistema de defesa enzimático e não-enzimático (BARBOSA *et al.*, 2010). O estresse oxidativo e seus efeitos quando não combatidos pelas defesas antioxidantes de forma correta ou insuficiente, podem desencadear disfunções que geram problemas crônicos à longo prazo, o que faz pressupor que a depressão pode

ser causada por um persistente dano oxidativo no cérebro que não é combatido efetivamente pelo sistema de defesa antioxidante. O exercício físico como uma terapia não farmacológica traz modulações positivas a esse estado redox desequilibrado, além de promover sinalizações celulares que atuam como fator protetor para indivíduos deprimidos, como o caso do BDNF, onde seus níveis podem se elevar novamente, tendo como papel a regulação da plasticidade cerebral como sinalização, neurogênese, sobrevivência de neurônios e sinapses.

6 CONCLUSÃO

A depressão é uma patologia multifatorial onde os mecanismos fisiopatológicos ainda não são totalmente elucidados. Sabemos que o exercício reduz o estresse oxidativo, que é elevado em pacientes deprimidos, potencializando o sistema antioxidante para combater as espécies reativas de oxigênio, e melhorando assim o prognóstico de pacientes em depressão, podendo até auxiliar para a redução na utilização dos fármacos para o tratamento dos pacientes deprimidos.

REFERÊNCIAS

- GUEDES, D. P. *et al.* Aptidão Física Relacionada à Saúde de Escolares: Programa Fitnessgram. **Rev Bras Med Esporte**, São Paulo, v. 18, n. 2, p.72-76, 2012.
- BARBOSA, F. O. MACEDO, P. C. M. SILVEIRA, R. M. C. Depressão e o suicídio. **Rev. SBPH**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 233-243, jun. 2011. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582011000100013&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 18 mar. 2022.
- BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgsFs95f4chVjx/?lang=pt>. Acesso em: 12 mar. 2022.
- BARBOSA, M. L. *et al.* Oxidative stress, antioxidant defense and depressive disorders: a systematic review of biochemical and molecular markers. **Neurology, Psychiatry and Brain Research**, Amsterdam, v. 36, p. 65-72, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0941950018302641>. Acesso em: 30 mar. 2022.
- BIRDEN, E. *et al.* Oxidative Stress and Antioxidant Defense. **World Allergy Organ J.**, Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 9-19, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268465/>. Acesso em: 17 mar. 2022.
- CAMKURT, M. A. *et al.*, Evaluation of malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase activity and their diagnostic value in drug naïve, first episode, non-smoker major depression patients and healthy controls. **Psychiatry research**, Amsterdam, v. 238, p. 81-85, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178115303656>. Acesso em: 1 mar. 2022.
- CASSILHAS, R. C.; TUFIK, S.; MELLO, M. T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. **Cellular and molecular life sciences**, Basel, v. 73, n. 5, p. 975-983, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26646070/>. Acesso em: 17 mar. 2022.
- COBLEY, J. N. FIORELLO, M. L. BAILEY, D. M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. **Redox biology**, Amsterdam, v. 15, p. 490-503, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231718300041>. Acesso em 2 mar. 2022.
- DASURI, K.; ZHANG, L.; KELLER, J. N. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis. **Free Radical Biology and Medicine**, New York, v. 62, p. 170-185, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584912011410>. Acesso em: 5 mar. 2022.
- DUMAN, R. S.; SANACORA, G.; KRISTAL, J. H. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. **Neuron**, Cambridge, v. 102, p. 75-90, 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662731930220X>. Acesso em: 5 mar. 2022.

GOMEZ-CABRERA, M. C.; DOMENECH, E.; VIÑA J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. **Free Radic Biol Med.**, New York, v. 44, n. 2, p.126-31, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191748/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

HEALY, D. Serotonin and depression. **BMJ**, London, v. 350, p. h1771, 2015. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h1771>. Acesso em: 27 mar. 2022.

IGNÁCIO, Z. M. *et al.* Physical exercise and neuroinflammation in major depressive disorder. **Molecular neurobiology**, Clifton, v. 56, n. 12, p. 8323-8335, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31228000/>. Acesso em: 1 abr. 2022.

KANDOLA, A. *et al.* Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Fayetteville, v. 107, p. 525-539, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586447/>. Acesso em: 13 mar. 2022.

KELLER, J. *et al.* HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. **Molecular psychiatry**, Houndmills, v. 22, n. 4, p. 527-536, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp2016120>. Acesso em: 21 mar. 2022.

LAZZOLI, J. K. O exercício físico: um fator importante para a saúde. **Rev. Bras. Med. Sport.**, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 87-88, 1997. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/W9L5m6WZKH5mQ5yBMBvPT4S/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 28 mar. 2022.

LEONARD, B.; MAES, M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Fayetteville, v. 36, n. 2, p. 764-785, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763411002120>. Acesso em: 30 mar. 2022.

LIU, W.; ZHOU, C. Corticosterone reduces brain mitochondrial function and expression of mitofusin, BDNF in depression-like rodents regardless of exercise preconditioning. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 37, p. 1057-1070, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453011003556>. Acesso em: 31 mar. 2022.

LOPRESTI, A. L.; HOOD, S. D.; DRUMMOND, P. D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. **Journal of affective disorders**, Amsterdam, v. 148, n. 1, p. 12-27, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415826/>. Acesso em: 12 mar. 2022.

LOPRESTI, A. L.; HOOD, S. D.; DRUMMOND, P. D. Multiple antidepressant potential modes of action of curcumin: a review of its anti-inflammatory, monoaminergic, antioxidant, immune-modulating and neuroprotective effects. **Journal of psychopharmacology**, Oxford, v. 26, n. 12, p. 1512-1524, 2012. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881112458732>. Acesso em: 30 mar. 2022.

MAES, M. *et al.* The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. **Metabolic brain disease**, New York, v. 24, n. 1, p. 27-53, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-008-9118-1>. Acesso em: 30 mar. 2022.

MANJI, H. K.; DREVETS, W. C.; CHARNEY, D. S. The cellular neurobiology of depression. **Nature medicine**, New York, v. 7, n. 5, p. 541-547, 2001. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nm0501_541. Acesso em: 20 mar. 2022.

MOKHTARI-ZAER, A.; HOSSEINI, M.; BOSKABADY, M. H. The effects of exercise on depressive-and anxiety-like behaviors as well as lung and hippocampus oxidative stress in ovalbumin-sensitized juvenile rats. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, Amsterdam, v. 248, p. 55-62, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904817303828>. Acesso em: 17 mar. 2022.

MURAWSKA-CIAŁOWICZ, E. *et al.* BDNF Impact on Biological Markers of Depression: Role of Physical Exercise and Training. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 18, n. 14, p. 7553, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34300001/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. São Paulo: Artmed, 2014.

OTTE, C. *et al.* Major depressive disorder. **Nature reviews Disease primers**, London, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201665>. Acesso em: 26 mar. 2022.

PAREJA-GALEANO, H. *et al.* Biological rationale for regular physical exercise as an effective intervention for the prevention and treatment of depressive disorders. **Current pharmaceutical design**, Schiphol, v. 22, n. 24, p. 3764-3775, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000829/>. Acesso em: 1 abr. 2022.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European journal of medicinal chemistry**, Paris, v. 97, p. 55-74, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25942353/>. Acesso em: 17 de mar. 2022.

RADAK, Z. *et al.* Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. **Antioxidants & redox signaling**, Larchmont, v. 18, n. 10, p. 1208-1246, 2013. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2011.4498>. Acesso em: 25 mar. 2022.

RAISON, C. L.; MILLER, A. H. Is depression an inflammatory disorder?. **Current psychiatry reports**, Philadelphia, v. 13, n. 6, p. 467-475, 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-011-0232-0>. Acesso em: 20 mar. 2022.

RAY, P. D.; HUANG, B.-W.; TSUJI, Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. **Cellular signalling**, Oxford, v. 24, n. 5, p. 981-990, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286106/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

SCHUCH, F. B. *et al.*, Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Fayetteville, v. 61, p. 1-11, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763415301895>. Acesso em: 1 abr. 2022.

SCHUCH, F. B. *et al.* The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, Berlin, v. 264, n. 7, p. 605-613, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24487616/>. Acesso em: 25 mar. 2022.

SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biol.**, Amsterdam, v. 4, p. 180-183, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25588755/>. Acesso em: 22 mar. 2022.

SILVA, L. A. *et al.* Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. **Clinics**, São Paulo, v. 74, p. 322, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271585/>. Acesso em: 24 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression**. [Geneva]: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/depression>. Acesso em: 04 mar. 2022.

ZHANG, M. M. *et al.* Sleep disorders and non-sleep circadian disorders predict depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Fayetteville, v. 134, p. 104532, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763422000185>. Acesso em: 10 mar. 2022.

ZHOU S. *et al.* A new perspective on depression and neuroinflammation: Non-coding RNA. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 148, p. 293-306, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395622000826>. Acesso em: 12 mar. 2022.