

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

***ESTUDO DO COMPORTAMENTO METABÓLICO E DO
EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO EM RATOS
COM DEPRESSÃO INDUZIDA POR ESTRESSE CRÔNICO***

ALLYSSON HAIDE QUEIROZ DA SILVA

MACEIÓ-2010

ALLYSSON HAIDE QUEIROZ DA SILVA

***ESTUDO DO COMPORTAMENTO METABÓLICO E DO
EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO EM RATOS
COM DEPRESSÃO INDUZIDA POR ESTRESSE CRÔNICO***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas como requisito à obtenção do
título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: **Prof.^a Dr.^a Ana Rosa Almeida Alves**
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ-2010

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário: Valter dos Santos Andrade

S586e Silva, Allysson Haide Queiroz da.
Estudo do comportamento metabólico e do efeito do treinamento físico aeróbico em ratos com depressão induzida por estresse crônico / Allysson Haide Queiroz da Silva. – 2010.
92 f. : il.

Orientadora: Ana Rosa Almeida Alves.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.
Faculdade de Nutrição, Maceió, 2014.

Inclui bibliografia.

1. Metabolismo. 2. Depressão mental. 3. Estresse (Psicologia).
4. Exercícios aeróbicos. I. Título.

CDU: 612.392.015.3



**MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO**

**“ESTUDO DO COMPORTAMENTO METABÓLICO E DO EFEITO DO
TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO EM RATOS COM DEPRESSÃO
INDUZIDA POR ESTRESSE CRÔNICO”**

por

ALLYSSON HAIDE QUEIROZ DA SILVA

A Banca Examinadora, reunida aos 23 dias do mês de dezembro do ano de 2010, considera o(a) candidato(a) **APROVADO(A)**.

Prof. Drª. Ana Rosa Almeida Alves
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade Federal de Alagoas
(Orientadora)

Prof. Drª. Terezinha da Rocha Ataíde
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora 1)

Prof. Drª. Adriana Ximenes da Silva
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora 2)

“Meu filho, se entrares para o serviço de Deus, permanece firme na justiça e no temor, e prepara a tua alma para a provação; humilha teu coração, espera com paciência, dá ouvidos e acolhe as palavras de sabedoria; não te perturbes no tempo da infelicidade, sofre as demoras de Deus; dedica-te a Deus, espera com paciência, a fim de que no derradeiro momento tua vida se enriqueça.”

Eclo 2,1-3

RESUMO

O aumento da expectativa de vida da população mundial vem crescendo bastante com os avanços das pesquisas científicas nas últimas décadas. Por sua vez, o aumento da expectativa de vida está diretamente relacionado com o maior número de casos de doenças crônico-degenerativas como os transtornos do humor. Dentre os transtornos de humor, a depressão merece um destaque especial. Pesquisas vêm demonstrando o papel do treinamento físico aeróbio, realizado regularmente, na prevenção e tratamento de algumas doenças como: doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, diabetes, obesidade e ansiedade. A presente dissertação tem por objetivo analisar o comportamento metabólico de ratos treinados e submetidos à depressão, sendo dividida em duas partes. Na primeira, realiza-se uma revisão da literatura denominada *Neurobiologia dos transtornos depressivos*, onde se apresentam dados conceituais essenciais para o estudo da depressão no que diz respeito aos sinais e sintomas, fatores que predis põem esta doença, áreas centrais e periféricas com atividades fisiológicas alteradas, algumas hipóteses da depressão e o estresse como um fator que aumenta o risco de um indivíduo desenvolvê-la. A segunda parte consiste no artigo, intitulado *Comportamento Metabólico de Ratos Treinados e Induzidos à Depressão por Estresse Crônico*, discute o estudo experimental realizados em ratos machos *Wistar*, no qual foram estabelecidos 4 grupos experimentais, denominados em CS (Controle Sedentário, n= 7), CT (Controle Treinado, n= 6), CMS-S (Estressado Sedentário, n= 9) e CMS-T (Estressado Treinado, n= 8). O período experimental totalizou 8 semanas, onde foram realizadas avaliações da anedonia, peso corporal, eficiência e ingestão alimentar; limiar anaeróbio e temperatura corporal. Verificou-se redução significativa do consumo da solução de sacarose na segunda semana de experimento nos animais do grupo CMS-S, enquanto que o exercício físico aeróbio preveniu o surgimento da anedonia nos animais do grupo CMS-T. Na análise da eficiência alimentar dos animais estressados foram detectados valores maiores ao final do estudo. Detectou-se também uma maior variação da temperatura corporal dos animais treinados. Com isso, sugere-se que o treinamento físico aeróbio preveniu, nos animais estressados, o quadro de anedonia, um dos principais sinais clínicos da depressão.

Palavras-chave: Depressão. Treinamento físico aeróbio. Estresse. Comportamento metabólico.

ABSTRACT

Increased life expectancy of the world population has grown enough with the progress of scientific research in last decades. In turn, the increase in life expectancy is directly related to the largest number of cases of chronic degenerative diseases such as mood disorders. Among mood disorders, depression deserves special mention. Research has demonstrated the role of aerobic exercise, done regularly, in the prevention and treatment of some diseases such as cardiovascular disease, metabolic syndrome, diabetes, obesity and anxiety. This dissertation aims to analyze the metabolic behavior of trained rats and subjected to depression, which were divided into two parts. The first, is called a literature review *The neurobiology of depressive disorders*, which presents data essential to the conceptual study of depression in relation to the signs and symptoms, factors that predispose the disease, central and peripheral areas with altered physiological activity, some cases of depression and stress as a factor that increases an individual's risk of developing it. The second part consists of the article, entitled *Metabolic Behavior of Rats Trained and Depression Induced by Chronic Stress*, discusses the experimental study performed in male Wistar rats, which were established 4 experimental groups, designated as CS (Control Sedentary, n = 7), CT (Trained Control, n = 6), CMS-S (Stressed Sedentary, n = 9) and CMS-T (Trained Stressed, n = 8). The experimental period lasted 8 weeks, where they were evaluated anhedonia, body weight, food intake and efficiency, anaerobic threshold and body temperature. There was significant reduction in consumption of sucrose solution in the second week of experiment in group CMS-S, while aerobic exercise prevented the onset of anhedonia in group CMS-T. In the analysis of feed efficiency of stressed animals were detected higher values at the end of the study. Was also detected a greater variation of body temperature of trained animals. Thus, it is suggested that exercise training prevented in stressed animals, the framework of anhedonia, a major clinical signs of depression.

Keywords: Depression. Aerobic exercise. Stress. Metabolic behavior

LISTA DE FIGURAS

	Página
Revisão da literatura: <i>Neurobiologia dos transtornos depressivos</i>	
Figura 1	Estrutura anatômica do sistema límbico mostrada na coloração rosa escuro. As estruturas destacadas no retângulo vermelho correspondem às principais regiões relacionadas com o comportamento emocional..... 28
Figura 2	Técnica utilizada para localização dos centros de recompensa e de punição no cérebro de macacos..... 31
Figura 3	Os neurônios serotoninérgicos localizados no núcleo da rafe enviam projeções para quase todas as regiões do SNC e estão envolvidas em muitas funções incluindo a regulação dos processos emotivos..... 32
Figura 4	Neurotransmissão serotoninérgica: (1) Após síntese, um potencial de ação é transmitido pela célula pré-sináptica em direção às suas extremidades, estimulando as vesículas que contêm a serotonina para se unir à membrana celular e depositá-la na fenda sináptica; (2) Ligação da serotonina aos receptores no neurônio pós-sináptico; e (3) a 5-HT restante é recaptada pelo neurônio pré-sináptico e, parte dela, é degradada pela enzima MAO 33
Figura 5	Os neurônios noradrenérgicos do <i>locus ceruleus</i> emitem projeções para: as regiões do sistema límbico e cortical, o tálamo, o cerebelo e a medula espinhal. Este sistema desempenha um importante papel na regulação do humor e da atenção..... 35
Figura 6	Neurotransmissão noradrenérgica: (1) Após síntese, um potencial de ação é transmitido pela célula pré-sináptica em direção às suas extremidades estimulando as vesículas transportadoras que contêm NA para se unir à membrana celular e liberar o neurotransmissor na fenda sináptica; (2) Ligação da NA aos receptores no neurônio pós-sináptico; e (3) Uma parte da noradrenalina que permanece na fenda sináptica é degradada pela enzima COMT (catecol-O-Metiltransferase), enquanto que a restante é recaptada pelo neurônio pré-sináptico e degradada pela enzima MAO..... 36

- Figura 7 Os neurônios dopaminérgicos da substância negra e da área tegmental ventral se projetam para o estriado e para regiões do neocórtex. Eles são importantes na iniciação do movimento e nos processos emotivos..... 38
- Figura 8 Modelo para a regulação normal (A) e prejudicada (B) do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenais (HPA); CRF, hormônio liberador de corticotropina; AVP, arginina-vasopressina; POMC, pró-opiomelanocortina; ACTH, hormônio adrenocorticotrópico..... 41

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
<i>Artigo de Resultados: Comportamento Metabólico de Ratos Treinados e Induzidos à Depressão por Estresse Crônico</i>	
Gráfico 1	Determinação da curva lactato sanguíneo vs carga de trabalho..... 67
Gráfico 2	Efeito do treinamento físico e do estresse crônico sobre a temperatura corporal em ratos com depressão..... 69

LISTA DE TABELAS

	Página
Revisão da literatura: <i>Neurobiologia os transtornos depressivos</i>	
Tabela 1	Papel regulatório das sub-áreas do hipotálamo..... 30
Tabela 2	Efeitos centrais e periféricos da resposta ao estresse..... 40
Tabela 3	Fases do tratamento da depressão..... 44
Tabela 4	Indicação do antidepressivo de acordo com a sintomatologia apresentada pelo paciente..... 46
Tabela 5	Psicoterapias adotadas no tratamento da depressão..... 50
Artigo de Resultados: <i>Comportamento Metabólico de Ratos Treinados e Induzidos à Depressão por Estresse Crônico</i>	
Tabela 1	Tipos de estressores e duração dos estímulos do protocolo de estresse crônico moderado de caráter imprevisível (<i>unpredictable</i> Chronic Mild Stress - <i>uCMS</i>)..... 61
Tabela 2	Avaliação da preferência à solução de sacarose a 2% dos ratos nos grupos experimentais durante as quatro primeiras semanas de estudo..... 66
Tabela 3	Massa corporal, eficiência alimentar e ingestão alimentar dos ratos nos grupos experimentais no início e ao final do estudo..... 68

Lista de abreviaturas

5-HT: Serotonina

5-HTAA: Ácido 5-hidroxiindolacético

ACTH: Hormônio adrenocorticotrópico

ADT's: Antidepressivos tricíclicos

AVP: Arginina-vasopressina

CCA: Córtex Cingulado Anterior

CMS: *Chronic Mild Stress* (Estresse moderado crônico)

CMS-S: Estressado sedentário

CMS-T: Estressado treinado

COMT: Catecol-*o*-metril transferase

CPF: Córtex Pré-frontal

CRF: *Corticotropin-releasing factor* (Fator liberador de corticotropina)

CS: Controle sedentário

CT: Controle treinado

DA: Dopamina

DOPA: Diidroxifenilalanina

EUA: Estados Unidos da América

FCE: Fluido cérebro-espinhal

GAMA: Ácido γ -aminobutírico

HPA: Hipotálamo-pituitária-adrenais

IMAO's: Inibidores da monoamina oxidase

IRDN: Inibidor da recaptação de dopamina e noradrenalina

IRNS's: Inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina

IRSN's: Inibidores da recaptação seletiva de noradrenalina

IRSS's: Inibidores da recaptação seletiva de serotonina

Kcal: Kilocaloria

LACM: Lactato mínimo

MAO: Monoamina oxidase

NA: Noradrenalina

OMS: Organização Mundial de Saúde

POMC: Pró-opiomelanocortina

REM: *Rapid Eye Movement* (Movimento rápido dos olhos)

RG: Receptor para glicocorticóides

RM: Receptor para mineralocorticóides

SERT: *Serotonin transporter* (Transportador de serotonina)

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNC: Sistema Nervoso Central

SNS: Sistema Nervoso Simpático

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA: <i>Neurobiologia dos transtornos depressivos</i>....	20
2.1 INTRODUÇÃO.....	21
2.2 FATORES QUE PODEM LEVAR UMA PESSOA A DESENVOLVER A DEPRESSÃO.....	23
2.2.1 Fatores genéticos.....	23
2.2.2 Fatores ambientais - Estresse.....	25
2.3 OS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS ACOMETEM DIVERSAS REGIÕES DO SNC.....	26
2.3.1 Regiões cerebrais envolvidas com o estado emocional e sentimentos.....	27
2.4 HIPÓTESES DA DEPRESSÃO.....	31
2.4.1 Disfunção do sistema aminérgico.....	31
2.4.1.1 <i>Serotonina (5-HT)</i>	32
2.4.1.2 <i>Noradrenalina (NA)</i>	34
2.4.1.3 <i>Dopamina (DA)</i>	37
2.4.2 Desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA).....	39
2.5 ESTRESSE MODERADO CRÔNICO (<i>CHRONIC MILD STRESS – CMS</i>).....	41

2.6 TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	43
2.6.1 Tratamento medicamentoso.....	45
2.6.2 Psicoterapia.....	50
2.6.3 Ação terapêutica do exercício físico.....	51
3 ARTIGO DE RESULTADOS: <i>Comportamento Metabólico de Ratos Treinados e Submetidos à Depressão</i>	54
RESUMO.....	55
ABSTRACT.....	56
3.1 INTRODUÇÃO.....	57
3.2 MÉTODOS.....	59
3.2.1 Amostra.....	59
3.2.2 Grupos experimentais.....	60
3.2.3 Protocolo de Estresse Crônico Moderado (Chronic Mild Stress – <i>uCMS</i>).....	61
3.2.4 Teste de preferência à sacarose.....	62
3.2.5 Treinamento físico aeróbio.....	63
3.2.6 Teste de lactato mínimo.....	63
3.2.7 Massa corporal e eficiência alimentar.....	64

3.2.8 Temperatura corporal retal.....	65
3.2.9 Tratamento estatístico.....	65
3.3 RESULTADOS.....	66
3.4 DISCUSSÃO.....	69
3.5 REFERÊNCIAS.....	73
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
5 REFERÊNCIAS.....	81

1. INTRODUÇÃO GERAL

1 INTRODUÇÃO GERAL

A depressão consiste em um transtorno mental comum caracterizado por alterações de caráter psicológico, comportamental e fisiológico ocasionando alterações na saúde do indivíduo.¹ Sua prevalência e incidência vêm crescendo progressivamente em todo o mundo, sendo responsável por um alto custo econômico, tanto em países desenvolvidos, quanto naqueles em desenvolvimento, devido aos gastos com tratamento médico e a uma baixa produtividade dos pacientes em estado depressivo.²

São diversos os sinais e sintomas que caracterizam os transtornos depressivos. Dentre eles podem ser citados: sentimentos de culpa e redução da auto-estima, distúrbios do sono e apetite, fraqueza e dificuldade de concentração, ansiedade, diminuição do interesse e prazer em atividades que antes eram prazerosas (sinal clínico conhecido como ***anedonia***), além de pensamento suicida.^{3,4} O conhecimento deste distúrbio vem despertando interesse não somente dos profissionais da área da saúde, mas, também, da população em geral e dos gestores públicos visando diferenciá-lo dos chamados *sintomas depressivos* ou *humor depressivo*. Estes últimos termos correspondem às características intrínsecas das emoções humanas normais que, frente à influência de um agente estressante severo, podem causar uma variação normal do humor ou podem gerar uma resposta adequada capaz de dirimir este agente. Diferentemente é observado no paciente depressivo, pois este se torna incapaz de responder adequadamente ao estímulo estressante.²

Pacientes depressivos apresentam uma maior predisposição ao desenvolvimento de outras doenças, em relação à população em geral, tais como doenças cardiovasculares (DCV), diabetes, síndrome do intestino irritável

e alguns tipos de câncer. Estas comorbidades ocorrem entre 10 a 40% e podem ser reveladas por meio de exames clínicos e laboratoriais.^{5,6} Alguns transtornos cardiovasculares, como doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, trombose, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva, apresentam correlação direta significativa com alterações no estado de humor.⁷

São apontadas múltiplas causas para a denominada “doença do século XXI”, tais como questões constitucionais ligadas a fatores genéticos e neuroquímicos que, quando somados a aspectos ambientais, sociais e psicológicos, como estresse, estilo de vida e acontecimentos vitais (crises e separações conjugais, morte na família, climatério, crise da meia-idade, entre outros), podem desencadear a doença. Dentre esses fatores, a exposição crônica ao estresse vem ganhando um destaque especial, pois estudos vêm demonstrando que muitos casos de depressão são precedidos por eventos estressantes.^{8,9}

Desde a descoberta da iproniazida, que foi o primeiro medicamento efetivo no tratamento da depressão, aproximadamente na década de 1950, uma extensa variedade de fármacos vem sendo desenvolvida, possibilitando, assim, o tratamento efetivo de muitos dos transtornos depressivos. As indústrias farmacêuticas vêm investindo de modo significativo nas pesquisas de medicamentos que apresentem resposta terapêutica mais rápida e menos efeitos adversos, fatores estes que colocam a farmacoterapia como a terapia de primeira escolha contra a depressão.¹⁰ No entanto, a taxa de recorrência dos episódios depressivos tratados com medicamentos, após o primeiro episódio de crise, pode chegar a 35% dentro dos primeiros 2 anos e a 60% após 12 anos. Além disso, alguns pacientes não conseguem se adequar à

terapia medicamentosa e, também, são refratários a certos medicamentosos.¹¹ Com isso, terapêuticas alternativas como a atividade física e/ou exercícios físicos vem ganhando destaque, pois foi observado que o exercício físico apresenta uma ação antidepressiva e ansiolítica em pacientes com depressão e em pessoas saudáveis.¹²

O presente estudo tem por objetivo avaliar, em ratos *Wistar* machos jovens submetidos a um modelo de depressão induzida por estresse crônico, os efeitos da prática de exercício físico moderado sobre o comportamento metabólico, verificado através de parâmetros como a evolução da massa corporal, a ingestão e a eficiência alimentar e a variação da temperatura corporal. Além disso, pela carência de dados sobre a importância da prática do exercício físico moderado na depressão induzida pelo estresse e suas comorbidades, o estudo visa contribuir com algumas respostas e, ao mesmo tempo, suscitar novas pesquisas sobre o emprego do exercício no tratamento de distúrbios do humor e na melhoria da qualidade de vida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

QUEIROZ, A.H.S.; ALVES, A.R.A. *Neurobiologia dos transtornos depressivos.*

2 REVISÃO DA LITERATURA

Neurobiologia dos transtornos depressivos

2.1 INTRODUÇÃO

A ação de estímulos externos é encarada de diversas formas pelo sistema nervoso central, onde o padrão de resposta às mudanças normais da afetividade devido a esses estímulos serve como uma importante função biológica de defesa. Estas respostas podem variar do estado de euforia para entusiasmo, prazer, surpresa, raiva, ansiedade, desapontamento, infelicidade, aflição e falta de esperança, podendo, em situações mais críticas, caracterizar o quadro clínico da depressão. Diferentemente da afetividade, que consiste em um estado emocional imediato e momentâneo de uma pessoa, o humor é caracterizado por uma manutenção do estado emocional por semanas, meses ou até anos.¹³ Além disso, segundo Widmaier et al.¹⁴ o termo humor se refere a uma generalizada e sustentada emoção interna que é capaz de afetar a percepção de uma pessoa sobre o mundo.

Em indivíduos saudáveis, o humor pode se apresentar de uma forma normal, elevada ou deprimida e, geralmente, as pessoas percebem que detêm certo grau de controle sobre ele. Todavia, quando o senso de controle é perdido diz-se que a pessoa está apresentando algum transtorno do humor, que incluem os transtornos depressivos e os bipolares. Juntamente com a esquizofrenia, os transtornos do humor constituem as principais doenças psiquiátricas que atingem a sociedade nos dias atuais.¹⁴

A depressão pode ocorrer independentemente de outra doença ou pode ser consequência de uma doença. Neste contexto, os transtornos da dor são exemplos comuns de doenças que podem levar ao quadro de depressão maior, com taxa de prevalência média de 52%.¹⁵ A comorbidade depressão e dor tem gerado um impacto negativo que atinge não somente o paciente, mas, também, as diversas esferas que compõem o governo, pois vem sendo observado que os custos com a saúde são significativamente altos, a produtividade é reduzida pela ausência no trabalho e a probabilidade da remissão dos sintomas depressivos é reduzida.^{15,16} Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, embora as estimativas de desenvolvimentos sócio-econômicos dos países não estejam disponíveis, os custos econômicos da depressão para os Estados Unidos anualmente são de aproximadamente 43 bilhões de dólares; em tratamento médico e em perda de produtividade.¹⁷

Os transtornos do humor são caracterizados por alterações da atividade neuronal em diversas regiões do cérebro. Particularmente, a depressão está associada com redução da atividade e metabolismo dos neurônios na parte anterior do sistema límbico e nas proximidades do córtex pré-frontal.¹⁴ Estudos de morfologia e morfometria demonstraram que a redução da atividade neuronal das diversas áreas cerebrais envolvidas nos episódios dos transtornos depressivos está diretamente relacionada com redução volumétrica nestas áreas. Nestes estudos foram observados, em pacientes com transtornos depressivos maiores, que no córtex pré-frontal ventrolateral (CPF), no córtex cingulado anterior (CCA), no hipocampo e na amígdala havia um decréscimo no volume da substância cinzenta, no número de células, nos marcadores celulares, no metabolismo da glicose e no fluxo sanguíneo cerebral.

Interessantemente, o volume hipocampal apresentou redução variando entre 8-19%.^{18,19}

2.2 FATORES QUE PODEM LEVAR AO DESENVOLVIMENTO A DEPRESSÃO

A complexidade dos mecanismos fisiopatológicos da depressão, assim como a melhor abordagem terapêutica a ser aplicada, além do impacto socioeconômico negativo gerado por esta doença estão relacionados à variedade de circunstâncias e aos múltiplos fatores da sua manifestação. Fatores biológicos (genéticos e bioquímicos), sociais (estressores) e psicológicos (experiência da vida) interagem para produzir um quadro de depressão.¹⁷ Segundo Mann et al.²⁰, os transtornos depressivos são altamente herdáveis, pois cerca de um terço do risco para o desenvolvimento destes estão relacionados com a predisposição genética, enquanto que os dois terços restantes são atribuídos ao ambiente.

2.2.1 Fatores genéticos

Durante as últimas décadas, houve um interesse maior na identificação dos fatores biológicos preditores da depressão no campo da genética, que pode ser justificada pelos relatos freqüentes sobre a transferência de genes relacionados a este distúrbio entre os familiares.²¹ Pesquisas realizadas na população em geral e entre as famílias de pessoas afetadas têm demonstrado que os pais, irmãos e filhos de pacientes severamente deprimidos têm um risco 10-15% para a depressão, contra 1-2% na população em geral. Filhos de pais

deprimidos apresentam risco mais elevado tornando susceptíveis até 50-75% das crianças cujos pais estão sofrendo de depressão.¹⁷

Estudos de biologia molecular, principalmente em roedores, demonstraram que o alelo curto (S) do gene promotor ligado ao transportador de serotonina (5-HT), o 5-HTTLPR (também conhecido como SLC6A4) reduz a atividade transcricional, causando uma redução da expressão deste transportador e conseqüente redução de recaptação de 5-HT da fenda sináptica. Portadores deste gene apresentam uma maior susceptibilidade para a depressão quando expostos a eventos estressantes da vida.^{22,23} Em estudo recente de meta-análise foi relatado que a interação efetiva gene-ambiente para o risco da depressão maior é insignificante, devido à utilização de amostras limitadas nos estudos.²⁴

Além do polimorfismo do transportador de 5-HT, foi observado também que os portadores do alelo curto podem apresentar maior reatividade da amígdala frente aos estímulos ambientais e diminuição da interação entre a amígdala e a região regulatória do cíngulo perigenual. Estes achados podem ser considerados prováveis marcadores biológicos da maior predisposição ao estresse nestes indivíduos.^{25,26} Outra publicação mostrou uma associação entre o alelo longo de 5-HTTLPR e a resistência emocional em estudantes universitários.²⁷ Vale à pena ressaltar que os fatores genéticos, no entanto, desempenham um papel em alguns, mas não em todos os pacientes, uma vez que a depressão ocorre também em indivíduos sem histórico familiar de depressão.

2.2.2 Fatores ambientais – Estresse

Cada vez mais vem sendo dada uma importância especial aos estudos dos fatores externos como principais responsáveis pelo início da depressão, particularmente as condições ambientais estressantes. O homem moderno, diariamente, é submetido a estímulos estressantes que, muitas vezes, passam despercebidos, mas que causam alterações comportamentais e fisiológicas agudas e/ou crônicas.²⁸ O estilo de vida da sociedade contemporânea, juntamente com outros fatores (fatores biológicos e psicológicos), tem gerado uma alta prevalência da depressão maior; em torno de 17% em estudos realizados com as populações européia²⁹ e norte americana.³⁰ Segundo Smith e Vale³¹, o estresse é comumente definido como um estado real e perceptível de ameaça à homeostase. A manutenção da homeostase, frente aos estímulos estressantes, requer a ativação de um conjunto de respostas que envolvem os sistemas endócrino, imune e nervoso, conhecidos conjuntamente como resposta ao estresse.

Tomados em conjunto, tanto no SNC, quanto nos tecidos periféricos, é sabido que os principais efetores responsáveis pela resposta ao estresse estão localizados nos núcleos paraventriculares do hipotálamo, no lobo anterior da glândula pituitária (hipofisária) e na glândula adrenal. Esta conexão é conhecida como eixo hipotálamo-pituitária-adrenais. Além deste eixo, outras estruturas anatômicas também desempenham um papel na regulação da resposta adaptativa ao estresse. Dentre elas, podem ser mencionados: os neurônios noradrenérgicos localizados no tronco cerebral, os circuitos adrenomedular simpáticos e o sistema parassimpático.^{31,32}

A percepção de um estímulo estressante, físico ou psicológico, ativa uma grande quantidade de circuitos neuronais no córtex pré-frontal e no sistema límbico, incluindo o hipotálamo, levando a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) que, uma vez ativado, trará como consequência a liberação generalizada de NA, a partir das fibras pós-ganglionares, e de adrenalina, a partir da medula adrenal. Adicionalmente, há a ativação dos neurônios do tipo parvocelular e magnocelular no hipotálamo, levando à secreção dos neuropeptídeo fator liberador de corticotropina e vasopressina, respectivamente, no sistema de vasos portais que, chegando à glândula pituitária (hipofisária), estimulará a síntese e liberação de corticotropina (ACTH). O ACTH, por sua vez, no córtex das adrenais estimulará a síntese e liberação de glicocorticóides, particularmente o cortisol (em humanos) e corticosterona (em roedores). Apesar destes hormônios serem de grande importância na adaptação às situações estressantes agudas, a exposição persistente pode desencadear quadros patológicos, não somente como a depressão maior, mas, também, como transtornos bipolares e doenças cardiovasculares (hipertensão e doença arterial coronariana).³³

2.3 OS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS ACOMETEM DIVERSAS REGIÕES DO SNC

Quando se estudam os transtornos do humor, como é o caso da doença depressiva, não se pode delegar a uma determinada região cerebral a responsabilidade por este transtorno, mas, sim, a uma complexa circuitaria que envolve diversas áreas e sub-áreas relacionadas com o estado emocional. Este estado emocional, por sua vez, é apresentado como um conjunto de ações e

efeitos de uma família de mediadores periféricos, autonômicos, endócrinos e motor esquelético.¹³

Diante das inúmeras áreas cerebrais afetadas é sabido que, de acordo com o tipo de depressão, determinadas regiões podem ser afetadas em uma intensidade maior do que outras. Além da intensidade, uma mesma região pode apresentar um padrão de excitabilidade neuronal diferente na dependência do tipo do transtorno depressivo. Por exemplo, na depressão maior é observada a redução da atividade neuronal na região do córtex pré-frontal, enquanto que na depressão bipolar é observado o oposto. Além do córtex pré-frontal, outras regiões cerebrais como a amígdala, o hipotálamo, o núcleo acumbens, *locus ceruleus*, hipófise e hipocampo mostram uma atividade neuronal alterada nos transtornos do humor.^{13,34}

2.3.1 Regiões cerebrais envolvidas com o estado emocional e sentimentos

O entusiasmo, o prazer, a tristeza, o medo, o aumento da frequência cardíaca, a ansiedade, a depressão, a raiva e a calma consistem em estados emocionais e sentimentos que o indivíduo apresenta, dependendo do estímulo interno e/ou externo ao qual foi submetido. Estes estados envolvem a participação de grupos neuronais da amígdala, do hipotálamo e do tronco cerebral, componentes do sistema límbico.^{13,35}

O termo límbico foi inicialmente descrito para designar uma região cerebral que servia como uma fronteira ao redor de outras estruturas basais do cérebro (Figura 1). No entanto, fisiologicamente sabe-se que o sistema límbico consiste num complexo circuito neuronal responsável pela regulação do comportamento emocional e condução dos sentimentos.³⁵

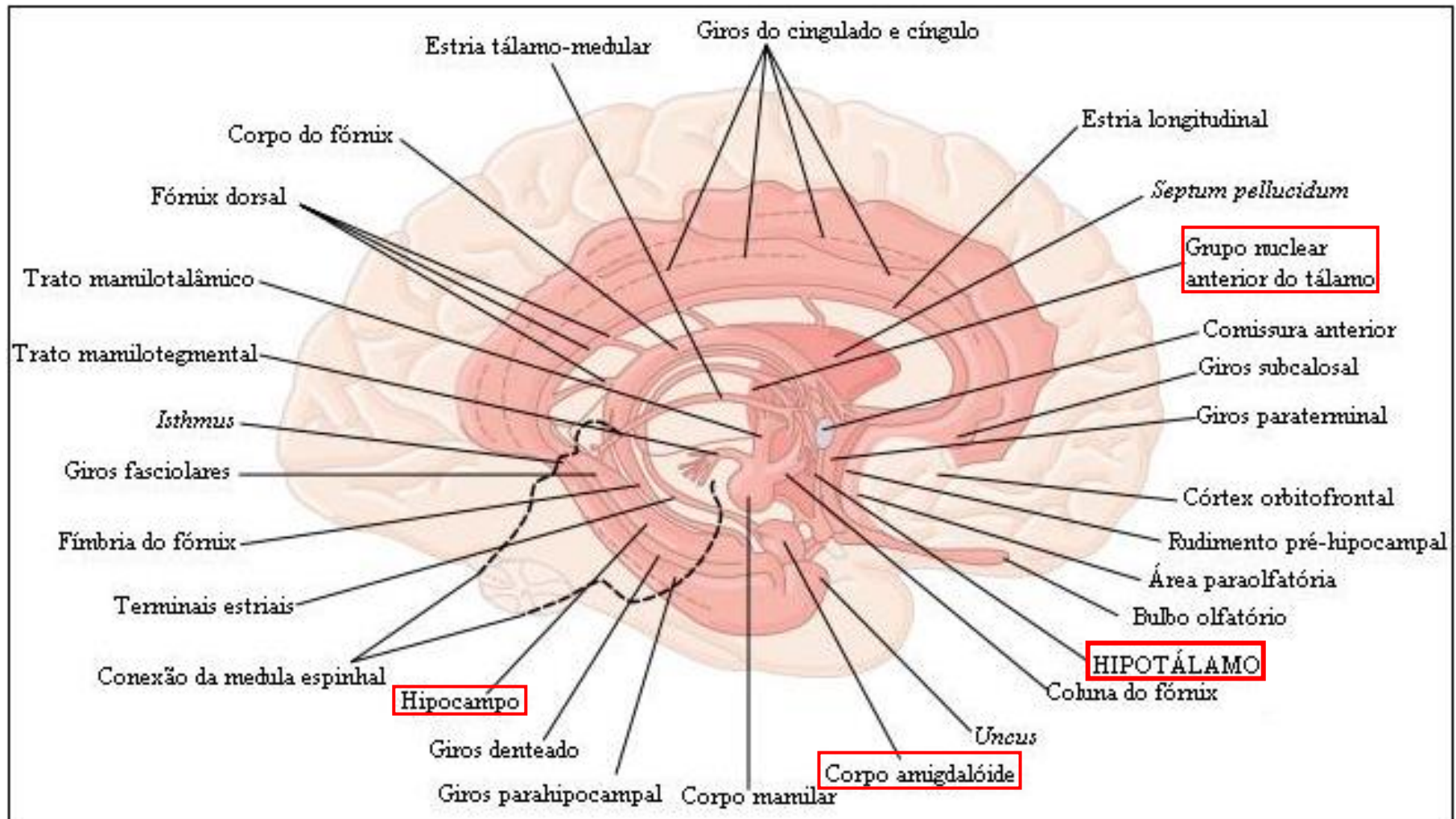


Figura 1. Estrutura anatômica do sistema límbico mostrada na coloração rosa escuro. As estruturas destacadas nos retângulos pretos correspondem às principais regiões relacionadas com o comportamento emocional. Fonte: adaptada de Guyton & Hall³⁵.

A experiência da emoção é em grande parte desencadeada pela amígdala. Segundo Robinson et al.³⁶, esta estrutura apresenta uma função primária na formação e no armazenamento da memória associada à eventos emotivos, tais como o medo e a ansiedade. Os primeiros estudos sobre o papel da amígdala no estado emocional mostraram que a área basolateral é capaz de receber sinais sensoriais e permitir a associação entre os estímulos conscientes (sentimento de medo, quando um indivíduo se depara com um leão a sua frente) e os inconscientes (taquicardia, que consiste na resposta autonômica e neuroendócrina ao medo). Esta função desempenhada pela amígdala basolateral regula a atividade de outra região da amígdala, denominada núcleo da amígdala. Este núcleo, por sua vez, está reciprocamente conectado por duas projeções eferentes principais: (1) as projeções dos terminais estriais que chegam ao hipotálamo, e (2) a sinalização amigdalo-fugal ventral, que alcança o tronco cerebral.^{37,38} Quando a estimulação no hipotálamo, pelos sinais provindos dos neurônios do núcleo amigdalador, ocorre na região lateral, observa-se ativação simpática e conseqüente taquicardia, palidez, dilatação da pupila e elevação da pressão sangüínea. No entanto, quando a estimulação, que tem origem nesta região da amígdala, incide no núcleo paraventricular hipotalâmico, trará como resposta uma maior liberação de ACTH e, conseqüentemente, uma maior liberação de corticosteroides.¹³

Apesar de ser uma pequena estrutura do cérebro, correspondendo a menos de 1% da massa cerebral, o hipotálamo consiste em um dos principais centros neurais responsáveis pelo controle da sinalização do sistema límbico, pois contém conexões eferentes e aferentes com todos os componentes deste sistema. Assim, é responsável pela regulação de muitas funções

comportamentais, vegetativas e endócrinas do corpo, como: temperatura corporal, sistemas cardiovascular e gastrointestinal, alimentação, água corporal, liberação de hormônios pela hipófise anterior e contratilidade uterina. O hipotálamo participa da contigüidade de estruturas que enviam sinais de saída em três direções: (1) para o troco encefálico, principalmente para as áreas reticular do mesencéfalo, ponte e medula e, destas áreas para os nervos periféricos do sistema nervoso autônomo; (2) para diversas áreas superiores do diencéfalo e cérebro, particularmente para o tálamo anterior e para a porção límbica do córtex cerebral; e (3) para o infundíbulo hipotalâmico, onde há a regulação da secreção de muitos hormônios das glândulas hipofisárias anterior e posterior. A estimulação de determinados núcleos hipotalâmicos pode ocasionar a excitação ou a inibição de inúmeras atividades (Tabela 1).

Tabela 1. Papel regulatório das sub-áreas do hipotálamo.

Núcleos hipotalâmicos	Ação regulatória sobre
Núcleo ventromedial Corpo mamilar	Saciedade e controle Reflexo alimentar
Núcleo periformical Núcleo dorsomedial	Fome, elevação da pressão Estimulação do TGI
Áreas hipotalâmicas anterior e pré-óptica posterior	Temperatura corporal
Zona periventricular e núcleo arqueado	Controle neuroendócrino
Área hipotalâmica lateral	Fome, sede e unidades emocionais

Fonte: Guyton & Hall.³⁵

As estruturas do sistema límbico, como dito anteriormente, desempenham um papel fundamental na natureza da afetividade dos estímulos sensoriais, onde o local e o grau da estimulação podem gerar sensações de prazer ou

anedonia, recompensa ou punição, satisfação ou vazio/incompletude. A partir destes estudos que demonstraram a importância do complexo circuito que envolve o sistema límbico na neurofisiologia da afetividade, estudos posteriores com animais comprovaram que o hipotálamo exerce uma função principal na regulação dos diversos centros comportamentais. Experimentos realizados para a localização dos centros de recompensa e de punição em macacos (Figura 2) provaram que a estimulação dos núcleos lateral e ventromedial do hipotálamo ativa o centro de recompensa.³⁹ Estes autores evidenciaram que cada vez que o animal puxava a alavanca um impulso elétrico estimulava as áreas cerebrais reguladoras da recompensa. Como resposta, o animal puxava a alavanca numa frequência de cem ou até mil vezes por hora.

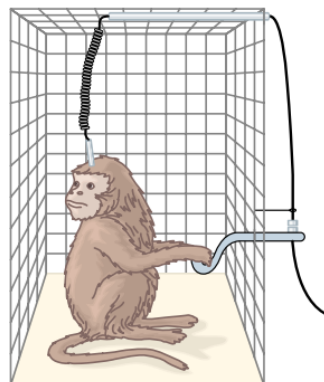


Figura 2. Técnica utilizada para localização dos centros de recompensa e de punição no cérebro de macacos. Fonte: Guyton & Hall.³⁵

2.4 HIPÓTESES DA DEPRESSÃO

2.4.1 Disfunção do sistema monoaminérgico

Uma das teorias mais antigas e que vem sendo estudada, pelo menos nas últimas quatro décadas, sobre a explicação da depressão consiste na

deficiência monoaminérgica. Os sistemas de neurotransmissão das monoaminas – serotoninérgica (5-HT), noradrenérgica (NA) e dopaminérgica (DA) – encontram-se amplamente distribuídos no SNC e estão envolvidos na regulação de diversos aspectos concernentes ao humor, cognição, locomoção, apetite, libido e agressão, entre outros. Os neurotransmissores (5-HT, NA e DA) sintetizados e liberados agem de forma excitatória e/ou inibitória neste sistema, pois cada um deles parece regular grupos de funções distintas, podendo a ação de um neurotransmissor sobrepujar a ação de outro.^{40,41}

2.4.1.1 Serotonina (5-HT)

Os núcleos da rafe, particularmente as regiões rostral e caudal, são os lugares onde ocorrem a produção de 5-HT no sistema nervoso central e, a partir destas regiões, diversas projeções serotoninérgicas são amplamente difundidas para todo o SNC, inclusive para as diversas regiões relacionadas com a fisiopatologia da depressão. Dentre as regiões que recebem projeções serotoninérgicas aferentes dos núcleos da rafe pode-se citar: o hipotálamo, o tálamo, o hipocampo, a amígdala, os núcleos da base, o córtex pré-frontal e o córtex cingulado (Figura 3).⁴²

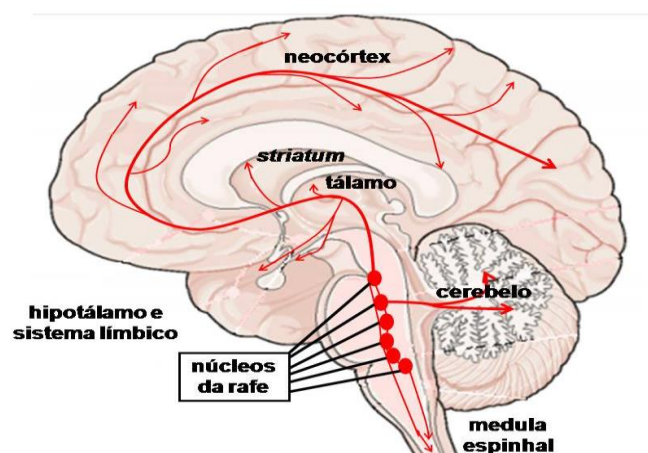


Figura 3. Os neurônios serotoninérgicos localizados no núcleo da rafe enviam projeções para quase todas as regiões do SNC e estão envolvidas em muitas funções, incluindo a regulação dos processos emotivos. (Fonte. FUCHS & FLÜGGER⁴²)

Os efeitos ocasionados pela 5-HT se dão pela ligação deste neurotransmissor aos receptores pré e pós-sinápticos⁴³ (Figura 4). Foram identificados, pelo menos, 13 subtipos de receptores serotoninérgicos; no entanto, apenas 3 famílias principais de receptores têm sido relacionadas com a depressão: 5-HT_{1a/b}, 5-HT_{2a/c} e 5-HT₃. Após a sua liberação pelo neurônio pré-sináptico, na fenda sináptica, a serotonina se liga aos receptores pós-sinápticos e/ou é recaptada no terminal pré-sináptico, através das proteínas transportadoras de serotonina (*SERT* – *serotonin transport*), podendo, após ser recaptada, ser estocada novamente em vesículas ou ser catabolizada pela enzima monoamina oxidase (MAO).^{40,41}

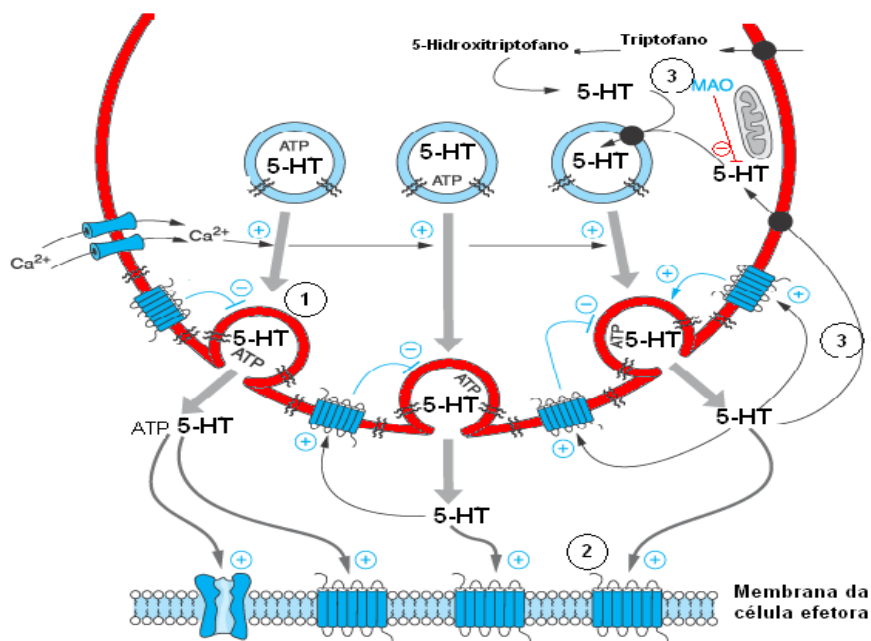


Figura 4. Neurotransmissão serotoninérgica: (1) Após a síntese, um potencial de ação é transmitido pela célula pré-sináptica em direção às suas extremidades, estimulando as vesículas que contêm a serotonina para se unirem à membrana celular e depositá-la na fenda sináptica; (2) Ligação da serotonina aos receptores no neurônio pós-sináptico; e (3) a 5-HT restante é recaptada pelo neurônio pré-sináptico e, parte dela, é degradada pela enzima MAO (**Fonte:** adaptada de SANDERS-BUSH & MAYER⁴³).

A disfunção do sistema serotoninérgico tem sido associada a muitas, se não todas, as formas de depressão de uma maneira bastante clara e

consistente. Asberg et al.⁴⁴, há 3 décadas, conseguiram demonstrar que pacientes com depressão, geralmente, apresentam redução dos metabólitos da serotonina – primariamente o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, *5-hydroxyindole acetic acid*) – no fluido cérebro-espinhal (FCE). Além disso, a depleção do precursor da 5-HT, o triptofano, pode levar a uma recaída desta doença em pacientes eutímicos com uma história de depressão responsiva aos fármacos inibidores da recaptção seletiva de serotonina (IRSS's). Outro fator da depressão ligado à neurotransmissão serotoninérgica consiste na redução da biodisponibilidade dos transportadores de serotonina em diversas regiões cerebrais dos pacientes com depressão maior⁴⁵, onde alterações no transportador de serotonina causam prejuízos na ligação neurotransmissor-receptor.⁴⁶

2.4.1.2 Noradrenalina (NA)

A noradrenalina é produzida primariamente nas células do *locus ceruleus* pontino. Assim como os neurônios serotoninérgicos, os axônios dos neurônios noradrenérgicos projetam-se para várias regiões corticais e subcorticais do cérebro, sendo que parte destas regiões está diretamente relacionada com a biologia dos transtornos do humor, particularmente a depressão (Figura 5). É largamente conhecido o importante papel desempenhado pelo sistema noradrenérgico na modulação da resposta ao estresse. No entanto, essa resposta só é possível devido o *locus ceruleus* ser uma região cerebral que recebe diversas projeções que trazem informações sobre a homeostase de outros sistemas neurotransmissores (por exemplo, 5-

HT, opióides, ácido γ -aminobutírico - GABA, fator liberador de corticotropina - CRF, DA e glutamato).

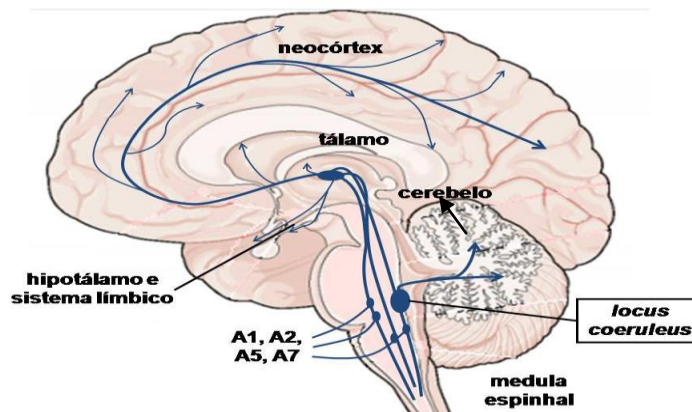


Figura 5. Os neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus* emitem projeções para: as regiões do sistema límbico e cortical, o tálamo, o cerebelo e a medula espinhal. Este sistema desempenha um importante papel na regulação do humor e da atenção (**Fonte:** adaptado de FUCHS & FLÜGGE⁴²).

A ação exercida pela noradrenalina se dá pela ligação desta aos receptores pré e pós-sinápticos do tipo α - e β -adrenérgicos (figura 6).⁴⁷ Semelhante ao que ocorre com a neurotransmissão da serotonina, a noradrenalina após ser sintetizada, tendo o aminoácido tirosina como precursor, no terminal pré-sináptico axonal, é estocada em vesículas que ao receber um estímulo capaz de gerar um potencial de ação na célula se movem até a membrana pré-sináptica do neurônio, ocorrendo fusão e exocitose da NA para a fenda sináptica. A partir deste ponto, ela pode seguir 3 caminhos: (1) se ligar aos receptores α e β nos terminais pós-sinápticos para exercer seu efeito; (2) ser metabolizada na fenda sináptica pela enzima COMT (catecol-O-metiltransferase); e (3) ser recaptada pelos receptores α_2 -adrenérgicos presentes no terminal pré-sináptico, sendo também degradada pela MAO (Figura 6).⁴⁸

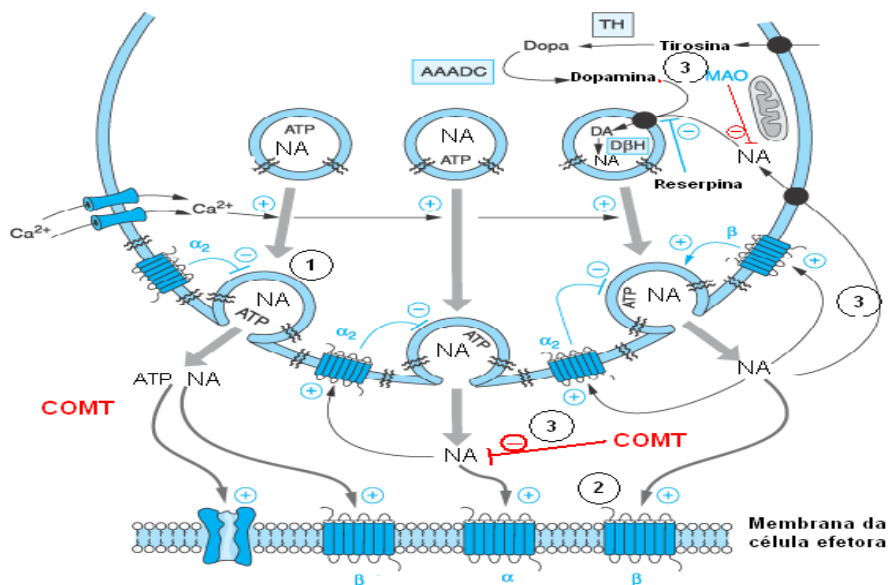


Figura 6. Neurotransmissão noradrenérgica: (1) Após a síntese, um potencial de ação é transmitido pela célula pré-sináptica em direção às suas extremidades, estimulando as vesículas transportadoras que contêm NA para se unir à membrana celular e liberar o neurotransmissor na fenda sináptica; (2) Ligação da NA aos receptores no neurônio pós-sináptico; e (3) Uma parte da noradrenalina que permanece na fenda sináptica é degradada pela enzima COMT (catecol-O-Metiltransferase), enquanto que a restante é recaptada pelo neurônio pré-sináptico e degradada pela enzima MAO (**Fonte:** adaptada de WESTFALL & WESTFALL⁴⁷).

Apesar de estar relativamente bem estabelecido o papel desempenhado pelo sistema noradrenérgico na patofisiologia da depressão, ele é menos claro do que o serotoninérgico. Pesquisas com fármacos depressores do armazenamento de noradrenalina nas vesículas, como a reserpina, vêm confirmando o papel deste neurotransmissor na depressão, pois a administração destes fármacos pode ocasionar o surgimento de sinais e sintomas depressivos.⁴⁹ Entretanto, outros estudos para avaliar a real participação da deficiência do sistema noradrenérgico como precursor da depressão são necessários, já que os fármacos não deprimem somente os estoques de NA, mas, também, de 5-HT e DA.

Assim como foi analisado no sistema serotoninérgico, os níveis dos metabólitos noradrenérgicos, inicialmente o 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol, no

FCE de pacientes com depressão foram estudados como uma forma indireta de quantificar a NA presente no SNC, porém, os resultados obtidos foram insatisfatórios.^{41,49} A função desempenhada pelo sistema noradrenérgico na depressão é ainda sustentada por dados referentes aos efeitos de medicamentos antidepressivos em humanos e em modelos experimentais. Com isso, os fármacos inibidores da recaptação seletiva de noradrenalina (IRSN's) – como a maprotilina, a desipramina e a reboxetina – têm se mostrado eficientes no tratamento da depressão, principalmente quando se deseja adotar uma estratégia terapêutica medicamentosa mais específica para a disfunção de um determinado neurotransmissor, pois os fármacos antidepressivos tricíclicos (p.ex. imipramina) inibem tanto a recaptação da NA, quanto da 5-HT.⁵⁰

2.4.1.3 Dopamina (DA)

Sabe-se da importância da dopamina como precursora da noradrenalina no SNC. No entanto, em determinadas regiões cerebrais, a síntese das catecolaminas ocorre até a etapa em que a DOPA (diidroxifenilalanina – *dihydroxy-phenylalanine*) é convertida em dopamina pela ação da enzima DOPA descarboxilase. Os neurônios dopaminérgicos estão localizados em várias regiões cerebrais, principalmente nos sistemas nigroestriatal e mesocortical. O sistema nigroestriatal se projeta a partir da substância negra ao estriado e está relacionado com o controle motor. Por sua vez, o sistema mesocortical surge principalmente na área tegmental ventral e suas projeções chegam ao núcleo acumbente e às áreas límbicas subcorticais (Figura 7). Os neurônios localizados no sistema mesocortical estão relacionados à regulação do comportamento de recompensa e do vício.^{42,48}

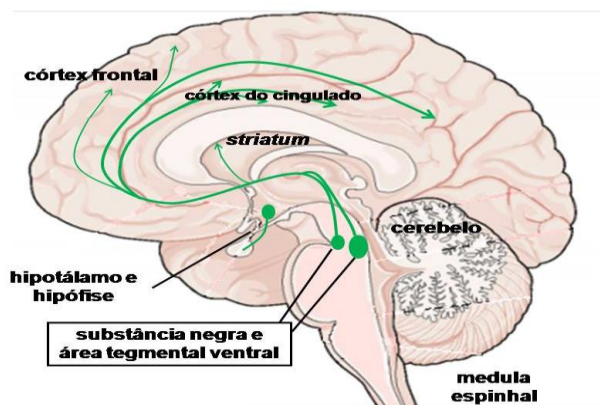


Figura 7. Os neurônios dopaminérgicos da substância negra e da área tegmental ventral se projetam para o estriado e para regiões do neocórtex. Eles são importantes na iniciação do movimento e nos processos emotivos (**Fonte:** adaptado de FUCHS & FLÜGGE⁴²).

A liberação da DA na fenda sináptica ocorre de forma semelhante ao observado na neurotransmissão da 5-HT e da NA. O efeito da dopamina é obtido quando ela se liga aos receptores dopaminérgicos. A DA é levada ao terminal pré-sináptico com a ajuda das vesículas transportadoras de dopamina. Assim como os outros neurotransmissores aminérgicos, a MAO é a enzima responsável pela inativação da DA.⁴⁷

Embora a DA seja precursora da NA, e tendo sido comprovada a participação desta última nos mecanismos dos transtornos depressivos, o papel da DA na depressão não tem representado uma importância bastante significativa como os demais neurotransmissores anteriormente citados. Contudo, a análise das concentrações dos seus metabólitos foi realizada com amostras do FCE (ácido homovanílico, principal metabólito da DA) e da urina (ácido 3,4-diidroxifenilacético), onde foi constatada redução destes metabólitos em pacientes depressivos.^{51,52}

2.4.2 Desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenais (HPA)

Denominado *eixo do estresse*, a via hipotálamo-pituitária-adrenais exerce um papel essencial na resposta do organismo frente às mudanças ambientais, onde alguns grupamentos neuronais localizados em regiões, principalmente do hipotálamo, sintetizam e liberam para a porção anterior da glândula hipófise (adenohipófise) peptídeos da família do fator liberador de corticotropina (CRF – *corticotropin-releasing factor*). Chegando à adenohipófise, o CRF estimulará a liberação da corticotropina ou hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) nos vasos porta-hipofisários, seguindo para a circulação sistêmica e alcançando as células do córtex das adrenais. Após a ligação do ACTH aos receptores das células do córtex das adrenais, haverá a síntese de corticoides.⁵³

Neurônios localizados na área pré-óptica hipotalâmica sintetizam neuropeptídeos como a vasopressina, o CRF, os peptídeos derivados do pró-opiomelanocortina e β -endorfinas, que regulam a atividade do eixo HPA. Dentre esses, o principal regulador é o CRF. No entanto, apesar da área pré-óptica ser responsável pela síntese dos neuropeptídeos reguladores do *eixo do estresse*, são os neurônios do tipo parvocelular do núcleo paraventricular os principais sintetizadores do CRF no hipotálamo de mamíferos.⁵⁴ Além desses neuromoduladores, há também a participação da noradrenalina proveniente das regiões A1/A2 do *locus ceruleus* e outros núcleos do SNC e SNA.²⁸ Pesquisadores reproduziram, através da estimulação central com injeções de CRF nos ventrículos cerebrais de animais, as respostas centrais e periféricas ao estresse, no início da década de 1980 (Tabela 2). Os principais efetores periféricos do eixo HPA são os glicocorticóides, regulados pelo próprio eixo HPA, e as catecolaminas noradrenalina e adrenalina, cuja liberação é regulada

pelo sistema nervoso simpático e adrenomedular. A estimulação do simpático devido a estímulos estressantes, além de causar um aumento das catecolaminas circulantes, também causa liberação de CRF, através das fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares. Este fato mostra a complexa interrelação, central e periférica, dos principais mediadores provindos do eixo HPA e do sistema adrenérgico na resposta ao estresse.^{55,56}

Tabela 2. Efeitos centrais e periféricos da resposta ao estresse.

Efeitos centrais	Efeitos periféricos
	Aumento do metabolismo (catabolismo, inibição do crescimento e reprodução)
Facilitação da excitabilidade, cognição, vigilância, atenção e agressão	Aumento da desintoxicação de produtos metabólicos e de substâncias estranhas
Inibição das funções vegetativas (reprodução, crescimento, alimentação)	Aumento da oxigenação
Ativação de mecanismos de <i>feedback</i>	Aumento do tônus cardiovascular e da respiração
	Nutrição do cérebro e dos músculos esqueléticos e cardíacos
	Ativação de mecanismos de <i>feedback</i>

Fonte. Adaptada de Chrousos.⁵⁶

Estudos realizados por De Kloet et al.⁵⁷ demonstraram a existência de mecanismos de *feedback* negativo que podem ser observados nos níveis do hipotálamo (evitando, assim, a hipersecreção de CRF após um estímulo estressante) e da adenohipófise (impedindo uma maior liberação de ACTH e, conseqüentemente, aumentando a liberação de corticóides), responsáveis pela manutenção dos níveis basais dos mediadores do estresse após uma estimulação (Figura 8A). Os mesmos autores descreveram que os receptores para mineralocorticóides (RM) apresentam uma afinidade maior para os

corticóides do que os receptores para glicocorticóides (RG). Por outro lado, os RG estão mais expressos no cérebro do que os receptores para RM. Com isso, pode-se sugerir que os RM mantêm a atividade basal do eixo HPA, enquanto que os RG são responsáveis por mediar o *feedback* negativo, frente ao aumento da concentração de glicocorticóides, durante a resposta a um estressor. A *figura 8B* ilustra uma deficiência nos mecanismos de regulação da liberação das substâncias produzidas no eixo HPA, fato observado em alguns casos de depressão maior.

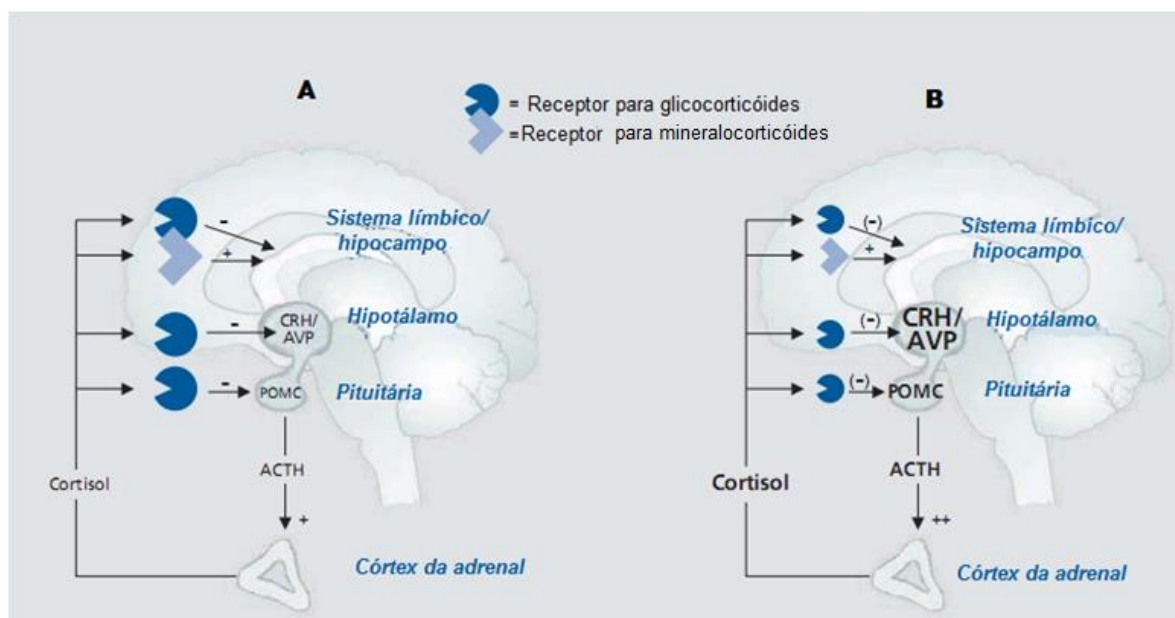


Figura 8. Modelo para a regulação normal (A) e prejudicada (B) do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenais (HPA); CRF, hormônio liberador de corticotropina; AVP, arginina-vasopressina; POMC, pró-opiomelanocortina; ACTH, hormônio adrenocorticotrópico (**Fonte.** Adaptado de ISING & HOLSBURG³³).

2.5 ESTRESSE MODERADO CRÔNICO DE CARÁTER IMPREVISÍVEL (unpredictable *CHRONIC MILD STRESS* – *uCMS*)

O papel desempenhado pelo estresse na predisposição ao surgimento de episódios de depressão maior tem levado os pesquisadores a desenvolver modelos de estresse em roedores para facilitar investigações das correlações

neurobiológicas dos transtornos do humor em humanos. Após mais de seis décadas de pesquisas, muitos dos aspectos referentes às respostas do organismo ao estresse têm sido identificadas e diversos parâmetros têm sido propostos como descritores das reações gerais e específicas ao estímulo estressante. Durante esses anos foi observado que o estresse é responsável pelas mudanças na percepção, comportamento, regulação da temperatura corporal, interações sociais, sono, cognição, secreções endócrinas, neurotransmissão, competência reprodutiva, defesa imune, funções cardiovascular e gastrointestinal, efeitos metabólicos e susceptibilidade ao impacto nocivo.⁵⁸

Alguns modelos para indução da depressão através de estímulos estressantes já foram bem elucidados e validados. Dentre estes modelos pode-se mencionar: modelos naturalistas de ameaça à sobrevivência (privações de comida, água e sono REM; restrição à livre locomoção e à exploração; exposição à estímulos ambientais estressantes, como exposição ao frio ou ao calor, além dos estresses auditivo, olfativo e visual; estímulos nociceptivos; exposição a situações que causem medo e ansiedade), modelos de conflito e rompimento social, modelos farmacológicos e modelos genéticos.^{58,59}

Um grande avanço nas pesquisas dos transtornos depressivos foi alcançado com o estabelecimento do modelo murino de estresse, induzindo alterações comportamentais típicas da depressão. O modelo surgiu do trabalho inicial de Katz⁶⁰ e foi aperfeiçoado por Willner et al.⁶¹, sendo denominado de estresse moderado crônico de caráter imprevisível (*unpredictable* Chronic Mild Stress – *u*CMS). O modelo também tratado como CMS apresenta um alto grau de eficiência, pois ocasiona mudanças comportamentais que podem ser

revertidas com drogas antidepressivas, além de induzir sinais característicos de pacientes depressivos, como a anedonia.^{34,72} Tem sido avaliado como o mais consistente modelo murino de depressão e possui a característica de ser realista quanto às vivências cotidianas de estímulos estressantes, às quais são submetidos os seres humanos.^{63,64} São ressaltados alguns critérios que validam o CMS, exemplificados a seguir: provoca anedonia, que é definida como a perda do interesse por qualquer experiência prazerosa⁶⁵, sendo este um dos principais sinais clínicos da depressão; induz distúrbios na atividade locomotora; modificações no padrão do sono; desinteresse sexual; redução da agressividade e alteração no controle simpático da função cardíaca.^{66,67,68}

Diversos são os protocolos CMS adotados para estudos dos mecanismos envolvidos na depressão e de novas terapêuticas da depressão maior. As principais diferenças observadas entre os protocolos estão relacionadas com o tipo e a duração dos estímulos estressantes.^{69,70,71}

2.6 TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

A depressão maior é considerada um transtorno incapacitante que apresenta uma prevalência de 16% na população geral, com proporção de mulher:homem de aproximadamente 5:2.⁷² Devido aos prejuízos neurológicos, endócrinos e imunológicos causados por esta doença, é extremamente importante a escolha do tratamento adequado para os pacientes no estágio inicial, com o objetivo de prevenir os danos morfológicos e funcionais.

Existem diversos tratamentos e estratégias bastante eficientes no combate à depressão e o de principal escolha, principalmente pelos resultados obtidos, é o tratamento medicamentoso. No entanto, o critério adotado para a escolha

da estratégia medicamentosa mais adequada ainda permanece um pouco empírica, pois alguns antidepressivos apresentam similaridade na eficácia entre e dentro das classes. Com isso, estudos clínicos foram realizados e mostraram que alguns pacientes apresentavam melhoras significativas quando era adotada uma estratégia terapêutica composta de tratamento medicamentoso em conjunto com psicoterapia.⁷³ Assim, foram propostas, de forma esquemática, três fases distintas no tratamento da depressão, apesar de alguns aspectos, como a duração exata de cada fase e o tratamento em longo prazo, ainda continuarem em discussão até os dias de hoje (Tabela 3).

Tabela 3. Fases do tratamento da depressão.

Fase	Objetivos	Duração
Aguda	Remissão dos sintomas: - Redução de 50%—75% no nível basal de severidade; maior risco de recaída e resistência ao tratamento; risco sustentado de suicídios. - Remissão completa dos sintomas: remissão sustentada por um período de 4 semanas.	- 6—8 semanas com tratamento adequado com antidepressivos. - 12—16 semanas com psicoterapia.
Continuação	Remissão estável e prevenção do retorno dos sintomas da fase aguda	- Aproximadamente meses se não reaparecerem os sintomas agudos. - Caso eles reapareçam, esta fase é prolongada para 9—12 meses.
Manutenção	- Recuperação. - Prevenção de um novo episódio (recorrência).	- Pacientes com um único episódio: após um período estável de recuperação de 6 meses. - Pacientes com risco de recorrência alta: após 1 ano (podendo chegar de 3—5 anos); manutenção farmacológica para toda a vida em casos de pacientes com 3 ou mais episódios (estes últimos dados são questionáveis)

Fonte. Adaptado de Kupfer.⁷⁴

Com a finalidade de obter um bom prognóstico, parece ser essencial determinar alguns parâmetros que possam filtrar a escolha terapêutica a ser

adotada, considerando-se não apenas as características clínicas apresentadas pelo paciente, mas, também, o estado biológico, que é um dos principais determinantes da resposta antidepressiva. A escolha do tratamento adequado para cada paciente é fundamental para sua recuperação, pois o estudo de Isometsa et al.⁷⁵ demonstrou que metade das vítimas suicidas com depressão maior recebeu tratamento inadequado.

2.6.1 Tratamento medicamentoso

Quando é indicado o tratamento medicamentoso para pacientes com transtornos depressivos, necessita-se de uma avaliação rigorosa quanto ao melhor esquema para a condição médica particular de cada paciente, assim como as suas preferências devem ser levadas em conta. Tudo isto visa à redução do uso indiscriminado de medicamentos, com menores taxas de recaídas, levando, assim, a uma maior proporção de pacientes que obtêm a recuperação completa. Algumas evidências sugerem que pacientes depressivos severamente necessitam de terapia medicamentosa, enquanto que pacientes com o quadro de depressão maior não severa podem ser beneficiados com outras abordagens terapêuticas, tais como a terapia com luz, a terapia eletroconvulsiva e a estimulação magnética, entre outras conhecidas como “não-biológicas”.⁷⁶

Uma das perguntas mais importantes a ser respondidas não somente pela clínica, mas também pelos pesquisadores, é *como e quando os medicamentos antidepressivos deveriam ser prescritos?* Uma das etapas iniciais do tratamento consiste em explicar ao paciente a característica da doença que o

acomete e a natureza do tratamento que será proposto. Em casos de depressão maior moderada, a decisão de adotar uma terapia com antidepressivos é tomada dentro de algumas semanas visto que, em alguns casos, adota-se inicialmente uma estratégia terapêutica não medicamentosa. Devido à suposta equivalência terapêutica das diversas classes, a escolha dos medicamentos antidepressivos é baseada no tipo da sintomatologia (Tabela 4), na severidade dos sintomas, nos efeitos adversos (boca seca, sedação, disfunção sexual), na presença de comorbidade psiquiátrica e/ou desordem somática e na resposta positiva ou negativa prévia a um dado antidepressivo.²¹

Tabela 4. Indicação do antidepressivo de acordo com a sintomatologia apresentada pelo paciente.

Classe	Sintomatologia
<i>Inibidores da recaptção seletiva de serotonina (IRSS's)</i>	Irritabilidade, agressão e ansiedade
<i>Inibidores da recaptção seletiva de noradrenalina (IRSN's)</i>	Retardo psicomotor
<i>Inibidores da MAO (IMAO's)</i>	Fadiga, necessidade excessiva de dormir, aumento do apetite/ganho de peso e sensibilidade à rejeição – <i>sintomas característicos da depressão atípica</i>

Fonte. Aberg-Wistedt⁷⁷; Humble⁷⁸; Eriksson.⁷⁹

Os IRSS's, principalmente, são prescritos para pacientes com depressão maior de grau leve a moderado, enquanto que para os casos severos, sugere-se a adoção dos antidepressivos tricíclicos (ADT's) e a venlafaxina. Porém, há diversas discussões sobre a eficácia das classes dos medicamentos, ou seja, se os fármacos inibidores da recaptção seletiva são tão efetivos quanto os antidepressivos mais antigos (ADT's).⁸⁰ De acordo com a revisão realizada por Koenig e Thase⁸¹, as três novas classes de antidepressivos que são usualmente consideradas como terapêutica medicamentosa de primeira

escolha para os casos de transtornos depressivos consistem nos inibidores da recaptção seletiva de serotonina (IRSS's), nos inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS's) e na bupropiona, que é um inibidor da recaptção de dopamina e noradrenalina (IRDN) e único representante desta classe. Os mesmos autores relatam ainda que os antigos padrões da terapêutica dos transtornos depressivos, ADT's e IMAO's, são empregados no tratamento da depressão quando o paciente não apresenta melhoras no quadro da doença após várias tentativas com os novos antidepressivos. Vale ressaltar que, alguns fármacos com estruturas que os classificariam como ADT's, devido ao primeiro membro da classe apresentar estrutura química com três anéis, podem, também, ser classificados em termos de mecanismo de ação como inibidores da recaptção de noradrenalina, como é o caso da clomopramina (IRSN).

Os inibidores da recaptção seletiva de serotonina (IRSS's), como mencionado anteriormente, consistem na classe de medicamentos antidepressivos de primeira escolha para o tratamento da depressão maior, amplamente usado por todo o mundo industrializado.^{82,83} Apesar de alguns críticos relatarem a hipótese de que o sucesso inicial dos IRSS's frente aos ADT's foi devido ao alto poder de divulgação da indústria farmacêutica, quatro razões para desconsiderar essa hipótese foram responsáveis por colocar esta classe de medicamento como o tratamento de primeira escolha. *Primeira*, diferentemente dos ADT's, onde ocorre um ajustamento da dose inicial para níveis mais baixos da dose terapêutica, os IRSS's usualmente já são prescritos na dose terapêutica. *Segunda*, os IRSS's causam menos efeitos adversos

diariamente (boca seca, visão turva, constipação) e uma menor taxa de desgaste devido à intolerabilidade dos efeitos adversos do que os ADT's. *Terceira*, os IRSS's têm se mostrado tão efetivos quanto os ADT's no tratamento da depressão em pacientes não hospitalizados. *Quarta*, os IRSS's são mais seguros em overdoses, uma questão que tem enorme relevância para a saúde pública no tratamento de um transtorno que é a principal causa de suicídio mundial.⁸¹

Os medicamentos da classe dos IRSS's que estão disponíveis para o tratamento da depressão são: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram. Diferentemente dos medicamentos da classe dos ADT's, estes medicamentos agem seletivamente na inibição da recaptção neuronal da 5-HT, não apresentando fortes efeitos sobre os receptores colinérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos.⁸⁴ Os principais efeitos adversos que interferem na terapêutica com IRSS's estão relacionados com o sistema gastrointestinal (náusea e diarreia) e com o SNC (dor de cabeça, tremor, insônia, diminuição da libido e dificuldade em ter orgasmo).⁸⁵

Os *inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS's)* por agir na sinalização de ambos os neurotransmissores, NA e 5-HT, foi pensado, inicialmente, em ser a classe de medicamentos antidepressivos com potencial para atividade antidepressiva mais ampla do que os IRSS's. Os principais representantes desta classe são a venlafaxina, a duloxetina, o milnacipran e a desvenlafaxina (estes dois últimos não estão aprovados para o tratamento da depressão nos Estados Unidos e na Europa, respectivamente). A venlafaxina é o medicamento desta classe com o maior número de estudos referentes ao seu

forte efeito terapêutico nos casos de transtornos depressivos maiores. Um estudo de meta-análise realizado por Thase et al.⁸⁶ relatou uma vantagem de 10% da venlafaxina em relação aos IRSS's na taxa de remissão da depressão maior, fortalecendo ainda mais a hipótese de poder antidepressivo mais amplo desta classe de medicamento, por ser capaz de atingir no mecanismo de ação de dois neurotransmissores (NA e 5-HT).

Apesar de apresentar menos efeitos adversos do que os ADT's, a venlafaxina tende a causar mais efeitos adversos do que os IRSS's, possivelmente devido à atividade noradrenérgica, caracterizando o aparecimento de sinais de boca seca, constipação e pulso mais acelerado. O principal efeito adverso clinicamente observado com o uso da venlafaxina está relacionado com o aumento da pressão sanguínea. Com isso, o acompanhamento de pacientes com depressão maior que faz uso da venlafaxina deve ser realizado com muito cuidado, particularmente em pacientes idosos do sexo masculino, por apresentarem uma maior predisposição ao desenvolvimento da hipertensão.⁸⁷

A bupropiona consiste no primeiro antidepressivo moderno que foi aprovado para uso nos Estados Unidos. Além disso, este medicamento se encontra em segundo lugar no *ranking* de antidepressivos com maior longevidade clínica, ficando atrás apenas da fluoxetina.⁸⁸ Como o único representante da classe do *inibidor da recaptção de dopamina e noradrenalina (IRDN)*, a bupropiona apresenta também uma outra particularidade, a de ser o único medicamento moderno que não oferece efeitos diretos na neurotransmissão da serotonina.⁸⁹ Uma característica

favorável ao uso da bupropiona está relacionada aos efeitos adversos sexuais, pois como este medicamento não age diretamente na neurotransmissão serotoninérgica, sugere-se uma possível ausência das alterações sexuais observadas nos medicamentos das classes IRSS's e IRNS's.⁸⁷ Geralmente, a bupropiona é adotada como terapêutica em associação com um IRSS's para obter uma potencialização dos efeitos antidepressivos ou para reduzir os efeitos adversos sexuais.

2.6.2 Psicoterapia

Diversos relatos de estudos, principalmente da literatura inglesa, mostraram a eficiência de várias formas da psicoterapia no tratamento da depressão maior (Tabela 5).

Tabela 5. Psicoterapias adotadas no tratamento da depressão.

Psicoterapia	Autores
Terapia cognitiva	Beck <i>et al.</i> ^{91,92}
Psicoterapia interpessoal	Klerman e Weissman ⁹³
Sistema de análise comportamental-cognitiva da psicoterapia	McCullough ⁹⁴
Terapia de solução de problema	Mynors-Wallis <i>et al.</i> ⁹⁵
Psicoterapia interpessoal-dinâmica (também conhecido como modelo de conversação de Hobson)	Desenvolvida por Hobson ⁹⁶

Fonte. Frank *et al.*⁷³

Em alguns casos de depressão, foi observada que a adoção somente da psicoterapia demonstrou ótimos resultados na remissão da doença, quando comparada às condições controladas por placebo. Entretanto, as taxas referentes à relação concentração-resposta ao tratamento, tanto da farmacoterapia antidepressiva quanto da psicoterapia sozinhas, raramente

excedem aos valores de 50-60%.⁷³ Em pacientes depressivos com quadro severo ou recorrente, a opção da monoterapia pode ser considerada inadequada, dado que as alterações neurobiológicas podem ser capazes de gerar uma desregulação tão severa que pode não ser respondida com a escolha de uma terapêutica única.^{97,98}

2.6.3 Ação terapêutica do exercício físico

Segundo Platão (há aproximadamente 400 anos antes de Cristo), para um homem ter sucesso na vida os deuses teriam que abençoá-lo com duas características essenciais, a educação e a atividade física. Não separadamente, pois, em conjunto, seriam a base para um corpo e mente são que possibilitaria a quem as possuíssem obter a perfeição. Muitos estudos demonstraram os efeitos terapêuticos exercidos pela atividade física, assim como os prejuízos que o indivíduo possa vir a ter com a ausência desta. Dentre estes prejuízos, está o aumento de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares coronarianas, diabetes, alguns tipos de câncer, obesidade e hipertensão.⁹⁹ Além desses já citados, o sedentarismo também está associado com o desenvolvimento de transtornos mentais, onde algumas pesquisas clínicas e de caráter epidemiológico mostraram uma relação inversamente proporcional entre a prática regular da atividade física e o surgimento de sintomas de depressão e ansiedade.^{100,101,102,103}

Justifica-se, então, o grande incentivo na prática do exercício físico na profilaxia de diversas doenças, inclusive nos transtornos mentais, tendo em vista a comprovação do poder terapêutico em pacientes depressivos. Estudos recentes controlados sugerem que o exercício físico pode apresentar

efetividade clínica nos casos de depressão maior.¹⁰⁴ Entretanto, em outros estudos, apesar da adoção do exercício como tratamento da depressão ter sido positiva, observou-se uma variedade de falhas metodológicas, tornando-os de difícil replicabilidade. Com isso, surgiu um desânimo a respeito da implantação do exercício na rotina clínica para o tratamento da depressão¹⁰⁵, fato que pode ser verificado pela enorme quantidade de prescrição de medicamentos antidepressivos realizada mundialmente.

Uma das variáveis que foram identificadas como principal moderadora dos efeitos do exercício na depressão maior foi a duração do programa de exercício, onde Craft e Landers¹⁰⁶ demonstraram que um programa de pelo menos 9 semanas está relacionado com larga redução dos sintomas da depressão. Neste mesmo estudo, foi observado que as características dos pacientes - idade, gênero e severidade da depressão – foram moderadores não significantes dos efeitos do exercício e que o exercício regular apresentou efeitos benéficos comparados aos padrões da terapêutica depressiva (farmacoterapia e psicoterapia). Uma possível relação dose-resposta do exercício no tratamento da depressão maior foi estudada e uma dose recomendada à população norte-americana em geral (correspondente a 17,5 Kcal/Kg/semana) foi efetiva no tratamento da depressão maior leve a moderada, com um programa de 3-5 sessões semanais.^{107,108}

Apesar de muitos estudos adotarem programas de exercício de caminhada ou corrida mais lenta, foi observado que exercícios anaeróbios também exercem efeitos satisfatórios na redução dos sintomas da depressão em pacientes depressivos idosos, assim como exercícios de resistência, representados pela corrida e levantamento de peso, reduziram os sintomas da

depressão logo após o término da fase de tratamento ativo e após 1 ano.^{109,110} Blumenthal et al.¹¹¹ demonstraram que o exercício treinado em grupo por 16 semanas é tão efetivo quanto o tratamento com o antidepressivo sertralina, em pacientes idosos com depressão maior. Além disso, foi constatado que a taxa de recaída após 10 meses de término do tratamento foi significativamente menor no grupo do exercício (8%), quando comparado com o grupo que foi submetido à monoterapia com sertralina (38%), ou com o grupo submetido às duas estratégias terapêuticas (31%).

3 ARTIGO DE RESULTADOS

QUEIROZ, A.H.S.; SILVA-JUNIOR, C.A.; OLIVEIRA, B.F.V.; MESQUITA, T.S.; ARAÚJO, S.S.; ALVES, A.R.A. *Comportamento Metabólico de Ratos Treinados e Induzidos à Depressão por Estresse Crônico.*

RESUMO

Para analisar o comportamento metabólico de ratos treinados e submetidos à depressão, ratos machos *Wistar* jovens foram divididos em 4 grupos: controle sedentário (CS, n=7) e controle treinado (CT, n=6), não submetidos à estímulos estressantes, estressado sedentário (CMS-S, n=9) e estressado treinado (CMS-T, n=8), submetidos à estímulos estressantes de intensidade moderada de caráter imprevisível (*uCMS* – *unpredictable* Chronic Mild Stress) por 8 semanas. Os grupos CT e CMS-T foram submetidos a um programa de natação, 3 sessões/semana, por um período máximo de 60 minutos/sessão, com carga máxima de até 2% do peso corporal. Os parâmetros avaliados foram: avaliação da anedonia pelo teste de consumo da solução de sacarose; peso corporal, eficiência e ingestão alimentar; limiar anaeróbico pelo teste de lactato mínimo e temperatura corporal. Os dados foram analisados utilizando-se o programa GraphPad Prisma 5.0, aplicando-se ANOVA bifatorial, e os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média e considerados significantes quando $p < 0,05$. Nos animais do grupo CMS-S observou-se uma redução significativa do consumo da solução de sacarose na segunda semana de experimento, enquanto que o exercício físico aeróbio preveniu o surgimento da anedonia nos animais do grupo CMS-T. Ao final do estudo, não foi observada alteração na evolução do ganho de peso dos animais entre grupos. Interessantemente, a eficiência alimentar dos animais estressados foi maior ao final do estudo. Detectou-se uma maior variação da temperatura corporal dos animais treinados. O treinamento físico aeróbio preveniu, nos animais estressados, o quadro de anedonia, um dos principais sinais clínicos da depressão. Além disso, os animais treinados apresentaram uma maior variação da temperatura corporal. Não houve interferência da depressão na evolução do peso corporal dos animais submetidos aos estímulos estressantes, no entanto, foi observada uma maior busca pelo alimento.

Palavras-chave: Depressão. *uCMS*. Exercício aeróbio. Comportamento metabólico

ABSTRACT

To analyze the metabolic behavior of rats trained and subject to depression, young male *Wistar* rats were divided into 4 groups: control sedentary (CS, n = 7), trained control (TC, n = 6) not subjected to stressful stimuli, stressed sedentary (CMS-S, n = 9) and trained under stress (CMS-T, n = 8), submitted to stressful stimuli of moderate intensity, unpredictability (*uCMS* - Chronic Mild Stress unpredictable) for 8 weeks. Groups CT and CMS-T were subjected to a swimming program, 3 sessions/week for a maximum period of 60 minutes per session, with a maximum load of up to 2% of body weight. The parameters were: the assessment of anhedonia by the test consumption of sucrose solution, body weight, food intake and efficiency, anaerobic threshold by the lactate minimum test and body temperature. Data were analyzed using the GraphPad Prism 5.0, applying *two-way* ANOVA, and results were expressed as mean \pm standard deviation and considered significant when $p < 0.05$. Animals in the group CMS-S there was a significant reduction in consumption of sucrose solution in the second week of the experiment, while aerobic exercise prevented the emergence of anhedonia in group CMS-T. At study end, there was no change in the evolution of animal weight gain between groups. Interestingly, the feed efficiency of stressed animals was higher at the end of the study. Detected a greater variation of body temperature of trained animals. The aerobic exercise prevented in stressed animals, the framework of anhedonia, a major clinical signs of depression. In addition, trained animals showed a greater variation in body temperature. There was no effect of depression on the evolution of body weight of animals subjected to stressful stimuli, however, there was a greater search for food.

Key words: Depression. *uCMS*. Aerobic exercise. Metabolic behavior

3.1 INTRODUÇÃO

O rápido crescimento demográfico, em conjunto com a aglomeração populacional submetida à exigente demanda econômico-social ao longo das últimas décadas, está associado a uma alta prevalência de doenças crônico-degenerativas, como a síndrome metabólica, o diabetes e as doenças cardíacas coronarianas. Porém, vale ressaltar aquelas que comprometem o funcionamento do sistema nervoso central, como os transtornos mentais psiquiátricos, particularmente a depressão.

Segundo as estimativas da Organização Mundial de Saúde, para o ano de 2020, as doenças cardíacas coronarianas e a depressão serão as duas maiores causas tanto de mortalidade, como de incapacidade da população em geral. Segundo Davidson *et al.*¹, nos EUA, a depressão atinge cerca de 9,5% dos adultos por ano e sua incidência é estimada em aproximadamente 17% da população mundial. No Brasil, estima-se que cerca de 17 milhões de pessoas tenham o distúrbio². Segundo Lima³, em seu estudo de revisão, a alta incidência da depressão a coloca como um dos mais importantes problemas de saúde pública.

A depressão, segundo o Código Internacional de Doenças (CID-10)⁴, consiste em uma desordem mental comum capaz de causar importantes impactos no comportamento do paciente, podendo se manifestar em graus de intensidade leve, moderada ou grave. Nos episódios típicos de cada um dos três graus, o paciente pode vir a apresentar algum ou vários dos seguintes sintomas: melancolia, sentimento de culpa, anedonia, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração e fadiga, mesmo após esforço

mínimo. Alguns estudos mostram que a depressão tende a seguir um curso crônico e intermitente ao longo da vida do paciente^{5,6}.

O estímulo estressor é resultado da interação entre o indivíduo e as demandas do meio externo, desencadeando distúrbios na regulação dos sistemas neuroendócrino, metabólico, comportamental e imunológico⁷. Várias estruturas do sistema nervoso central (SNC) estão envolvidas na resposta ao estresse, tais como o sistema límbico cortical e sub-cortical, além dos componentes neuroendócrinos de controle do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)^{7,8,9}.

O estresse pode, ainda, ser classificado como agudo ou crônico, ambos geram exacerbada atividade do sistema nervoso simpático, secreção das catecolaminas¹⁰ e distúrbio do eixo HPA. Este, regulado pelo núcleo paraventricular do hipotálamo, provê o aumento da secreção de glicocorticóides, cortisol (em humanos) e corticosterona (em roedores), mediado pela atividade do hormônio liberador da corticotropina (CRH)^{11,12}. A hiperatividade do eixo HPA e os elevados níveis hormonais de adrenocorticotropina (ACTH) e corticosterona são considerados os principais indicadores de estresse^{13,14}.

O CRH tem sido relacionado à modulação de diferentes tipos de comportamento, incluindo a função motora, a ingestão de alimentos, a reprodução e a ansiedade^{10,15}. Contudo, a disfunção na regulação da alça do CRH estaria relacionada a uma variedade de distúrbios psiquiátricos, tais como: ansiedade, depressão e distúrbios alimentares^{16,17}.

Os exercícios físicos são entendidos como uma forma controlada e previsível de estresse muito utilizados para melhorar o condicionamento,

restaurar alguma perda de capacidade funcional, ou aumentar o desempenho físico. Porém, as adaptações são decorrentes de ajustes mecânicos e metabólicos que se estabelecem em resposta à cronicidade dos estímulos, ou seja, ao treinamento¹⁸.

Na esteira dos benefícios à homeostase orgânica associados ao exercício, vários autores têm levantado a hipótese do uso deste como mais um procedimento terapêutico para a depressão e demais transtornos mentais^{19,20}. Goodwin²¹, em estudo populacional com amostra de 8098 adultos (15 a 54 anos), evidenciou que a prática regular de atividade física estava significativamente associada com uma provável redução de risco de distúrbio de depressão maior.

O objetivo do presente estudo foi analisar o comportamento metabólico de ratos treinados e submetidos à depressão. Concomitantemente, avaliar a anedonia, como indicador da depressão, acompanhar a evolução da massa corporal, avaliar a ingestão e a eficiência alimentar, analisar a variação na temperatura corporal e determinar a intensidade do treinamento aeróbio.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Amostra

Foram utilizados ratos machos (n= 30), da linhagem *Wistar (Rattus norvegicus albinus)*, com 6-8 semanas, pesando entre 200-250g. Os animais, provenientes do Biotério Central da UFAL, foram mantidos em gaiolas coletivas (quatro ratos por gaiola), à temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$ e fotoperíodo claro (início 7:00h)/escuro (início 19:00h) de 12/12 horas, e com livre acesso à água e ao

alimento (ração padrão-Purina®), exceto quando submetidos ao protocolo de estresse crônico. Os experimentos com os animais foram realizados segundo a legislação em vigor, cumprindo as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) de acordo com as resoluções brasileiras específicas sob a Bioética em Experimentos com Animais (Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979 e Decreto nº 24.645 de 10 de julho de 1934) e mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (CEP-UFAL), com o Parecer nº 009622/2009-91.

3.2.2 Grupos experimentais

Após dois testes de preferência ao consumo da solução de sacarose (2%) os animais foram randomicamente separados em quatro grupos, a saber:

- *Grupo Controle Sedentário (CS)*: constituído por ratos (n= 7) sem exposição à estímulos estressantes, não participantes do treinamento físico.

- *Grupo Controle Treinado (CT)*: constituído por ratos (n= 6) sem exposição à estímulos estressantes. Após adaptados à natação, foram submetidos ao teste de lactato mínimo e ao treinamento físico.

- *Grupo Estressado Sedentário (CMS-S)*: constituído por ratos (n= 9) que foram submetidos ao protocolo de estresse crônico moderado, não participantes do treinamento físico.

- *Grupo Estressado Treinado (CMS-T)*: constituído por ratos (n= 8) que foram submetidos ao protocolo de estresse crônico moderado. Após adaptados à natação, foram submetidos ao teste de lactato mínimo e ao treinamento físico.

3.2.3 Protocolo de Estresse Crônico Moderado (Chronic Mild Stress – uCMS)

A indução da depressão foi executada por estímulos estressantes, de duração média, aplicados como descrito e validado por Willner *et al.*²², por 8 semanas. Os animais dos grupos CMS-S e CMS-T foram submetidos a 2 ou 3 estímulos estressantes (ver Tabela 1), no período de 24 horas; cada estímulo fora repetido 2 vezes por semana, evitando uma adaptação do rato.

Tabela 1. Tipos de estressores e duração dos estímulos em horas/24horas do protocolo de estresse crônico moderado de caráter imprevisível (*unpredictable* Chronic Mild Stress - uCMS)

Estímulo aplicado	Duração (horas/24horas)
Inclinação da gaiola	14
Serragem molhada	12
Iluminação estroboscópica de intensidade baixa	12
Objeto estranho	06
Ruído (estação de rádio mal sintonizada)	04
Desodorizador ambiental	04
Iluminação contínua (no ciclo escuro)	12
Alojamento em pares e em grupo	12
Privação de água e comida	12

No desenvolvimento do protocolo utilizou-se um aparato para que a gaiola ficasse inclinada, formando um ângulo de 45° com a superfície plana, restringindo, assim, a movimentação dos animais. Para o estímulo da serragem molhada, foi colocada aproximadamente 200 mL de água na gaiola. A exposição à iluminação estroboscópica (PS-704 Type R, DealExtreme) foi realizada submetendo o animal a uma distância de aproximadamente 60 cm de altura do equipamento, disparando numa frequência de 120 *flashes*/min. Foram colocados 3 tipos de objetos estranhos nas gaiolas dos animais: bolas de gude, anéis de alumínio e cilindros (4 cm de comprimento) de polipropileno,

aleatoriamente, e, por vez, apenas 2 objetos/animal. Como estímulo estressante sonoro, os animais foram expostos ao ruído de uma estação de rádio mal sintonizada (95 dB). Para a iluminação contínua, foi utilizada uma lâmpada fluorescente (20W) no período noturno. O estímulo luminoso, contínuo e o estroboscópico foram adotados para alterar o fotoperíodo.

3.2.4 Teste de preferência à sacarose

Quarenta e oito horas antes do início do experimento, e após um período de privação de água e comida por 20 horas, todos os animais foram submetidos a um teste de consumo de uma solução de sacarose a 2% e de água. No teste, os animais foram alojados individualmente numa gaiola e um volume conhecido de solução de sacarose e de água foi colocado em diferentes bebedouros. Após 1 hora, o volume residual foi aferido para o cálculo do volume ingerido de cada bebedouro. Para o cálculo do consumo foi aplicada a fórmula:

% Consumo de sacarose = $(VIS / [VIS + VIA]) \times 100$, onde:
VIS = volume ingerido de solução de sacarose (g); VIA= volume ingerido de água (g)

Finalizado o teste, foram selecionados os animais que apresentaram preferência à solução de sacarose de, pelo menos, 70%. Após análise do ponto de corte, os animais foram alocados em diferentes grupos de tratamento, de forma aleatória. O mesmo teste foi realizado semanalmente visando o acompanhamento da anedonia até a 4ª semana.

3.2.5 Treinamento físico aeróbio

Os animais que compõem o grupo CMS-T iniciaram o treinamento físico em natação, após um período de adaptação ao meio líquido, durante 60 minutos em contato com água rasa à temperatura constante ($32 \pm 2^{\circ}\text{C}$), nas duas semanas anteriores ao início do treinamento físico e da aplicação de estímulos estressores. Neste período, objetivou-se reduzir o estresse dos animais frente ao exercício físico na água²³. Em seguida, os ratos foram submetidos a um programa de treinamento aeróbio, descrito por Chies *et al.*²⁴, que constitui de sessões de natação, 3 dias por semana, durante 8 semanas, totalizando 24 sessões. As sessões individuais de natação ocorreram num tanque retangular de vidro, medindo 30 cm (largura) x 60 cm (comprimento) x 50 cm (profundidade), contendo água mantida na temperatura constante de $32 \pm 2^{\circ}\text{C}$, realizadas sempre no período vespertino. Os animais nadaram sustentando uma sobrecarga metálica fixada na cauda com liga látex por um período de até 60 minutos. O ajuste de sobrecarga metálica foi executado semanalmente para até 2% de seu peso corporal, garantindo-se, assim, o treinamento em intensidade moderada. O mesmo protocolo foi adotado para o grupo CT, sem a aplicação dos estressores.

3.2.6 Teste de lactato mínimo

Para a determinação do limiar anaeróbio individual em modelo animal em exercício de natação, utilizou-se o teste de lactato mínimo²⁵. Os animais foram inicialmente colocados no tanque cheio de água, suportando uma sobrecarga equivalente a 50% do peso corporal, e exercitaram-se, anaerobiamente (saltos), durante 6 minutos (30 segundos de exercício

interrompidos por 30 segundos de repouso), para induzir a elevação do lactato sanguíneo. Após 9 minutos de repouso, os animais iniciaram exercícios de natação com intensidades progressivamente maiores (4,5, 5,0, 5,5, 6,0 e 6,5% do peso corporal). Cada estágio do protocolo progressivo foi composto por cinco minutos de duração, com intervalo de 30 segundos para determinação da lactatemia, onde alíquotas sanguíneas (25µL) foram coletadas, através de um pequeno corte na extremidade distal da cauda e imediatamente analisadas por fotolorimetria, através de lactímetro portátil (Accutrend Lactate - Roche®), nos seguintes momentos: antes do início do teste (repouso), após 8 minutos da primeira indução (exercício anaeróbio à 50%) e a cada troca de carga durante o exercício progressivo. A relação obtida entre a carga correspondente à menor concentração de lactato indicou o limiar anaeróbio individual.

3.2.7 Massa corporal e eficiência alimentar

Foram aferidos a massa corporal e a ração consumida pelos animais de todos os grupos por 3 dias consecutivos para determinação da eficiência alimentar. Para o monitoramento da massa corporal, foi utilizada uma balança digital (LS2000, Ohaus), enquanto que para a aferição da ração consumida foi utilizada balança analítica (FA2104N, Bioprecisa), sempre entre as 8 e 12 horas.

A eficiência alimentar, segundo De Luca et al.²⁶, consiste na qualidade global da dieta e sua repercussão no crescimento dos animais. Foi calculada, para o período experimental, por intermédio da seguinte fórmula:

Eficiência Alimentar = ganho de peso (g) / ingestão total de ração (g) x 100

Estas aferições foram obtidas no início dos procedimentos de cada grupo experimental. Naqueles que realizaram a natação, a aferição precedeu a sessão inicial de treinamento físico. Portanto, o acompanhamento do parâmetro de eficiência alimentar foi verificado em dois instantes, inicial e ao final, o qual correspondeu aos 3 dias antes do sacrifício, enquanto que a massa corporal foi monitorada semanalmente.

3.2.8 Temperatura corporal retal

A temperatura corporal do animal foi mensurada semanalmente utilizando um termômetro digital (Termomed, Incoterm) que, após lubrificado com vaselina líquida, foi introduzido no intróito retal do animal. Estas aferições foram obtidas antes e após todos os procedimentos de cada grupo experimental, sempre às 17 horas. Naqueles que treinaram, a aferição precedeu as sessões de natação.

3.2.9 Tratamento estatístico

Os resultados foram expressos como média e erro padrão da média ($\bar{x} \pm$ EPM). Para o tratamento estatístico dos resultados foi realizada análise de variância (ANOVA) bifatorial. Quando os dados apresentaram significância estatística utilizou-se o pós-teste de *Bonferroni*. Os dados foram analisados utilizando-se o programa GraphPad Prisma versão 5.0. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

3.3 RESULTADOS

Com o objetivo de distribuir os animais em grupos, assim como para o acompanhamento da anedonia, foi realizado o teste de preferência à sacarose. Como apresentado na tabela 2, na segunda semana de experimento a ingestão da solução de sacarose a 2% dos ratos do grupo estressado sedentário (CMS-S) foi menor ($p=0,0057$), em relação aos dados basais, enquanto que nos ratos estressados e treinados (CMS-T) não foram observadas diferenças na ingestão da solução de sacarose ($p>0,05$), durante o período experimental. Os dados apresentados também mostram que não foram observadas diferenças significativas entre os demais grupos.

Tabela 2. Avaliação da preferência à solução de sacarose a 2% dos ratos nos grupos experimentais durante as quatro primeiras semanas de estudo.

Grupos	CS ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	CT ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	CMS-S ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	CMS-T ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)
Basal	81,80 \pm 2,91	80,14 \pm 3,80	87,23 \pm 3,56	81,14 \pm 2,16
1ª Semana	85,84 \pm 2,57	72,61 \pm 5,89	80,99 \pm 2,25	82,95 \pm 3,86
2ª Semana	74,62 \pm 4,81	84,63 \pm 1,98	62,45 \pm 2,91**	87,27 \pm 1,45
3ª Semana	78,15 \pm 3,70	73,71 \pm 6,02	69,97 \pm 9,06	83,50 \pm 1,69
4ª Semana	79,97 \pm 3,17	76,43 \pm 3,33	87,32 \pm 3,29	80,73 \pm 3,73

**Diferença estatística intra-grupo ($p<0,01$) em relação ao início dos experimentos. CS: grupo controle sedentário; CT: grupo controle treinado; CMS-S: grupo estressado sedentário; CMS-T: grupo estressado treinado.

O gráfico 1 mostra os valores do limiar anaeróbio (Lan) definidos a partir da curva lactato sanguíneo (mmol/L) vs carga de trabalho (% massa corporal), no teste do lactato mínimo em natação nos ratos dos grupos CT e CMS-T. O Lan individual dos animais CT foi obtido na carga de 5,5%, com concentração de lactato em $7,0 \pm 2,5$ mmol/L, não apresentando diferenças estatisticamente significantes quando comparados aos animais CMS-T, que também foram

identificados na carga de 5,5% da massa corporal, e concentrações de lactato em $7,1 \pm 1,6$ mmol/L.

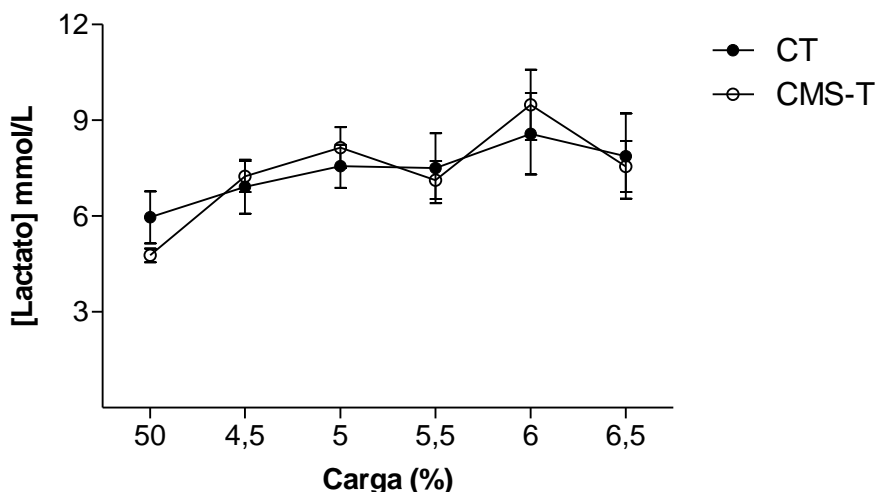


Gráfico 1. Determinação da curva lactato sanguíneo vs carga de trabalho. CT: grupo controle treinado; CMS-T: grupo estressado treinado.

Na tabela 3 estão apresentados os dados referentes à massa corporal, à eficiência alimentar e à ingestão energética inicial e ao final dos experimentos. Conforme observado, não foi constatada diferença estatística na evolução da massa corporal entre os ratos dos grupos no final do período experimental. Por sua vez, a análise da eficiência alimentar demonstrou aumento significativo para os grupos CMS-S ($p < 0,01$) e CMS-T ($p < 0,05$), quando comparados os valores iniciais e finais. Entretanto, nestes grupos não foi observada alteração na ingestão alimentar. Quanto ao grupo CT, verificou-se diferença significativa na ingestão alimentar ($p < 0,01$), porém, com relação à eficiência alimentar não houve variação estatisticamente significativa. O comportamento do grupo CS nestes parâmetros não demonstrou alterações significativas.

Tabela 3. Massa corporal, eficiência alimentar e ingestão energética dos ratos dos grupos experimentais no início e ao final do estudo.

Variáveis	Grupos experimentais			
	CS ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	CT ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	CMS-S ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	CMS-T ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)
Massa Corporal				
Inicial (g)	237,0 ± 14,5	235,6 ± 13,3	242,3 ± 14,6	235,3 ± 12,7
Final (g)	281,4 ± 8,9	292,2 ± 11,4	290,7 ± 12,5	274,7 ± 9,0
Eficiência Alimentar				
Inicial (%)	7,24 ± 1,09	8,93 ± 2,14	4,61 ± 1,94	2,42 ± 4,01
Final (%)	9,58 ± 1,26	8,74 ± 1,13	14,38 ± 2,08**	14,09 ± 2,41*
Ingestão Calórica				
Inicial (Kcal)	196,50 ± 11,76	180,30 ± 2,89	172,80 ± 12,80	162,20 ± 9,76
Final (Kcal)	150,80 ± 3,12	146,20 ± 4,81**	166,70 ± 6,78	176,10 ± 7,47

Diferença estatística $p < 0,05^{(*)}$ e $p < 0,01^{(**)}$ em relação ao início dos experimentos. CS: grupo controle sedentário; CT: grupo controle treinado; CMS-S: grupo estressado sedentário; CMS-T: grupo estressado treinado.

No gráfico 2 observa-se uma elevação significativa da temperatura corporal do grupo CMS-T, quando comparado ao CMS-S e CS ($p < 0,05$). Não houve diferença estatística entre os grupos CS e CMS-S. O treinamento físico aplicado aos ratos CT provocou redução significativa ($p < 0,01$) da temperatura corporal, em relação aos animais dos demais grupos.

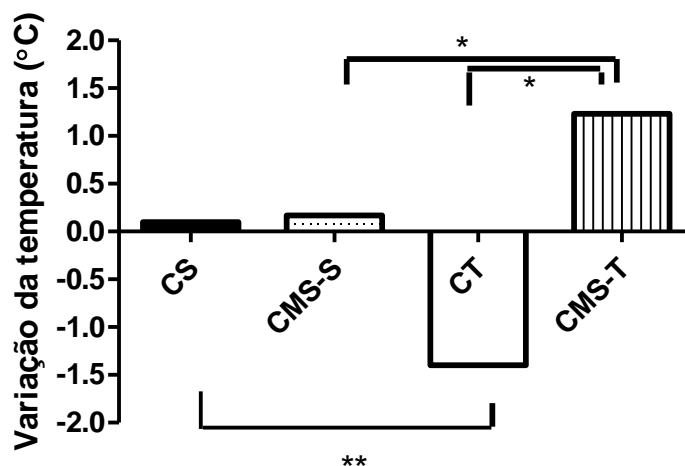


Gráfico 2. Efeito do treinamento físico e do estresse crônico sobre a temperatura corporal em ratos com depressão.

Diferença estatística $p < 0,05^{(*)}$ e $p < 0,01^{(**)}$ em relação ao início dos experimentos. CS: grupo controle sedentário; CT: grupo controle treinado; CMS-S: grupo estressado sedentário; CMS-T: grupo estressado treinado.

3.4 DISCUSSÃO

Com o objetivo de investigar o comportamento metabólico de ratos treinados e induzidos à depressão por estresse crônico, verificaram-se alterações significativas na anedonia, na eficiência alimentar e no comportamento da temperatura corporal, resultados que evidenciam tanto os efeitos do estresse crônico imprevisível, quanto os do treinamento físico aeróbio sobre os animais.

A literatura pesquisada estabelece uma relação inversa entre atividade física e os sintomas depressivos²¹. Porém, ainda são escassos trabalhos tendo como modelo o exercício aeróbio e as suas repercussões sobre o humor e a ansiedade, combinados ou não com outras intervenções terapêuticas. Têm sido demonstrados importantes efeitos do exercício físico sobre os transtornos do humor, destacando-se o biológico, que segundo Rot et al.²⁰ pode estar associado à produção de endorfina, responsável pela sensação de euforia.

No presente estudo, observou-se uma redução significativa do consumo da solução de sacarose nos ratos do grupo estressado e sedentário (CMS-S) na segunda semana de experimento, quando comparado ao momento inicial. Este comportamento é corroborado pelos estudos de Yu et al.²⁷, os quais verificaram esta redução, mesmo após a 4ª semana de exposição ao estresse (uCMS), e de Gronli et al.²⁸, que também aplicaram durante 5 semanas. Quando analisaram a anedonia em ratos *Sprague-Dawley*, Grippo et al.²⁹ evidenciaram seu ponto crítico de baixa ingestão de solução de sacarose na 4ª semana. Estes mesmos autores ainda verificaram um menor consumo relativo de solução de sacarose ao longo do estudo nos animais estressados. Slattery et al.³⁰ ressaltaram que a preferência do animal à solução de sacarose tem força suficiente para representar uma possível ativação do sistema de recompensa cerebral, diante do humor depressivo instalado. A variabilidade da eficácia do teste de preferência à sacarose em diferentes linhagens já foi relatada por Willner³¹ (1997), sendo destacada a diferença entre animais *Wistar* e *Sprague-Dawley*, em soluções de 1,5 à 2% e 1%, respectivamente. Interessantemente, os dados obtidos indicam que o treinamento físico aeróbio de intensidade moderada previne o surgimento da anedonia nos ratos estressados. Considerando que este parâmetro é um indicativo de depressão em animais, os resultados estão de acordo com Ströhle³², que relaciona o efeito ansiolítico e antidepressivo do exercício físico, assim como Zheng et al.³³, que constataram em ratos *Sprague-Dawley* o mesmo efeito, a partir da 4ª semana.

Atualmente existe uma vasta literatura que relaciona o exercício físico como um tratamento não farmacológico para a depressão e transtornos de ansiedade. No entanto, Lawlor & Hopker³⁴ apontam que esses estudos sofreram uma série de falhas

metodológicas, que podem ter atenuado e modificado respostas advindas desta terapêutica. Seguindo as orientações propostas, alguns pesquisadores direcionaram seus esforços em controlar essas variáveis, seja pela frequência cardíaca³⁵ ou pelo consumo máximo de oxigênio³⁶, monitorando variáveis fisiológicas nas sessões de exercício³². Como parâmetro de controle para determinar a intensidade do exercício foi adotado o teste de lactato mínimo, assegurando a realização do mesmo em intensidades sub-limiais (2% da massa corporal), ou seja, abaixo do valor determinado de 5,5% da massa corporal nos grupos CT e CMS-T.

De acordo com o Gráfico 1, que apresenta os resultados referentes ao teste para identificação do limiar anaeróbio (Lan) durante o exercício de natação, o Lan foi detectado nos seguintes valores: CT: 5,5% da massa corporal; $7,0 \pm 2,5$ mmol/L e CMS-T: 5,5% da massa corporal; $7,1 \pm 1,6$ mmol/L. Corroborando esses resultados, Contarteze et al.³⁷ atribuíram o Lan na intensidade de 5,5% da massa corporal e concentração de $5,2 \pm 0,3$ mmol/L do lactato sanguíneo, verificando-se, ainda, aumento progressivo da concentração de lactato sanguíneo, em animais exercitados com sobrecarga de 6,0% da massa corporal. Os autores ainda ressaltam que a intensidade e a concentração sanguínea de lactato podem variar de acordo com o tipo de exercício empregado e ergômetro utilizado.

O apetite é considerado como uma resposta aos controles hormonais. Sendo assim, é atraente atribuir ao sistema neuroendócrino uma explicação para a síndrome de distúrbios alimentares³⁸. O Grupo de Estudo em Anorexia Nervosa³⁹ reporta que a disfunção primária do hipotálamo altera o “set point” do apetite. O grupo atribui que a lesão estrutural e funcional hipotalâmica advem de uma elevada combinação do CRH e do sistema arginina-vasopressina, que desempenham papel fundamental no controle do consumo de alimento. Nenhum dos grupos apresentou alteração na evolução

do ganho de peso corporal. Esses resultados são convergentes com os de Gronli et al.²⁸, que também não evidenciaram diferenças no peso corporal em nenhuma das semanas da aplicação do CMS. Vale ressaltar que em valores absolutos os grupos CMS-T e CMS-S apresentaram maiores incrementos na massa corporal, situação concordante com as variações significativas ocorridas na eficiência alimentar nestes grupos. Segundo Torres & Nowson⁴⁰, o estresse provoca modificações importantes no padrão alimentar, tanto em humanos como em animais, podendo levar à super ou à subnutrição, as quais podem ser influenciadas pela severidade do estressor, exercendo influências no ganho ou perda de peso.

Segundo Tanno & Marcondes⁴¹, em eventos de estresse o organismo reconhece o estímulo como estressante, resultando em um aumento da capacidade orgânica em responder ao agente agressor, com hiperativação do SNS e do eixo HPA. A hiperativação destes sistemas acarretará em uma maior liberação de catecolaminas pelas adrenais, assim, aumenta-se o calor local exageradamente, pela vasodilatação arteriolar. No entanto, os mesmos autores relatam que com o estresse crônico há uma redução da função do sistema catecolaminérgico, como uma resposta do organismo à perturbação da homeostase provocada pelo estresse, o que provocaria uma redução na vasodilatação e do calor local. Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram que em animais treinados houve uma maior variação da temperatura enquanto que, diante da aplicação crônica de estímulos estressantes, o treinamento físico não foi capaz de manter a temperatura corporal. Vê-se significativo aumento da variação na temperatura corporal para valores mais elevados em ratos CMS-T, indicando que na presença de

estresse crônico, o treinamento físico com a natação causa desequilíbrio da homeostase térmica.

Vários estudos documentaram que o eixo HPA responde com hipo- ou hiperatividade dependendo do tipo, da duração e da intensidade do fator estressante⁴². Sabe-se que o exercício físico atua como estressor hipotalâmico; contudo, as alterações causadas favorecem adaptações neuroendócrinas benéficas mantendo ajustes metabólicos que garantem o fornecimento de energia e a preparação para reagir a condições adversas encontradas diariamente. Por outro lado, os transtornos parecem surgir quando o organismo perde a capacidade adaptativa diante da manutenção de estressores. Considerando que tanto os exercícios físicos quanto os estímulos estressores ambientais atuam em mecanismos neurais que convergem para o hipotálamo, as vias relacionadas ao eixo HPA serão ativadas. Contudo, parece haver uma necessidade de reconhecimento do estressor para que sejam moduladas as respostas homeostáticas adequadas.

3.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davidson J, Pizzagalli D , Nitschke JB , Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:545-574.
2. NTEP: Nexo Técnico Epidemiológico Previdenciário. 2010.
3. Lima, M. S. Epidemiologia e Impacto Social. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 1999;21(s.1):1-5.
4. Organização Mundial da Saúde [Internet]. DEPRESSÃO - Segundo a Classificação Internacional das Doenças (CID) 10ª revisão. 2003. [acesso 2010 dez 16]. Disponível em: http://www.clinicaverri.com.br/_conteudo/cid10.pdf.
5. Frank DJ & Kupfer E. Comorbidity in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;(418):57-60.

6. Berton O & Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:137-151.
7. Pacák, K. & Palkovits, M. Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders. *Endocr Rev.* 2001;22(4):502-48.
8. Tsigos, C.; Chrousos, G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychos. Res.* 2002;53:865-871.
9. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev. Physiol.* 2005;67:259-284.
10. Dunn AJ & Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Ver.* 1990;15:71-100.
11. Chrousos GP & Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMS.* 1992;267:1244-1252.
12. Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, Bunel DT, Szafarczyk A, Mocaër E, et al. Glucocorticoids, transmitters and stress. *Br J Psychiatry Suppl.* 1992;15:24-35.
13. Pacák K, Palkovits M, Kvetnanský R, Yadid G, Kopin IJ, Goldstein DS. Effects of various stressors on in vivo norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and on the pituitary-adrenocortical axis. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;771:115-130.
14. Martí O, Harbuz MS, Andrés R, Lightman SL, Armario A. Activation of the hypothalamic-pituitary axis in adrenalectomised rats: potentiation by chronic stress. *Brain Research.* 1999;821(1):1-7.
15. De Souza EB. Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 1995;20:789-819.
16. Holsboer F, Spengler D, Heuser I. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Prog. Brain Res.* 1992;93:385-417.
17. Steckler T. & Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol. Psychiatry.* 1999;46(11):1480-1508.

18. Astrand P & Rodahl K. Tratado de fisiologia do exercício. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1980. Unidade 12.
19. Fernandes HM, Vasconcelos-Raposo J, Pereira E, Ramalho J, Oliveira S. A influência da actividade física na saúde mental positiva de idosos. *Motricidade*. 2009;5(1):33-50.
20. Rot M, Collins KA, Fitterling HL. Physical Exercise and Depression. *Mt Sinai J Med*. 2009;76(2):204–214.
21. Goodwin R.D. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med*. 2003; 36: 698–703.
22. Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R. Reduction of sucrose preference by chronic mild unpredictable stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;93:358-364.
23. Gobatto CA, de Mello MA, Sibuya CY, de Azevedo JR, dos Santos LA, Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;130(1):21-27.
24. Chies AB, de Oliveira AM, Pereira FC, de Andrade CR, Corrêa FM. Phenylephrine-induced vasoconstriction of the rat superior mesenteric artery is decreased after repeated swimming. *J Smooth Muscle Res*. 2004;40(6):249-258.
25. Voltarelli FA, Gobatto CA, de Mello MA. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35: 1389-1394.
26. De Luca RR, Alexandre SR, Marques T, Souza NL, Merusse JLB, Neves SP. Manual para técnicos em bioterismo. 2ª ed. São Paulo: Winner Graph; 1996.
27. Yu J, Li XY, Cao XD, Wu GC. Sucrose Preference is Restored by Electro-Acupuncture Combined with Chlorimipramine in the Depression-Model Rat. *Acupunct Electrother Res*. 2006;31(3-4):223-232.
28. Grønli J, Murison R, Fiske E, Bjorvatn B, Sørensen E, Portas CM, Ursin R. Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiol Behav*. 2005 31;84(4):571-7.
29. Grippo AJ, Moffitt JA, Johnson AK. Cardiovascular alterations and autonomic imbalance in an experimental model of depression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282(5):R1333-41.
30. Slattery DA, Markou A, Cryan JF. Evaluation of reward processes in an animal model of depression. *Psychopharmacology* 2007;190:555–568.

31. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;134(4):319-29.
32. Ströhle, A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm*. 2009;116:777–784.
33. Zheng H, Liu Y, Li W, Yang B, Chen D, Wang X, et al. Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behav Brain Res*. 2006;168(1):47-55.
34. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;322:1–8.
35. 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):2349-2356.
36. Martinsen EW, Medhus A, Sandvik L.. Effects of aerobic exercise on depression: a controlled study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291:109.
37. Contarteze RVL, Machado FB, Gobatto CA, Mello MAR. Biomarcadores de estresse em ratos exercitados por natação em intensidades igual e superior à máxima fase estável de lactato. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(3):169-174.
38. Polivy J & Herman CP. Causes of Eating Disorders. *Annu. Rev. Psychol*. 2002;53:187–213.
39. Study Group Anorexia Nervosa. Anorexia nervosa: directions for future research. *Int. J. Eat. Disord*. 1995;17:235–241.
40. Torres S & Nowson C. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*. 2009;23(11):887-894.
41. Tanno AP & Marcondes FK. Estresse, ciclo reprodutivo e sensibilidade cardíaca às catecolaminas. *Rev. Bras. Cienc. Farm*. 2002;38(3):273-289.
42. Mello AAF, Mello MF, Carpenter LL, Price, LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev. bras. psiquiatr*. 2003;25(4):231-238.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção do exercício físico aeróbio para tratamento de portadores da depressão parece ser mais uma opção terapêutica uma vez que consegue prevenir alguns sinais e sintomas desta doença, além de ser uma abordagem terapêutica que estimula uma maior relação interpessoal ajudando, assim, na reintegração à sociedade. Ainda, os benefícios da prática de exercício físico refletem o aumento dos níveis da qualidade de vida das populações que sofrem da depressão e de outros transtornos do humor. Por outro lado, o aumento da carga do exercício físico não deve ser incentivado na prática de exercícios aeróbio e anaeróbio, mas sim o aumento temporal da execução do exercício. Assim como outras terapêuticas adotadas na depressão apresentam um programa sistematizado de tratamento visando um melhor prognóstico do paciente, com o exercício físico também não deve ser diferente, pois a administração de modo equivocado e sem embasamento científico pode prejudicar ainda mais o desempenho cognitivo e físico do paciente.

A análise do papel do exercício aeróbio da natação no tratamento da depressão, através do protocolo de indução da depressão através da aplicação crônica de estímulos estressantes de caráter imprevisível, realizada em ratos *Wistar*, por oito semanas, confirmou a potencialidade do exercício aeróbio como opção terapêutica a ser considerada no tratamento de pacientes depressivos. A ausência da anedonia consiste na característica mais marcante da ação do exercício contra a depressão. No que diz respeito às alterações metabólicas, a natação causou ajustamentos da temperatura corporal para

novos níveis fisiologicamente normais. Sobre a repercussão desse tratamento sobre o crescimento, mesmo havendo uma maior busca do alimento, na presente investigação, o estresse causou alterações metabólicas que impediram o aproveitamento adequado desse alimento sendo refletido no crescimento ponderal normal. Futuras pesquisas terão forte impacto na elucidação de mecanismos neurobiológicos do exercício físico aeróbio na depressão que possibilitarão uma maior disseminação desta terapêutica.

5 REFERÊNCIAS

1. LUCCA, G. et al. Effects of chronic mild stress on the oxidative parameters in the brain. **Neurochem. Int.**, v.54, n. 5-6, p. 358-362, 2009.
2. KHANDELWAL, S. et al. Conquering Depression: You can get out of the blues. **World Health Organization**, p. 1-48, 2001.
3. WONG, M. L.; LICINIO, J. Research and treatment approaches to depression. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 2, n. 5, p. 343–351, 2001.
4. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. **Organización Mundial de la Salud**, IX, 69-74, 2004.
5. MUSSELMAN, D. L.; EVANS, D. L.; NEMEROFF, C.B. The Relationship of Depression to Cardiovascular Disease: *Epidemiology, Biology, and Treatment*. **Arch. Gen. Psychiatry.**, v. 55, n.7, p. 580–592, 1998.
6. UZUN, S. et al. Depressive disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. **Psychiatr. Danub.**, v. 21, n. 3, p. 391-398, 2009.
7. GRIPPO, A. J.; MOFFITT, J. A.; JOHNSON, A. K. Cardiovascular alterations and autonomic imbalance in an experimental model of depression. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 282, n. 5, p. 1333-1341, 2002.
8. ORSETTI, M. et al. Gene regulation in the frontal cortex of rats exposed to the chronic mild stress paradigm, an animal model of human depression. **Eur. J. Neurosci.**, v. 27, n. 8, p.2156-2164, 2008.
9. SHIVELY, C. A.; MUSSELMAN, D. L.; WILLARD, S. L. Stress, depression and coronary artery disease: Modeling comorbidity in female primates. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 33, n. 2, p.133-144, 2009.
10. KOENIG, A. M.; THASE, M. E. First-line pharmacotherapies for depression – what is the best choice? **Pol. Arch. Med. Wewn.**, v. 119, n. 7-8, p.478-486, 2009.
11. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. **Organização Mundial da Saúde**, v. 4, p.19-28, 2009.
12. STRÖHLE, A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. **J. Neural. Transm.**, v. 116, n. 6, p.777-784, 2009.
13. IVERSEN, S.; KUPFERMANN, I.; KANDEL, E. R. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science**. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 2000. Unidade 50

14. WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T. Consciência, o cérebro e o comportamento. In: WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T. **Human Physiology: The mechanisms of body function**. 9ª ed.: McGraw-Hill, 2003. Unidade 8.
15. GAMEROFF, M. J.; OLFSON, M. Major depressive disorder, somatic pain, and health care costs in an urban primary care practice. **J. Clin. Psychiatry.**, v. 67, n. 8, p.1232-1239, 2006.
16. DEMYTTENAERE, K. et al. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. **J. Affect. Disord.**, v. 92, n. 2-3, p.185-193, 2006.
17. KHANDELRAL, S. et al. Conquering Depression: You can get out of the blues. **World Health Organization**. p. 1-48, 2001.
18. DREVETS, W. C.; GADDE, K.; KRISHMAN, K. R. R. Neuroimaging studies of depression. In: CHARNEY, D. S.; NESTLER, E. J.; BUNNEY, B. S. (eds). **The neurobiological foundation of mental illness**. 2ª ed. New York: Oxford University Press; 2004.
19. DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Struct. Funct.**, v. 213, p.93-118, 2008.
20. MANN, J. J. et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. **Arch. Gen. Psychiatry.**, v. 57, p.729-738, 2000.
21. DUVAL, F.; LEBOWITZ, B. D.; MSCHER, J. P. Treatments in depression. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v.8, n. 2, p.191-206, 2006.
22. HEILS, A. et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. **J. Neurochem.**, v. 66, n. 6, p.2621-2624, 1996.
23. FEDER, A.; NESTLER, E. J.; CHARNEY, D. S. Psychobiology and molecular genetics of resilience. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 10, n. 6, p.446-457, 2009.
24. MUNAFÒ, M. R. et al. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. **Biol. Psychiatry.**, v. 65, n. 3, p.211-219, 2009.
25. HARIRI, A. R. et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. **Arch. Gen. Psychiatry.**, v. 62, p.146–152, 2005.
26. PEZAWAS, L. et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. **Nat. Neurosci.**, v. 8, p.828–834, 2005.

27. STEIN, M. B.; CAMPBELL-SILLS, L.; GELERNTER, J. Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience. **Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.**, v. 150B, p. 900–906, 2009.
28. CHARMANDARI, E.; TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. Neuroendocrinology of stress. **Ann. Rev. Physiol.**, v. 67, p.259–284, 2005.
29. JACOBI, F. et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). **Psychol. Med.**, v. 34, n. 4, p.597-611, 2004.
30. KESSLER, R. C. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. **Arc. Gen. Psychiatry.**, v. 51, p.8-19, 1994.
31. SMITH, S. M.; VALE, W. W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 8, n. 4, p.383-395, 2006.
32. HABIB, K. E.; GOLD, P. W.; CHROUSOS, G. P. Neuroendocrinology of stress. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, v. 30, p.695-728, 2001.
33. ISING, M.; HOLSBOER, F. Genetics of stress response and stress-related disorders. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 8, n. 4, p.433-444, 2006.
34. BEKRIS, S. et al. Behavioural and neurochemical effects induced by chronic mild stress applied to two different rat strains. **Behav. Brain Res.**, v. 161, p.45–59, 2005.
35. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Mecanismos comportamental e motivacional do cérebro – o sistema límbico e o hipotálamo. In: Guyton AC & Hall JE. **Tratado de fisiologia médica**. 11ªed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. Unidade 11.
36. ROBINSON, M. J. et al. Depression and pain. **Front. Biosci.**, v. 14, p. 5031-5051, 2009.
37. DAVIS, M. The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 15, p.353-375, 1992.
38. BLAIR, R. J. R. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: functional contributions and dysfunction in psychopathy. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v. 363, p.2557-2565, 2008.
39. SANGHERA, M. K.; ROLLS, E. T.; ROPER-HALL, A. Visual responses of neurons in the dorsolateral amygdala of the alert monkey. **Exp. Neurol.**, v. 63, p.610-626, 1979.

40. SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **Am. J. Psychiatry.**, v. 122, p.509-522, 1965.
41. HOLTZHEIMER III, P. E.; NEMEROFF, C. B. Future prospects in depression research. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 8, n. 2, p.175-189, 2006.
42. FUCHS, E.; FLÜGGER, G. Cellular consequences of stress and depression. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 6, n. 2, p.171-183, 2004.
43. SANDERS-BUSH, E.; MAYER, S. E. In: BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11ed. New York: McGraw-Hill, 2006. Unidade 11.
44. ASBERG, M. et al. "Serotonin depression"- a biochemical subgroup within the affective disorders? **Science**, v. 191, p.478-480, 1976.
45. MALISON, R. T. et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. **Biol. Psychiatry.**, v. 44, p.1090-1098, 1998.
46. OWENS, M. J.; NEMEROFF, C. B. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. **Clin. Chem.**, v. 40, p.288-295, 1994.
47. WESTFALL, T. C.; WESTFALL, D.P. In: BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11ed. New York: McGraw-Hill, 2006. Unidade 6.
48. BARRETT, K. E. et al. Neurotransmitters & Neuromodulators. In: BARRETT, K. E. et al. **Ganong's Review of Medical Physiology**. 23^a ed. Estados Unidos: Lange, 2010. Unidade 7.
49. CHAREY, D. S. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. **J. Clin. Psychiatry.**, v. 59, n. 14, p.11-14, 1998.
50. HANSEN, R. A. et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. **Ann. Intern. Med.**, v. 143, p.415-426, 2005.
51. ROY, A. et al. Urinary monoamines and monoamine metabolites in subtypes of unipolar depressive disorder and normal controls. **Psychol. Med.**, v. 16, p.541-546, 1986.
52. REDDY, P. L. et al. CSF amine metabolites in depression. **Biol. Psychiatry.**, v. 31, p.112-118, 1992.
53. DENVER, R. J. Structural and functional evolution of vertebrate neuroendocrine stress systems. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1163, p.1-16, 2009.

54. VALE, W.; VAUGHAN, J.; PERRIN, M. Corticotropin-releasing factor (CRF) family of ligands and their receptors. **The Endocrinologist.**, v. 7(Suppl), S3–S9, 1997.
55. MCCORMICK, S. D.; BRADSHAW, D. Hormonal control of salt and water balance in vertebrates. **Gen. Comp. Endocrinol.**, v. 147, p.3–8, 2006.
56. CHROUSOS, G. P. Stress and disorders of the stress system. **Nat. Rev. Endocrinol.**, v. 5, p.374–381, 2009.
57. DE KLOET, E. R. et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. **Endocr. Rev.**, v. 19, n. 3, p.269–301, 1998.
58. PATCHEV, V. K.; PATCHEV, A. V. Experimental models of stress. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 8, p.417-432, 2006.
59. YANG, C. et al. Cytoskeletal alterations in rat hippocampus following chronic unpredictable mild stress and re-exposure to acute and chronic unpredictable mild stress. **Behav. Brain Res.**, v. 205, n. 2, p.518-524, 2009.
60. KATZ, R. J. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.16, n. 6, p.965-968, 1982.
61. WILLNER, P. et al. Reduction of sucrose preference by chronic mild unpredictable stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. **Psychopharmacology.**, v. 93, p.358–364, 1987.
62. TOTH, E. et al. Age-Dependent Effects of Chronic Stress on Brain Plasticity and Depressive Behavior. **J. Neurochem.**, v. 107, n. 2, p.522–352, 2008.
63. WILLNER, P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. **Psychopharmacology.**, v. 134, p.319–329, 1997.
64. WILLNER, P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. **Neuropsychobiology.**, v. 52, n. 2 ,p. 90-110, 2005.
65. GORWOOD, P. Neurobiological Mechanisms of anhedonia. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 10, p.291-299, 2008.
66. D'ÁQUILA, P. S.; BRAIN, P.; WILLNER, P. Effects of chronic mil stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. **Physiol. Behav.**, v. 56, p.861-867, 1994.
67. CHEETA, S. et al. Changes in sleep architecture following chronic mild stress. **Biol. Psychiatry.**, v. 41, p.419-427, 1997.

68. GRIPPO, A. J.; MOFFITT, J. A.; JOHNSON, A. K. Cardiovascular alterations and autonomic imbalance in an experimental model of depression. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 282, p. 1333-1341, 2002.
69. GAMARO, G. D. et al. Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures. **Neurochem. Int.**, v. 42, p.107–114, 2003.
70. DANG, H. et al. Antidepressant effects of ginseng total saponins in the forced swimming test and chronic mild stress models of depression. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.**, v. 33, n. 8, p.1417-1424, 2004.
71. HENNINGSEN, K. et al. Cognitive deficits in the rat chronic mild stress model for depression: Relation to anhedonic-like responses. **Behav. Brain Res.**, v. 198, p.136-141, 2009.
72. KESSLER, R. C. et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **JAMA**, v. 289, p.3095-3105, 2003.
73. FRANK, E.; NOVIK, D.; KUPFER, D. J. Antidepressants and psychotherapy: a clinical research review. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 7, p.263-272, 2005.
74. KUPFER, D. J. The pharmacological management of depression. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 7, p.191-205, 2005.
75. ISOMETSA, E.T. et al. Suicide in major depression. **Am. J. Psychiatry**, v. 151, p.530-536, 1994.
76. SCHULZ, P.; BERNEY, P. Clinician's predictors of patient response to psychotropic medication. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 6, p.105-111, 2004.
77. ABERG-WISTEDT, A. Comparison between zimelidine and desipramine in endogenous depression: a cross-over study. **Acta Psychiatr. Scand.**, v. 66, p.129-213, 1982.
78. HUMBLE, M. Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: a review of antidepressant efficacy. **Acta Psychiatr. Scand. Suppl.**, v. 402, p.28–36, 2000.
79. ERISSON, E. Antidepressant drugs: does it matter if they inhibit the reuptake of noradrenaline or serotonin? **Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplem.**, v. 402, p.12-17, 2000.
80. SPIGSET, O.; MARTENSSON, B. Fortnightly review: drug treatment of depression. **BMJ**, v. 318, p.1188-1191, 1999.

81. KOENING, A.M.; THASE, M.E. First-line pharmacotherapies for depression – what is the best choice? **Pol. Arch. Med. Wewn.**, v. 119, n. 7-8, p.478-485, 2009.
82. OLFSON, M. et al. National trends in the outpatient treatment of depression. **JAMA.**, v. 287, p.203-209, 2002.
83. BAUER, M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, v. 8, p.67-104, 2007.
84. GUTMAN, D. A.; OWENS, M. J. Serotonin and norepinephrine transporter binding profile of SSRIs. **Essent. Psychopharmacol.**, v. 7, p.35-41, 2006.
85. MIRANDA-SCIPPA, A. M.; OLIVEIRA, I. R. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6^a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Unidade 36.
86. THASE, M. E.; ENTSUAH, A. R.; RUDOLPH, R. L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. **Br. J. Psychiatry.**, v. 178, p.234-241, 2001.
87. THASE, M. E. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. **J. Clin. Psychiatry**, v. 59, p.502-508, 1998.
88. FAVA, M. et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. **Prim. Care Companion. J. Clin. Psychiatry.**, v. 7, p.106-113, 2005.
89. FOLEY, K. F.; DeSANTY, K. P.; KAST, R. E. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. **Expert. Rev. Neurother.**, v. 6, p.1249-1265, 2006.
90. THASE, M. E. et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. **J. Clin. Psychiatry.**, v. 66, p.974-981, 2005.
91. BECK, A. T. et al. *Cognitive Therapy of Depression*. New York, NY: Guilford Press; 1979.
92. BECK, A. T. Cognitive therapy: past, present, and future. In: MAHONEY, M. J, eds. **Cognitive and Constructive Psychotherapies: Theory, Research, and Practice**. New York, NY: Springer Publishing Co, 1995. 29-40.
93. KLERMAN, G. L. et al. **Interpersonal Psychotherapy of Depression**. New York, NY: Basic Books, 1984.

94. McCULLOUGH, J. P. Jr. Treatment for Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). **Clin. Psychol.**, v. 59, p.833-846, 2003.
95. MYNORS-WALLIS, L. et al. A randomised controlled trial and cost analysis of problem-solving treatment for emotional disorders given by community nurses in primary care. **Br. J. Psychiatry.** v. 170, p.113-119, 1997.
96. HOBSON, R. F. **Forms of Feeling: The Heart of Psychotherapy.** New York, NY: Basic Books, 1985.
97. ANGST, J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? **J. Clin. Psychiatry.**, v 60, p.5-9, 1999.
98. KELLER, M. B. Remission versus response: the new gold standard of antidepressant care. **J. Clin. Psychiatry.**, v. 65, suppl 4, p.53-59, 2004.
99. CDC. Centers for Disease Control. Physical activity and health: a report of the surgeon general. US Department of Health and Human Services, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Atlanta, 1996.
100. BHUI, K.; FLETCHER, A. Common mood and anxiety states: gender differences in the protective effect of physical activity. **Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.**, v. 35, n. 1, p.28–35, 2000.
101. LAMPINEN, P.; HEIKKINEN, R. L.; RUOPPILA, I. Changes in intensity of physical exercise as predictors of depressive symptoms among older adults: an eight year follow-up study. **Prev. Med.**, v. 30, p.371–380, 2000.
102. GOODWIN, R. D. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. **Prev. Med.**, v. 36, p.698–703, 2003.
103. MOTL, R. W. et al. Naturally occurring changes in physical activity are inversely related to depressive symptoms during early adolescence. **Psychosom. Med.**, v. 66, p.336–342, 2004.
104. STRÖHLE, A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. **Journal of Neural Transmission**, v. 116, p.777-784, 2009.
105. LAWLOR, D. A.; HOPKER, S. W. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. **BMJ.**, v. 322, p.1–8, 2001.
106. CRAFT, L. L.; LANDERS, D. M. The effects of exercise on clinical depression resulting from mental illness: a meta-analysis. **Journal of Sport & Exercise Psychology**, v. 20, p.339–357, 1998.

107. PATE, R. R. et al. Physical activity and public health: a recommendation from the centers for disease control and prevention and the American college of sports medicine. **JAMA.**, v. 273, p.402–407, 1995.
108. DUNN, A. L. et al. Exercise treatment for depression Efficacy and dose response. **Am. J. Prev. Med.**, v. 28, n. 1, p.1–8, 2005.
109. DOYNE, E. J. et al. Running versus weight lifting in the treatment of depression. **J. Consult. Clin. Psychol.**, v. 55, p.748–754, 1987.
110. SINGH, N. A.; CLEMENTS, K. M.; FIATTARONE, M. A. A randomized controlled trial of progressive resistance training in depressed elders. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 52, p.27–35, 1997.
13. BLUMENTHAL, J. A. et al. Effects of Exercise Training on Older Patients With Major Depression. **Arch. Intern. Med.**, v. 159, n. 25, p.2349-2356, 1999.