

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE- UNESC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE- PPGCS
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

RAFAHEL FRANCISCO CARVALHO

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE
DIFERENTES PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO FÍSICO EM RATOS
SUBMETIDOS A PRIVAÇÃO MATERNA**

CRICIÚMA, JUNHO DE 2025

RAFAHEL FRANCISCO CARVALHO

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE
DIFERENTES PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO FÍSICO EM RATOS
SUBMETIDOS A PRIVAÇÃO MATERNA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC para defesa de mestrado em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gislaine Zilli Reus

CRICIÚMA, JUNHO DE 2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

C331e Carvalho, Rafahel Francisco.

Efeitos comportamentais e neuroquímicos de diferentes protocolos de exercício físico em ratos submetidos a privação materna / Rafahel Francisco Carvalho. - 2025.

41 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2025.

Orientação: Gislaine Zilli Reus.

1. Privação dos pais. 2. Estresse oxidativo. 3. Exercício físico. 4. Exercícios terapêuticos. 5. Exercícios físicos aquáticos. 6. Transtorno depressivo maior. I. Título.

CDD. 22. ed. 616.89

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 469

Com início às 9 (nove) horas do dia 13 (treze) de junho de 2025 (dois mil e vinte e cinco), realizou-se, na Sala 101/Bloco R1, o seminário formal de apresentação dos resultados da Dissertação de Mestrado de **RAFAHEL FRANCISCO CARVALHO**, sob a orientação da **Profa. Dra. Gislaíne Zilli Réus**, intitulada **“EFEITOS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO FÍSICO EM RATOS SUBMETIDOS A PRIVAÇÃO MATERNA”**. A dissertação foi examinada por uma banca constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. Eduardo Pacheco Rico (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovado, Profa. Dra. Cinara Ludvig Gonçalves (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovado, e Profa. Dra. Camila Orlandi Arent (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovado. Com o resultado final: **APROVADO**, o aluno finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Os trabalhos foram concluídos às 11h (onze) horas, dos quais eu, Henrique Manenti Felisberto, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, lavrei a presente ata, que assino juntamente com a **Profa. Dra. Josiane Budni**, Coordenadora do Programa. Criciúma, 13 (treze) de junho de 2025 (dois mil e vinte e cinco).


Profa. Dra. Josiane Budni
Coordenadora do PPGCS


Henrique Manenti Felisberto
Secretário do PPGCS

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo o estilo ABNT e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas do Laboratório de Psiquiatria Translacional, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da UNESC.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, que sempre esteve à frente de tudo, me guiando e sustentando nos momentos mais desafiadores. Nada fiz sozinho, e sua presença foi fundamental em cada passo dessa jornada.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, pelo incentivo constante e por serem meu porto seguro em todos os momentos.

À minha orientadora, Gislaine Zilli Réus, por sua dedicação, apoio e encorajamento. Sua orientação foi essencial para meu crescimento acadêmico e pessoal, permitindo que eu chegasse até aqui com tantas descobertas e conquistas. Sou imensamente grato por seu acolhimento e por compartilhar comigo seu conhecimento e experiência.

Aos meus amigos Tommaso e Bárbara, que tornaram essa caminhada muito mais leve. Obrigado por todo o apoio, pelas palavras de incentivo e por sempre me estimularem a alcançar meus objetivos.

Aos amigos e amigas que fiz durante o mestrado, pelos momentos compartilhados, pelo companheirismo e pela admiração mútua que construímos ao longo dessa jornada.

Aos professores do PPGCS, cuja dedicação e conhecimento foram fundamentais para minha formação. Sou grato por cada aprendizado e por terem sido parte essencial dessa conquista.

Aos meus colegas de trabalho, que são fonte de inspiração, motivação e superação. Agradeço imensamente pelo apoio e por tornarem o dia a dia mais enriquecedor.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que este momento fosse possível, meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

A interação entre mãe e filho é fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), influenciando a forma como o indivíduo responde ao ambiente. A privação materna (PM), seja por morte ou separação, aumenta o risco de transtornos psiquiátricos, como a depressão que se caracteriza como um transtorno complexo com causas multifatoriais, incluindo fatores biológicos, genéticos e ambientais. A inatividade física é um fator que está associado tanto à inflamação quanto à depressão. Por outro lado, o exercício físico tem efeitos antidepressivos, reduzindo a gravidade de sintomas depressivos. Pesquisas sobre depressão em modelos animais são importantes para entender as bases biológicas da doença e desenvolver novos tratamentos. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos de diferentes protocolos de exercício físico sobre o deficit comportamental e oxidativo de ratos submetidos à PM. O exercício aquático tradicional (TAE, moderado) ou exercício aquático avançado (AAE, intensidade) foram aplicados em ratos machos e fêmeas subdivididos em grupos e submetidos à PM. Os protocolos de exercício foram aplicados por 30 dias, para avaliar a intervenção na fase adulta (66º dia de vida pós-natal). Para os exercícios, foram utilizados tanques de água com altura ≥ 60 cm e diâmetro ≥ 30 cm, com temperatura entre 28-30°C. Uma carga foi acoplada à cauda dos filhotes e ajustada individualmente no início da semana conforme a massa corporal do animal. O TAE foi realizado com uma carga progressiva de 3 a 6% da massa corporal. O AAE foi realizado com uma carga incremental entre 7 a 12% da massa corporal. Anedonia, ansiedade e memória de habituação foram avaliadas nos parâmetros de dano oxidativo. No soro, o córtex frontal e o hipocampo. A PM teve início um dia após o nascimento e foi aplicado nos filhotes machos e fêmeas do 1º ao 10º dia de vida e induziu comportamento do tipo anedônico em fêmeas. O AAE e o TAE reduziram a ansiedade em fêmeas. A PM aumentou o comportamento ansioso em machos e o AAE reverteu esse efeito. Na memória, a PM induziu déficit em fêmeas no grupo privado e em machos e fêmeas com ambos os exercícios. Em geral, a PM induziu dano oxidativo, e os protocolos de exercícios reverteram esse efeito, pelo menos parcialmente, sendo que o efeito foi dependente do sexo e da área analisada. A PM induz mudanças comportamentais e aumento do dano oxidativo na idade adulta, e os protocolos de exercícios podem interferir dependendo do gênero e da área. Mais estudos são necessários para identificar o protocolo de exercícios ideal para mudanças resultantes de traumas na infância.

Palavras-chave: Privação materna; estresse oxidativo; exercício físico; transtorno depressivo maior.

ABSTRACT

The interaction between mother and child is essential for the development of the central nervous system (CNS), influencing the way the individual responds to the environment. Maternal deprivation (MD), whether due to death or separation, increases the risk of psychiatric disorders, such as depression, which is characterized as a complex disorder with multifactorial causes, including biological, genetic, and environmental factors. Physical inactivity is a factor that is associated with both inflammation and depression. On the other hand, physical exercise has antidepressant effects, reducing the severity of depressive symptoms. Research on depression in animal models is essential to understanding the biological basis of the disease and developing new treatments. Thus, the present study aimed to investigate the effects of different physical exercise protocols on the behavioral and oxidative damage of rats subjected to MD. Traditional aquatic exercise (TAE, moderate) or advanced aquatic exercise (AAE, high intensity) was applied to male and female rats, subdivided into groups, and subjected to MD. Exercise protocols were used for 30 days to evaluate the intervention in adulthood (66th day of postnatal life). Water tanks with a height of ≥ 60 cm and a diameter of ≥ 30 cm, maintained at a temperature between 28-30°C, were used for the exercises. A load was attached to the tail of the pups and adjusted individually at the beginning of the week according to the animal's body mass. Previous studies have indicated that the lactate threshold is reached when supporting 5-6% of the rats' body mass. The traditional protocol was performed with a progressive load of 3 to 6% of body mass (below the lactate threshold). The advanced protocol was performed with an incremental load of 7-12% of body mass (above the lactate threshold). Anhedonia, anxiety, and habituation memory were evaluated. In serum, the frontal cortex and hippocampus were analyzed for oxidative damage parameters. MD started one day after birth; the MD protocol was applied to a percentage of male and female pups from the 1st to the 10th day of life and induced anhedonic behavior in females. AAE and TAE reduced anxiety in females. PM increased anxiety behavior in males, and AAE reversed this effect. In memory, PM induced deficits in females in the deprived group, as well as in males and females with both exercises. In general, MD induced oxidative damage, and the exercise protocols partially reversed this effect, depending on sex and the area analyzed. MD induces behavioral changes and increases oxidative damage in adulthood, and exercise protocols may interfere with these effects, depending on sex and location. Further studies are needed to identify the ideal exercise protocol for changes resulting from childhood trauma.

Keywords: Maternal deprivation; oxidative stress; physical exercise; major depressive disorder.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 PRIVAÇÃO MATERNA	7
1.2 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	9
1.3 ESTRESSE OXIDATIVO	13
1.4 ESTRESSE OXIDATIVO E O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	13
1.5 EXERCÍCIO FÍSICO E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	15
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4. MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1 ANIMAIS.....	19
4.2 PRIVAÇÃO MATERNA (PM).....	19
4.3 PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO	20
4.4 TESTES COMPORTAMENTAIS	20
4.4.1 Memória de Habituação no Teste do Campo Aberto	20
4.4.2 Ansiedade no Teste do Labirinto em Cruz Elevado	21
4.4.3 Anedonia no <i>Splash</i> Teste	21
4.5 PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO.....	22
4.5.1 Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)	22
4.5.2 Carbonilação de Proteínas	22
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO	31
7. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

ANEXOS.....	40
ANEXO I- CEUA	40

1. INTRODUÇÃO

1.1 PRIVAÇÃO MATERNA

O início da vida da maioria dos mamíferos acontece em contato próximo com a mãe e, para o neonato, a separação materna precoce é um evento traumático que, dependendo de várias condições, pode moldar seu fenótipo comportamental e neuroquímico na idade adulta. Estudos com roedores demonstraram que uma separação muito breve, seguida de maior cuidado materno, pode afetar positivamente o desenvolvimento da prole, mas que a separação prolongada causa níveis significativos de estresse. As consequências desse estresse (particularmente a hiperreatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) são expressas na idade adulta e persistem por toda a vida (Vetulani et al., 2013

Portanto o cuidado materno é particularmente importante para o desenvolvimento normal do cérebro, e experiências adversas no início da vida podem levar a respostas alteradas de estresse emocional, comportamental e neuroendócrino na idade adulta. Como uma forma de estresse neonatal, a privação/separação materna é frequentemente usada em estudos comportamentais para examinar os efeitos do estresse no início da vida e para modelar o desenvolvimento de certos transtornos psiquiátricos e patologias cerebrais em modelos animais. A perda temporária do cuidado materno durante os períodos críticos do pós-parto remodela o cérebro da prole e provoca efeitos de longo prazo no aprendizado e na cognição, no desenvolvimento de transtornos mentais, na agressão e em uma tendência maior ao abuso de drogas (Cater, 2021; Majdi, 2021).

O cuidado parental é essencial para o desenvolvimento adequado da resposta ao estresse e comportamentos relacionados às emoções. Estudos epidemiológicos mostram que a perda parental na infância representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais ao longo da vida, incluindo esquizofrenia, depressão e ansiedade. Na maioria das espécies de mamíferos, a mãe é a principal fonte de cuidado e os comportamentos maternos regulam vários sistemas fisiológicos. A privação materna (PM) é um paradigma amplamente utilizado para desinibir a

resposta do eixo HPA ao estresse durante o período hiporresponsivo ao estresse (Zanta et al., 2023).

O contato entre mãe e filho é essencial para o desenvolvimento adequado dos sistemas fisiológicos, maturação cerebral e resultados comportamentais de uma criança. O estresse precoce (do inglês, Early Life Stress-ELS), que inclui fatores como cuidados parentais inadequados e abuso infantil, aumenta significativamente o risco de desenvolver transtornos neuropsiquiátricos, incluindo ansiedade e depressão. Experiências de ELS podem afetar adversamente a maturação dos sistemas neurotransmissores e circuitos neurais associados que são cruciais para processar estímulos dolorosos e regular a ansiedade e a depressão. Experiências estressantes desencadeiam processos inflamatórios no cérebro, iniciando respostas imunológicas em células neurais e estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias. Em mamíferos, a PM serve como um estressor significativo que ativa o eixo HPA e outros sistemas relacionados ao estresse, levando a alterações imunológicas e maior sensibilidade à dor na idade adulta devido à inflamação sistêmica (Mohammadi et al., 2025).

Um estudo, conduzido por James Robertson e Bowlby, incluiu observações de grupos de crianças entre 18 meses e quatro anos que foram separadas de seus pais por períodos que variavam de poucos dias a semanas, devido a internações em creches residenciais ou hospitais. No relatório de 1951, Bowlby posiciona a PM no âmbito biológico, equiparando a ausência do "organizador psíquico" à falta de vitaminas no desenvolvimento do organismo: "[...] o amor materno na primeira infância é tão crucial para a saúde mental quanto vitaminas e proteínas são para a saúde física" (Bowlby, 1952).

A separação materna representa uma forma de estresse grave no início da vida com efeitos profundos nas emoções, respostas ao estresse e circuitos neurais. Sua influência como um determinante potente da vulnerabilidade subsequente à depressão adolescente ressalta o imperativo de uma compreensão mais abrangente dos mecanismos por trás das adaptações cerebrais induzidas pelo estresse grave no início da vida (Lupien et al., 2009; Nemeroff, 2016; Peña et al., 2017; Pena et al., 2017; Teicher et al., 2016; Thapar et al., 2022).

O estresse está relacionado ao transtorno depressivo maior (TDM), esse estresse precoce, representado pela PM em modelos experimentais, influencia o comportamento e o estresse oxidativo de ratos Wistar fêmeas e machos. Além disso,

foi avaliado se as alterações induzidas pela PM poderiam ser revertidas pelo enriquecimento ambiental (EA). Os parâmetros de estresse oxidativo foram avaliados periféricamente. A PM foi capaz de promover comportamento semelhante à ansiedade no dia pós-natal (PND) 41 e prejudicar a memória no PND 31 e PND 61 em ratos machos e PND 41 e PND 61 em ratos fêmeas. A PM foi associada ao aumento dos parâmetros de estresse oxidativo (espécies reativas aos níveis de ácido tiobarbitúrico (TBARS), proteínas carboniladas, concentração de nitrito/nitrato) e defesas antioxidantes alteradas (superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e teor de sulfidrila) em diferentes estágios de desenvolvimento. O EA foi capaz de reverter quase todas as alterações comportamentais e bioquímicas induzidas pela PM; no entanto, os efeitos do EA foram dependentes do sexo e do período de desenvolvimento. Esses achados reforçam a compreensão da variável sexo como um fator biológico no TDM relacionado a PM e o EA pode ser considerado uma opção de tratamento para o tratamento do TDM e suas comorbidades (Réus, et al., 2023).

1.2 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

O TDM é considerado um problema de saúde pública, estima-se que 350 milhões de indivíduos sejam afetados em todo o mundo. O TDM é caracterizado por tristeza, perda de interesse nas atividades diárias e diminuição de energia. Além disso, o TDM também é um dos fatores mais prevalentes envolvidos na incapacidade e no uso dos serviços de saúde. A fisiopatologia do TDM tem sido atribuída a déficits em neurotransmissores monoaminérgicos, como serotonina e dopamina, uma vez que os antidepressivos aumentam esses neurotransmissores na fenda sináptica. No entanto, aproximadamente 30% dos pacientes entram em remissão após o primeiro tratamento antidepressivo e aproximadamente 50% dos pacientes não respondem aos antidepressivos monoaminérgicos (Krishnan, 2008; Nestler, 2008).

A depressão é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, e seu tratamento envolve uma grande proporção de medicamentos prescritos por médicos. Os antidepressivos disponíveis são seguros e eficazes, mas menos da metade dos pacientes atinge remissão completa após o tratamento com um único antidepressivo. Outros apresentam respostas parciais, refratárias ou intolerantes ao tratamento,

ênfatizando a necessidade de descobrir novos antidepressivos (Nemeroff e Owens, 2002).

Em torno de um terço dos pacientes com TDM parecem atingir a remissão após uma tentativa terapêutica apropriada com um antidepressivo monoaminérgico. Indicando assim que outros possíveis mecanismos neurobiológicos podem sustentar essa condição crônica e heterogênea, incluindo, mas não se limitando a fatores genéticos e epigenéticos, aumento dos níveis de glutamato, diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e hipermetilação do BDNF, desregulação no eixo HPA, estresse oxidativo, alterações no eixo microbiota-intestino-cérebro, bem como neuroinflamação. Alterações na microbiota intestinal podem impactar a barreira intestinal e produzir maior inflamação periférica, levando a alterações nas vias inflamatórias que podem afetar a comunicação cerebral e estar envolvidas no estresse e no TDM (Carlessi et al., 2021). Na depressão resistente ao tratamento, o nervo vago foi sugerido como uma comunicação primária para a neuroinflamação mediada pela microbiota intestinal. Um aumento na inflamação também pode elevar biomarcadores de estresse oxidativo.

O estresse oxidativo é um desequilíbrio nas espécies reativas de oxigênio (ERO) e enzimas antioxidantes que podem levar a danos em biomoléculas. O excesso de ERO pode culminar na formação de moléculas pró-inflamatórias, como malondialdeído (MDA) e 8-OH 2-desoxiguanosina (8-OHdG), além de padrões moleculares associados a danos (DAMP) que, por sua vez, podem promover respostas imunológicas. Pacientes com TDM que não responderam ao tratamento antidepressivo tiveram um aumento sérico significativo em 8-OHdG (Lindqvist et al., 2017). Ratos submetidos a estresse crônico moderado (ECM) foi observado em tecido cerebral um aumento na produção de superóxido (Lucca et al., 2009a), um aumento na peroxidação de proteínas e lipídios e um desequilíbrio entre as atividades da superóxido dismutase (SOD) e da catalase (CAT). Estresse oxidativo elevado também foi encontrado nos cérebros de ratos adultos seguido de PM (Réus et al., 2015).

A patogênese e a gravidade do TDM são influenciadas não apenas pela constituição genética, mas também por fatores psicológicos, ambientais e biológicos. Múltiplas hipóteses e teorias expõem a patogênese da depressão. A ilustração da fisiopatologia do TDM envolve predisposição genética, síntese/função desordenada de monoaminas e estrutura/função cerebral alterada (Bhatt et al., 2020).

O TDM também é conhecido por ter uma origem desenvolvimental. De fato, o trauma, por exemplo, pode modular profundamente os circuitos neurais em desenvolvimento, resultando em mudanças comportamentais significativas que geralmente são permanentes. Abuso sexual, negligência física e violência familiar durante a infância estão correlacionados com uma maior vulnerabilidade ao TDM e ansiedade na idade. Além disso, o trauma na infância pode aumentar o risco de abuso de drogas na adolescência. Para estudar os efeitos aversivos no início da vida, o modelo animal de PM parece ser um bom modelo com importantes critérios de validade. Estudos anteriormente demonstraram que a PM durante os primeiros 10 dias de vida em ratos induziu comprometimento cognitivo, comportamento do tipo depressivo e alterações periféricas e cerebrais associadas ao TDM na idade adulta (Réus et al., 2011, Abelaira et al., 2012, Valvassori et al., 2014, Ignácio et al., 2017).

Vários estudos têm demonstrado que o sistema imunológico desempenha um papel importante na fisiopatologia do TDM, bem como nas respostas terapêuticas aos medicamentos antidepressivos. O próprio SNC pode ser perturbado por situações de estresse e desencadear uma fonte de inflamação, afetando células gliais e implicando circuitos neurais envolvidos na regulação do humor. Além disso, distúrbios imunológicos periféricos podem ser uma fonte de inflamação central, levando à ativação de vias de sinalização envolvidas com aumento do estresse oxidativo e expressão gênica de doenças inflamatórias (Réus et al., 2023).

Uma relação entre neuroinflamação e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos foi revelada por muitos estudos na última década. Embora estudos tenham mostrado que eventos estressores podem induzir mudanças de longo prazo que podem estar relacionadas a respostas comportamentais, essas alterações foram pouco estudadas logo após um estressor, como a PM. Um estudo foi desenhado para investigar o efeito agudo da indução experimental de PM em marcadores inflamatórios e de ativação microglial no cérebro de ratos recém-nascidos. Os resultados corroboram a hipótese de que a neuroinflamação e a ativação microglial, principalmente no córtex pré-frontal, podem estar envolvidas com alterações nas células residentes do cérebro após a PM e essas alterações podem estar associadas ao desenvolvimento de condições psiquiátricas tardias (Giridharan et al., 2019).

O estresse precoce desempenha um papel vital no início e na progressão da depressão. No entanto, estudos relevantes ainda não foram capazes de explicar os efeitos específicos do estresse precoce na sensibilidade à depressão induzida pelo

estresse e no comportamento individual durante o crescimento (Zhang et al., 2024). Indivíduos com TDM correm maior risco de doenças que geralmente estão associadas ao aumento da idade, como doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes, câncer, comprometimento cognitivo e têm uma maior taxa de mortalidade por todas as causas. Há uma hipótese de que o aumento do estresse metabólico e o envelhecimento celular acelerado podem ser vias subjacentes que contribuem para uma pior saúde física em indivíduos com depressão.

A fisiopatologia do TDM é complexa e pode envolver uma sobreposição de múltiplos fatores. Notavelmente, o estresse tem um papel no início ou agravamento do TDM. Aliado a esse contexto, o estresse no início da vida, incluindo maus-tratos infantis, negligência dos pais, desnutrição ou abuso sexual, está associado a sintomas depressivos em humanos. Uma meta-análise, por exemplo, mostrou que os maus-tratos na infância estavam associados a um risco elevado de desenvolver episódios depressivos recorrentes e persistentes e à falta de resposta ou remissão durante o tratamento para o TDM. O estresse no início da vida também induz comportamento depressivo em animais. Destacados, estudos em roedores usam modelos como separação materna ou PM para explorar mecanismos comportamentais e bioquímicos envolvidos com consequências do estresse no início da vida (El Khoury et al., 2006; Lee et al., 2007; Réus et al., 2011; Vetulani, 2013).

A depressão resistente ao tratamento afeta até 20% dos indivíduos que sofrem de transtorno depressivo maior (TDM). Os medicamentos atualmente disponíveis para tratar a depressão, incluindo inibidores da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos (ADTs), não produzem remissão adequada dos sintomas depressivos em muitos pacientes (Réus et al., 2015).

Alterações neuroquímicas no cérebro também podem estar envolvidas na fisiopatologia do TDM. Elas incluem diminuição da neurotransmissão monoaminérgica e aumento da neurotransmissão glutamatérgica. Além disso, a farmacoterapia para o TDM leva em consideração essa hipótese monoaminérgica. Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), como o escitalopram, são considerados a classe de medicamentos antidepressivos de primeira linha (Cipriani et al., 2009; Millan, 2006). Embora os ISRS sejam seguros, eles têm um início de ação tardio e efeitos colaterais. Portanto, outras estratégias de tratamento para o TDM são estudadas, incluindo medicamentos que atuam no sistema glutamatérgico, como a cetamina, que exerce

efeitos antidepressivos rápidos em indivíduos com TDM, incluindo pacientes com depressão resistente ao tratamento. No entanto, tais medicamentos podem causar vários efeitos colaterais, como sintomas psicotomiméticos/dissociativos, cognitivos e cardiovasculares. Curiosamente, dados da literatura evidenciaram uma variância entre os sexos na eficácia antidepressiva.

Vários pesquisadores estabeleceram o impacto do eixo microbiota-intestino-cérebro no TDM. Em consonância, uma meta-análise já mostrou que indivíduos com TDM apresentam alterações na microbiota e, por outro lado, o tratamento com probióticos pode melhorar os sintomas depressivos (Sanada et al., 2020). Em roedores submetidos ao protocolo de PM, o probiótico *Bifidobacterium infantis* é uma das cepas que apresentou efeitos semelhantes aos antidepressivos. Além disso, as evidências destacam que as diferenças sexuais na microbiota intestinal desempenham um papel no TDM (Manosso et al., 2021).

1.3 ESTRESSE OXIDATIVO

Atualmente, o impacto do estresse oxidativo no TDM também é bem reconhecido. De fato, meta-análises já mostraram que indivíduos com TDM têm marcadores de estresse oxidativo aumentados. Curiosamente, os protocolos de PM aumentam o estresse oxidativo em animais (Réus et al., 2015). Por outro lado, o uso de ISRS diminui o estresse oxidativo (Black et al., 2017). Uma das consequências do estresse oxidativo é a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE). Além disso, a BHE fornece um ambiente estável para todas as funções neurais e nutrição cerebral e protege o cérebro de neurotoxinas. Assim, a desregulação da BHE pode estar associada a diversas doenças neurológicas, incluindo o TDM (Abbott et al., 2010; Kealy et al., 2020; Najjar et al., 2013).

1.4 ESTRESSE OXIDATIVO E O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Indivíduos com TDM frequentemente apresentam comprometimento cognitivo e sintomas físicos somáticos. O comprometimento cognitivo é caracterizado por déficits de atenção, capacidade reduzida de aprendizagem verbal e não verbal, comprometimento da memória de curto prazo e de trabalho, bem como velocidade de

processamento visual e auditivo prejudicada, e está fortemente correlacionado com o prognóstico do TDM. A maioria dos pacientes com TDM apresenta comprometimento cognitivo, e alguns lutam para se recuperar desses déficits cognitivos mesmo após os sintomas de humor terem diminuído. O comprometimento cognitivo é menos grave no TDM do que na esquizofrenia e no transtorno bipolar, tornando a avaliação clínica mais desafiadora. O funcionamento cognitivo anormal é um sintoma ao TDM e está fortemente correlacionado com o prognóstico (Xi et al., 2025).

A relação entre estresse oxidativo, inflamação e resposta ao tratamento antidepressivo no TDM têm sido amplamente investigada, destacando a importância dos biomarcadores inflamatórios e oxidativos na compreensão da fisiopatologia do transtorno. Estudos indicam que indivíduos com TDM apresentam níveis elevados de mediadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa, além de marcadores de estresse oxidativo, como F2-isoprostanos e 8-OHdG. A resposta ao tratamento com ISRS parece estar associada a essas alterações bioquímicas, visto que indivíduos não respondedores mantêm níveis elevados de F2-isoprostanos, enquanto aqueles que respondem ao tratamento apresentam uma redução significativa da IL-6. Esses achados reforçam a hipótese de que a inflamação e o estresse oxidativo desempenham um papel crucial na patogênese da depressão e na eficácia terapêutica dos antidepressivos, sugerindo que biomarcadores oxidativos podem ser potenciais preditores da resposta ao tratamento no TDM (Lindqvist et al., 2016).

As EROs desempenham papéis vitais na sinalização celular e na defesa contra microrganismos invasores. A geração excessiva de EROS e o esgotamento das defesas antioxidantes desencadeiam sinalização pró-inflamatória, danificando macromoléculas vitais e induzindo apoptose celular. O cérebro é mais vulnerável ao estresse oxidativo (EO) devido ao seu maior consumo de oxigênio, maior conteúdo lipídico e defesa antioxidante mais fraca. O estresse oxidativo é uma das principais causas de neurodegeneração e seu envolvimento na patogênese do TDM está inequivocamente estabelecido (Bhatt et al., 2020).

Um estudo investigou a relação entre a depressão causada pela PM e o desenvolvimento de comportamento depressivo, neuroinflamação e estresse oxidativo em ratos. Os resultados indicaram que a PM induziu comportamento do tipo depressivo em algumas fases do desenvolvimento, acompanhado por aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e redução na atividade de enzimas antioxidantes

no cérebro e no soro. O estudo concluiu que o estresse precoce, como a PM, pode levar a alterações comportamentais persistentes e estimular processos inflamatórios e danos oxidativos no SNC e periférico, contribuindo para a vulnerabilidade a transtornos mentais na idade adulta (Réus et al., 2017).

1.5 EXERCÍCIO FÍSICO E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

O exercício físico é extremamente poderoso na prevenção e tratamento de doenças comorbidas ao TDM, sendo um importante aliado no tratamento de doenças mentais e físicas. A terapia de exercícios também melhora a imagem corporal, as estratégias de enfrentamento do indivíduo com o estresse, a qualidade de vida e a independência nas atividades de vida diária em adultos mais velhos. Diversas características da depressão grave (por exemplo, perda de interesse, motivação e energia, fadiga generalizada, baixa autoestima e autoconfiança, medo de se movimentar e queixas psicossomáticas) e problemas de saúde física interferem na participação em exercícios. Portanto, estratégias motivacionais devem ser incorporadas às intervenções de exercícios para aumentar a motivação e a adesão dos pacientes aos programas de exercícios (Knapen et al., 2014).

O exercício físico é consistentemente relatado como tendo efeitos antidepressivos. Os benefícios da atividade física para a depressão vão além da redução de risco, onde o exercício se refere a um subconjunto de atividade física que é planejado e estruturado para melhorar a aptidão física, como corrida ou treinamento com pesos. Várias revisões sistemáticas descobriram que o exercício pode reduzir os sintomas de depressão com um tamanho de efeito moderado a elevado e pode ser um complemento útil à farmacoterapia e psicoterapia (Schuch, 2019; Stubbs, 2019).

Pessoas com doenças mentais têm uma expectativa de vida reduzida de cerca de 10 anos quando comparadas à população em geral. Grande parte dessa redução é atribuível a uma maior taxa de doenças cardiometabólicas nessa população. Por exemplo, pessoas com TDM têm um risco maior de ter diabetes tipo II, síndrome metabólica e de doença cardiovascular do que controles pareados por idade e sexo. Exercício e atividade física são fatores-chave para prevenir e gerenciar doenças cardiovasculares e mortalidade associada na população em geral, e isso não é diferente para pessoas com TDM. Evidências mostram que atividade física e

exercícios devem ser prescritos para pessoas com TDM para promover a saúde cardiometabólica, conforme demonstrado em melhorias em marcadores cardiovasculares e metabólicos como aptidão física, lipoproteína de alta densidade e peso, tecido adiposo epicárdico e subcutâneo. Por exemplo, o exercício pode aumentar a capacidade aeróbica e esse aumento está associado a reduções significativas no risco de mortalidade prematura e pode ajudar a reduzir a lacuna de mortalidade (Schuch, 2019; Stubbs, 2019).

Incluir exercícios no tratamento do TDM também tem vários benefícios adicionais. Por exemplo, o exercício pode reduzir o risco de doença cardiovascular, que é elevado em indivíduos com depressão. O exercício físico tem um papel fundamental na prevenção e no tratamento da depressão, sendo associado a um menor risco de desenvolvimento da doença e à redução significativa dos sintomas em indivíduos diagnosticados. Além disso, a adesão ao exercício é semelhante à observada em outras intervenções terapêuticas, o que reforça a necessidade de estratégias para aumentar sua prática de forma contínua e acessível. Do ponto de vista neurobiológico, o exercício promove benefícios como a regulação da inflamação, a redução do estresse oxidativo e o estímulo à plasticidade neuronal, mecanismos essenciais para a melhora do funcionamento cerebral e do bem-estar. Dessa forma, a inclusão do exercício físico nas diretrizes de tratamento da depressão torna-se indispensável, não apenas por seu impacto positivo na saúde mental, mas também pelos benefícios que proporciona à saúde física, contribuindo para a qualidade de vida dos indivíduos afetados pelo transtorno. O exercício tem múltiplos benefícios para vários domínios da saúde física e mental e deve ser promovido a todos. Abandonos ao exercício são um desafio para todas as populações clínicas, o que não é diferente de pessoas com depressão. No entanto, a adesão impõe um desafio a todos os outros tratamentos. Para manter a adesão ao exercício, a motivação autônoma pode desempenhar um papel central. O apoio social pode ser crítico, e a supervisão de profissionais de exercício pode aumentar a chance de adesão e sucesso ao tratamento (Schuch, 2019; Stubbs, 2019).

2. JUSTIFICATIVA

O TDM é considerado o transtorno psiquiátrico mais prevalente no mundo. Há fortes evidências dos benefícios do exercício físico como intervenção terapêutica para indivíduos com depressão, porém, ainda não está claro qual o melhor tipo de exercício a ser executado. Assim, esse estudo visa através de um estudo experimental analisar os efeitos comportamentais e neuroquímicos da aplicação de exercícios aeróbicos e de resistência em ratos Wistar submetidos a um modelo animal de depressão, a PM.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos comportamentais e neuroquímicos da aplicação de exercícios aeróbicos e de resistência em ratos submetidos a PM.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos do exercício aeróbico e de resistência sob o comportamento do tipo depressivo em ratos Wistar machos e fêmeas submetidos a um modelo animal de depressão induzido pela PM;
- Avaliar os efeitos do exercício aeróbico e de resistência sob parâmetros cognitivos (memória e aprendizagem) em ratos Wistar machos e fêmeas submetidos a um modelo animal de depressão induzido pela PM;
- Avaliar os efeitos do exercício aeróbico e de resistência sob parâmetro de ansiedade em ratos Wistar machos e fêmeas submetidos a um modelo animal de depressão induzido pela PM;
- Avaliar os efeitos do exercício aeróbico e de resistência sob parâmetros de dano oxidativo em tecido cerebral e soro de ratos Wistar machos e fêmeas submetidos a um modelo animal de depressão induzido pela PM.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Ratos da espécie Wistar fêmeas com três meses de idade e pesando entre 250-280g foram obtidos da colônia de criação da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC, Criciúma, SC, Brasil) e mantidas por uma semana na presença de machos para fins de acasalamento. Ao final de sete dias, as fêmeas prenhas foram alojadas individualmente com acesso a comida e água até o nascimento dos filhotes. Todas as mães e filhotes foram mantidos em um ciclo claro/escuro de 12 horas (06:00 às 18:00) a $23 \pm 1^\circ\text{C}$. Um dia após o nascimento, o protocolo de PM foi aplicado a uma porcentagem de filhotes machos e fêmeas do 1º ao 10º dia de vida (grupo privado); outros machos e fêmeas foram utilizados como grupo controle (não privados) (Carlessi et al., 2022). Todos os procedimentos experimentais envolvendo animais foram realizados conforme o *NIH Guide for the Care and Usage of Laboratory Animals* e as recomendações da Sociedade Brasileira de Neurociência e Comportamento para o cuidado com animais. O Comitê de Ética da UNESC aprovou o protocolo experimental sob o número 59/2021.

4.2 PRIVAÇÃO MATERNA (PM)

O protocolo de privação consistiu na remoção da mãe da caixa de armazenamento e sua transferência para outra caixa. Os filhotes foram mantidos em sua gaiola (agrupados no ninho, na presença do odor materno). Os filhotes foram privados da mãe por três horas diárias durante os primeiros 10 dias de vida. Este protocolo seguiu o preconizado por Carlessi et al. (2022) e Réus et al. (2017) porque não requereu manipulação direta dos filhotes. Ao final de cada sessão diária de privação, as mães retornaram às suas caixas, e este procedimento foi realizado durante a fase clara do ciclo, entre 8:00 e 12:00. Os filhotes do grupo controle (não privados) permaneceram em suas caixas com as mães durante todo o experimento.

4.3 PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO

No 21º dia de vida, os grupos controle e PM foram subdivididos em novos grupos, sendo eles: 1) controle (não privados, sem exercício); 2) privados; 3) privados + exercício aquático tradicional (EAT, moderado); e 4) privados + exercício aquático avançado (EAA, intenso). Os protocolos de exercício foram aplicados por 30 dias, para avaliar a intervenção na fase adulta (66º dia de vida pós-natal). Para os exercícios, foram utilizados tanques de água com altura ≥ 60 cm e diâmetro ≥ 30 cm, com temperatura entre 28-30°C. Uma carga foi acoplada à cauda dos filhotes e ajustada individualmente no início da semana conforme a massa corporal do animal. Estudos anteriores indicaram que o limiar de lactato foi atingido ao suportar 5 a 6% da massa corporal dos ratos (Gobatto et al., 2001). O protocolo tradicional foi realizado com uma carga progressiva de 3 a 6% da massa corporal (abaixo do limiar de lactato). O protocolo avançado foi realizado com uma carga incremental entre 7 a 12% da massa corporal (acima do limiar de lactato). Os protocolos de treinamento foram adaptados de estudos anteriores (Gharaat et al., 2019; Winter et al., 2018). Ambos os grupos passaram por 3 dias de adaptação ao ambiente sem carga antes do início do treinamento.

4.4 TESTES COMPORTAMENTAIS

Os testes comportamentais foram realizados após os protocolos de exercício em todos os grupos experimentais e durante a fase clara do ciclo. Para os testes comportamentais foi utilizado um n amostral de 12 animais por grupo.

4.4.1 Memória de Habituação no Teste do Campo Aberto

A habituação ao teste do campo aberto avaliou o desempenho motor na fase de treinamento e a memória não associativa na fase de retenção. O aparato consiste em uma arena de madeira compensada marrom (45 x 60 cm) cercada por paredes de

madeira de 50 cm de altura, contendo uma parede frontal de vidro. O chão do campo aberto é dividido por linhas pretas em nove retângulos (15 x 20 cm cada). Os animais foram colocados no quadrante superior esquerdo e puderam explorar a arena por cinco minutos (sessão de treinamento). Após 24 horas, foram submetidos ao mesmo campo aberto (sessão de teste). Foram registradas duas variáveis: 1) *crossings* – número de vezes que o animal atravessou uma das linhas com as quatro patas e 2) *rearings* – número de vezes que o animal ficou sobre as patas traseiras no labirinto. A redução do número de *crossings* e *rearings* entre as duas sessões foi utilizada para medir a retenção da habituação (Vianna et al., 2000; Réus et al., 2023).

4.4.2 Ansiedade no Teste do Labirinto em Cruz Elevado

O aparato de labirinto em cruz elevado é de madeira e possui dois braços abertos opostos (50 x 10 x 2 cm) e dois braços fechados opostos (50 x 10 x 40 cm), interligados por uma plataforma central (10 x 10 cm), elevada 45 cm do chão. Os ratos de todos os grupos foram colocados no centro do labirinto, voltados para um dos braços fechados. Durante o teste de cinco minutos em uma sala escura iluminada por luz vermelha, foram registrados: o número de entradas em cada braço e o tempo gasto em cada braço (Gomes et al., 2011; Réus et al., 2023).

4.4.3 Anedonia no *Splash* Teste

Este teste avaliou o autocuidado e o comportamento motivacional. Foi aplicada uma solução de sacarose a 10% no pelo dorsal dos ratos. A solução sujou a pelagem e induziu ao comportamento de limpeza (*grooming*). O tempo total gasto em comportamento de limpeza foi registrado durante cinco minutos como um indicador de autocuidado e motivação (Abelaira et al., 2022; Isingrini et al., 2010).

4.5 PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO

Após os testes comportamentais, os animais foram eutanasiados por decapitação. O sangue foi coletado e armazenado em microtubos de centrifugação. As amostras de soro foram obtidas por centrifugação a 10.000 RPM por 10 minutos. O encéfalo foi removido, colocado em papel de filtro e placa de Petri sobre gelo. O córtex frontal e o hipocampo foram dissecados manualmente com o auxílio de lupa, espátula e pincel fino, por um pesquisador qualificado. A dissecação foi baseada nas distinções histológicas descritas por Paxinos e Watson (1986). Após a remoção, as amostras foram armazenadas a -70°C para análises bioquímicas (n = 5 por sexo para cada grupo).

4.5.1 Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

Os danos lipídicos no soro, córtex frontal e hipocampo foram quantificados por meio dos níveis de TBARS. A formação de TBARS durante a reação ácido-aquecimento foi utilizada como índice de estresse oxidativo, conforme descrito por Esterbauer e Cheeseman (1990). As amostras foram misturadas com 1 mL de ácido tricloroacético a 10% e 1 mL de ácido tiobarbitúrico a 0,67%. As misturas foram aquecidas em banho-maria fervente por 15 minutos. Os equivalentes de malondialdeído (MDA) foram determinados a 532 nm usando 1,1,3,3-tetrametoxipropano (Sigma- Aldrich, Saint Louis, MO, USA) como padrão externo.

4.5.2 Carbonilação de Proteínas

Os danos oxidativos às proteínas no soro, hipocampo e córtex frontal foram avaliados pela quantificação dos grupos carbonila, utilizando a reação com dinitrofenilhidrazina (DNPH), conforme descrito por Levine et al. (1990). As proteínas foram precipitadas com ácido tricloroacético a 20%, redissolvidas em DNPH. A

absorbância foi lida a 370 nm. Os resultados foram expressos em carbonilas por mg de proteína.

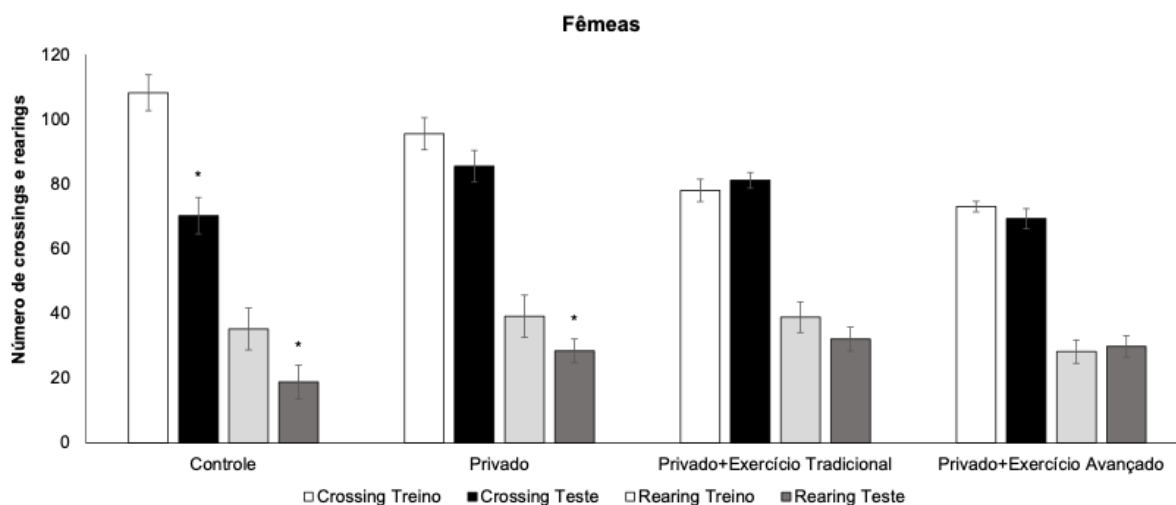
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram avaliadas utilizando SPSS *Statistics* 21.0 *Software*. Foi realizado teste t-Student para amostras dependentes para os dados da habituação ao campo aberto. A ANOVA de uma via foi realizada para os dados do labirinto em cruz elevado, splash teste e análise dos marcadores de dano oxidativo. A significância estatística foi considerada para valores de p menores que 0,05.

5. RESULTADOS

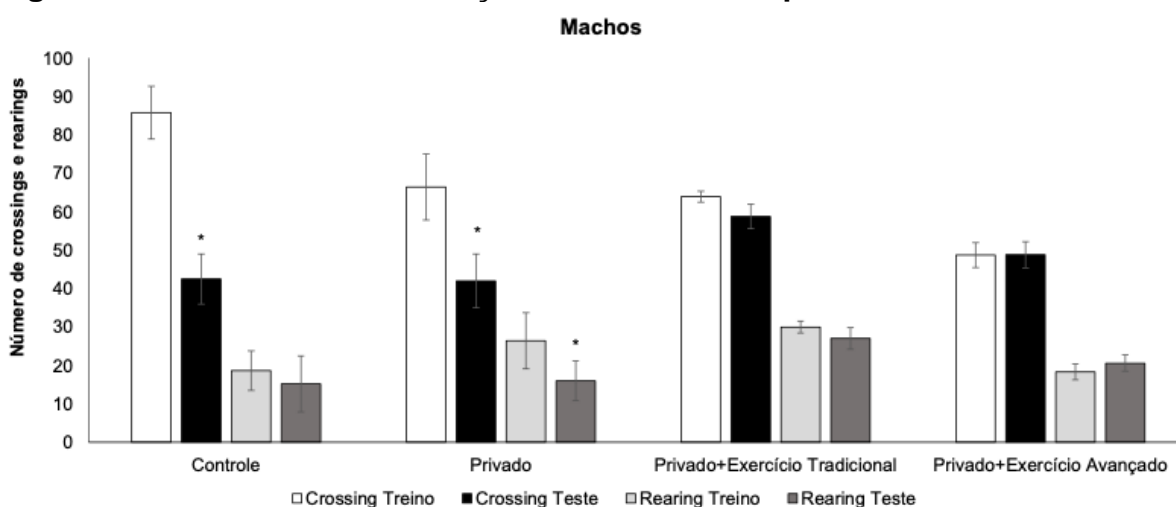
A Figura 1 mostra os efeitos dos protocolos de PM e exercício físico na memória de habituação. Em fêmeas do grupo controle, houve redução no número de *crossings* ($F = 7,510$; $p < 0,0001$) e *rearings* ($F = 6,256$; $p < 0,0001$) a partir da sessão de treino (Fig. 1A), demonstrando uma aquisição de aprendizagem proposta pelo teste de reconhecimento do ambiente. Fêmeas submetidas à PM tiveram redução no número de *rearings* a partir da sessão de treino ($t = 3,870$; $p = 0,004$; Fig. 1A). Entretanto, no número de *crossings*, não foi encontrada diferença significativa entre as sessões de treino e teste ($t = 1,725$; $p = 0,119$; Fig. 1A). Nas fêmeas submetidas a PM e a exercícios EAT (moderado) (*crossing*: $t = -0,502$; $p = 0,029$; *rearing*: $t = 2,101$; $p = 0,069$) ou EAA (intensidade) (*crossing*: $t = 0,939$; $p = 0,368$; *rearing*: $t = -0,467$; $p = 0,069$), nenhuma diferença significativa foi encontrada entre as sessões de treino e teste, indicando um comprometimento no teste de reconhecimento do ambiente (Fig. 1A). Nos machos do grupo controle, o número de *crossings* ($t = 7,881$; $p < 0,0001$), mas não de *rearings* ($t = 1,180$; $p = 0,265$) foi reduzido em relação à sessão de treino, demonstrando uma aquisição parcial de aprendizagem proposta pelo teste de reconhecimento do ambiente. Em machos submetidos a PM, houve uma redução no número de *crossings* ($t = 3,890$; $p = 0,003$) e *rearings* na sessão de teste ($t = 3,519$; $p = 0,005$); Fig. 1B). No entanto, nos ratos machos submetidos a PM e EAT (moderado) (*crossing*: $t = 0,814$; $p = 0,435$; *rearing*: $t = 1,524$; $p = 0,158$) ou EAA (intensidade) (*crossing*: $t = -0,016$; $p = 0,987$; *rearing*: $t = -0,843$; $p = 0,417$), nenhuma diferença significativa foi encontrada entre as sessões de treino e teste, indicando um comprometimento no teste de reconhecimento do ambiente em ratos machos estressados submetidos a protocolos de exercício ($p > 0,05$; Fig. 1A).

Figura 1 A: Memória de habituação no teste do campo aberto de fêmeas



Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em fêmeas submetidos à privação materna no teste de habituação em campo aberto. O número de *crossings* e *rearings* foi registrado nas sessões de treino e teste. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com a sessão de treinamento. Fonte: Do autor, 2025

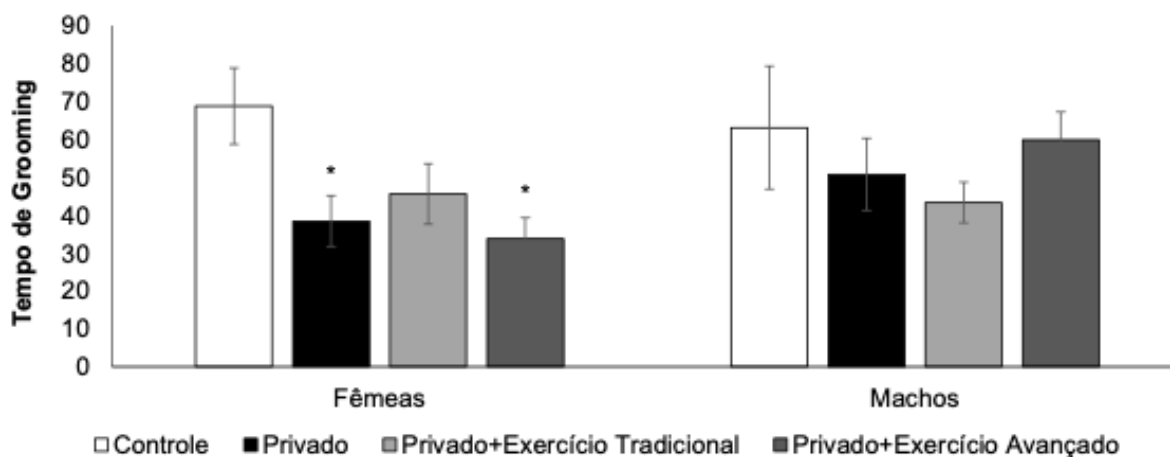
Figura 1 B: Memória de habituação no teste do campo aberto de machos



Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em machos submetidos à privação materna no teste de habituação em campo aberto. O número de *crossings* e *rearings* foi registrado nas sessões de treino e teste. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com a sessão de treinamento. Fonte: Do autor, 2025

A Figura 2 ilustra o tempo de *grooming* em ratos fêmeas e machos submetidos a protocolos de PM e exercício físico. Os resultados mostraram que as fêmeas submetidas aos protocolos PM e PM mais EAA apresentaram menor tempo de *grooming* em comparação ao grupo controle ($F = 4,246$; $p = 0,011$; Fig. 2). Nos ratos machos, não houve diferença entre os grupos no tempo de *grooming* ($F = 0,787$; $p = 0,508$; Fig. 2).

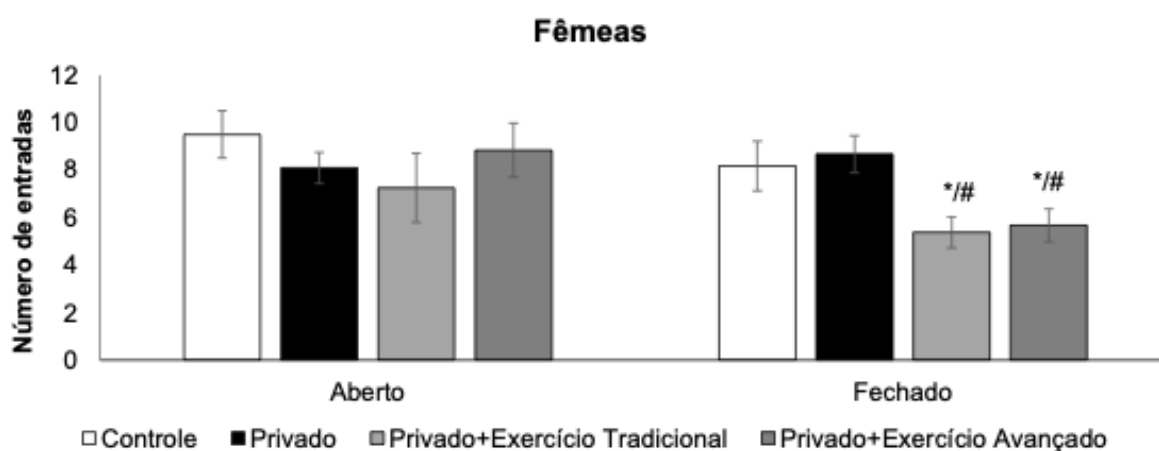
Figura 2: Tempo de grooming no Splash teste de fêmeas e machos



Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em machos submetidos à privação materna no Splash teste. O tempo de grooming foi avaliado. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com grupo controle. Fonte: Do autor, 2025

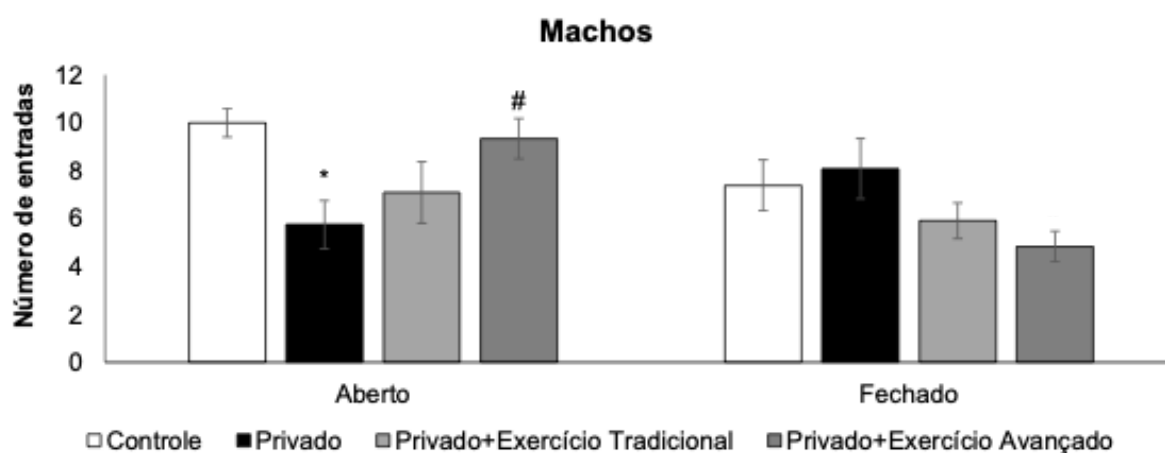
A Figura 3 mostra os efeitos da PM e dos protocolos de exercício físico sobre o comportamento ansioso no teste do labirinto em cruz elevado. Em fêmeas, nenhuma diferença foi relatada no número de entradas para os braços abertos entre os grupos ($F = 0,786$; $p = 0,509$; Fig. 3A). No entanto, nos braços fechados, uma redução significativa no número de entradas foi encontrada nas fêmeas submetidas a PM mais EAT ou PM mais EAA, em comparação com o grupo controle e PM ($F = 3,902$; $p = 0,016$; Fig. 3A), indicando um efeito ansiolítico para ambos os protocolos de exercício testados. Nos machos, houve uma redução no grupo PM, em comparação com o controle e um aumento no grupo PM mais EAA, em comparação com PM no número de entradas para os braços abertos ($F = 4,472$; $p = 0,008$; Fig. 3B). Além disso, em machos não houve diferença entre os grupos quanto ao número de entradas nos braços fechados ($F = 2,277$; $p = 0,093$; Fig. 3B).

Figura 3 A: Número de entradas nos braços abertos e fechados no teste do labirinto em cruz elevado de fêmeas



Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em fêmeas submetidas à privação materna no teste do labirinto em cruz elevado. O número de entradas nos braços abertos e fechados foi avaliado. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com grupo controle; # $p < 0,05$ em comparação com grupo privado. Fonte: Do autor, 2025

Figura 3 B: Número de entradas nos braços abertos e fechados no teste do labirinto em cruz elevado de machos

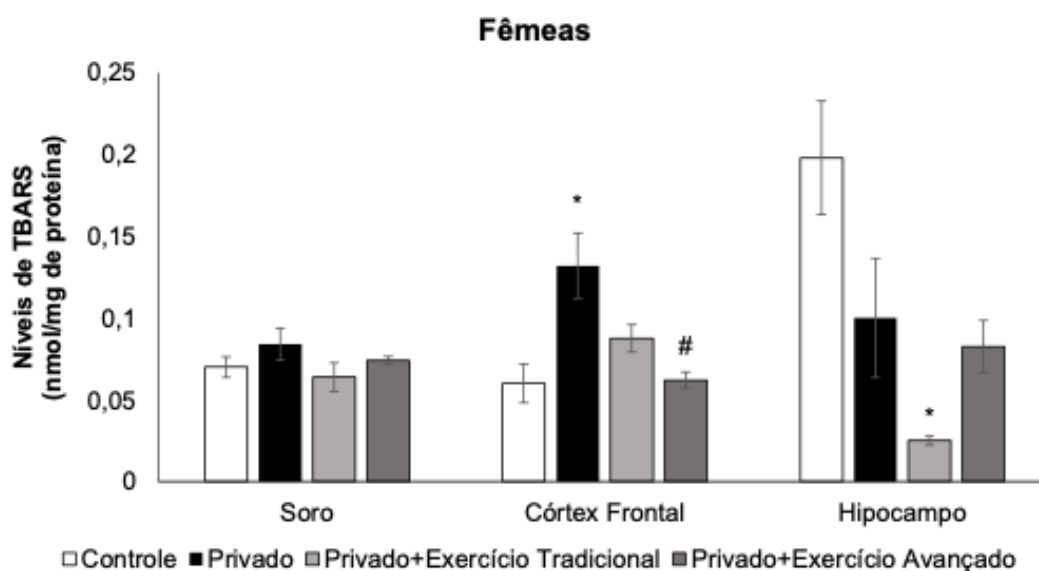


Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em machos submetidos à privação materna no teste do labirinto em cruz elevado. O número de entradas nos braços abertos e fechados foi avaliado. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com grupo controle; # $p < 0,05$ em comparação com grupo privado. Fonte: Do autor, 2025

O dano oxidativo em lipídios e proteínas está descrito nas Figuras 4 e 5, respectivamente. Os níveis de TBARS foram aumentados no córtex pré-frontal de fêmeas submetidas à PM, em comparação as do grupo controle, e reduzidos no grupo PM mais EAA, em comparação ao grupo PM ($F = 6,996$; $p = 0,004$; Fig. 4A). No hipocampo das fêmeas, foi observada uma redução dos níveis de TBARS no grupo

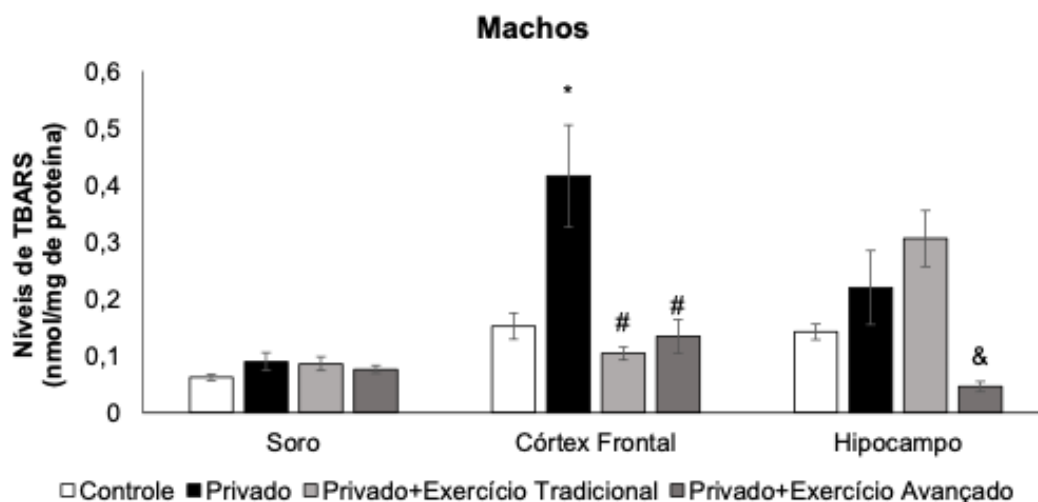
PM mais EAT, em comparação ao grupo controle ($F = 6,125$; $p = 0,007$; Fig. 4A). Nos machos, os níveis de TBARS foram aumentados no córtex frontal do grupo PM, em comparação ao grupo controle, e reduzidos nos grupos PM mais EAA e PM mais EAT, em comparação ao grupo PM ($F = 3,632$; $p = 0,001$; Fig. 4B). No hipocampo de ratos machos, os níveis de TBARS foram reduzidos no grupo PM mais EAA, em comparação ao grupo PM mais EAT ($F = 7,097$; $p = 0,003$; Fig. 4B). No soro de fêmeas ($F = 1,297$; $p = 0,310$) e machos ($F = 1,336$; $p = 0,298$), não houve diferença entre os grupos nos níveis de TBARS (Fig. 4A e B).

Figura 4 A: Níveis de TBARS em soro e cérebro de fêmeas



Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em fêmeas submetidas à privação materna na peroxidação lipídica. Os níveis de TBARS foram avaliados no soro, córtex frontal e hipocampo. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com grupo controle; # $p < 0,05$ em comparação com grupo privado. Fonte: Do autor, 2025

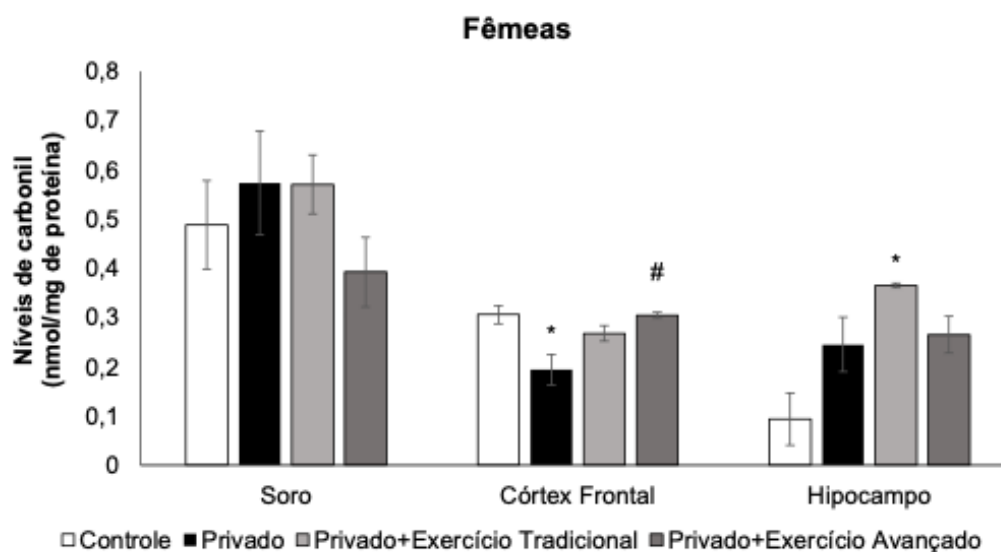
Figura 4 B: Níveis de TBARS em soro e cérebro de machos



Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em machos submetidos à privação materna na peroxidação lipídica. Os níveis de TBARS foram avaliados no soro, córtex frontal e hipocampo. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com grupo controle; # $p < 0,05$ em comparação com grupo privado; & $p < 0,05$ em comparação com grupo privado+exercício tradicional. Fonte: Do autor, 2025

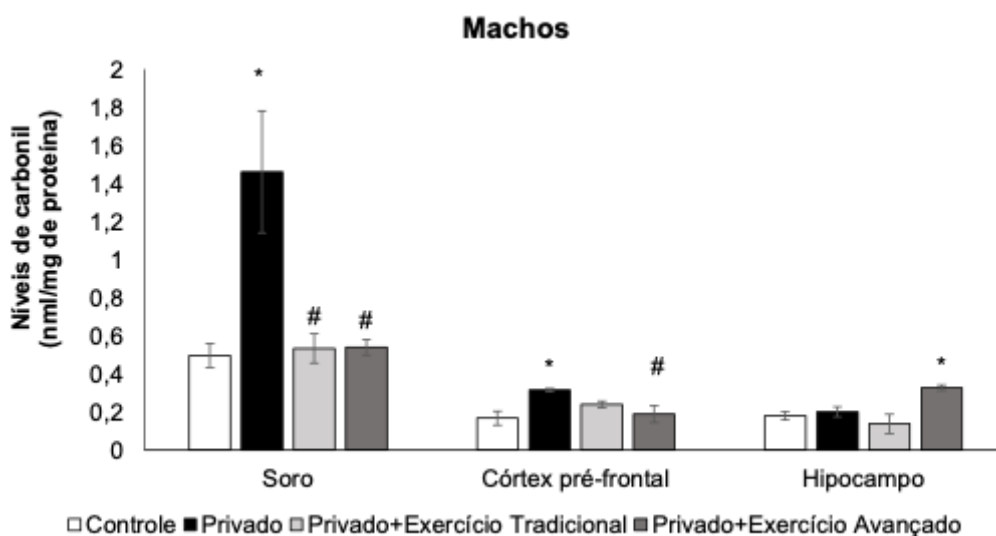
Os níveis de carbonil no córtex frontal de fêmeas foram reduzidos no grupo PM, em comparação ao controle, e aumentaram no grupo PM mais EAA, em comparação ao PM ($F = 6,873$; $p = 0,004$; Fig. 5A). No hipocampo de ratas fêmeas, os níveis de carbonil foram aumentados no grupo PM mais EAT, em comparação ao grupo controle ($F = 5,871$; $p = 0,009$; Fig. 5A). No soro das fêmeas, nenhuma diferença foi encontrada nos níveis de carbonil ($F = 1,054$; $p = 0,396$; Fig. 5A). Nos machos, os níveis de carbonil foram aumentados no soro do grupo PM, e ambos os protocolos de exercício diminuíram os níveis de carbonil ($F = 7,722$; $p = 0,002$; Fig. 5B). No córtex frontal, os níveis de proteína carbonil aumentaram em ratos submetidos à PM, e o protocolo EAA diminuiu os níveis de carbonil ($F = 4,532$; $p = 0,018$; Fig. 5B). No entanto, os protocolos de PM e EAA aumentaram os níveis de proteína carbonil no hipocampo de ratos submetidos ($F = 6,758$; $p = 0,004$; Fig. 5B).

Figura 5 A: Níveis de carbonil em soro e cérebro de fêmeas



Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em fêmeas submetidas à privação materna no dano em proteínas. Os níveis de carbonil foram avaliados no soro, córtex frontal e hipocampo. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com grupo controle; # $p < 0,05$ em comparação com grupo privado. Fonte: Do autor, 2025

Figura 5 B: Níveis de carbonil em soro e cérebro de machos



Legenda: Exercício aquático tradicional (moderado) ou exercício aquático avançado (intensidade) em machos submetidos à privação materna no dano em proteínas. Os níveis de carbonil foram avaliados no soro, córtex frontal e hipocampo. Os valores são expressos como média \pm erro padrão do erro padrão. * $p < 0,05$ em comparação com grupo controle; # $p < 0,05$ em comparação com grupo privado. Fonte: Do autor, 2025

6. DISCUSSÃO

O período neonatal é fundamental para o desenvolvimento cerebral e pode ser influenciado por fatores ambientais. Entre os eventos que ocorrem no início da vida, a PM é amplamente utilizada para investigar os efeitos do estresse no comportamento de filhos privados de cuidados maternos (Marco et al., 2015; Janetsian-Fritz et al., 2018). O exercício físico tem potencial neuroprotetor contra diversas formas de dano cerebral (Park et al., 2019). Pode melhorar a função cerebral em indivíduos com TDM e em modelos animais de depressão. Esses efeitos estão associados à redução dos sintomas depressivos, disfunção cognitiva, melhora do metabolismo energético e dos parâmetros de estresse oxidativo (Ren et al., 2024).

O presente estudo mostrou que ratos machos e fêmeas submetidos a estresse precoce e exercícios de EAT ou EAA não apresentaram diferença significativa quando avaliados na sessão de teste do reconhecimento do ambiente (Figura 1). Quando realizado em alta intensidade, o exercício físico pode impactar parâmetros comportamentais e cognitivos de diversas maneiras, dependendo da duração, frequência, intensidade e do estado fisiológico e psicológico do indivíduo (Batrakoulis, 2022; Ales et al., 2021). No presente estudo, a metodologia utilizada para realizar os exercícios incluiu treinamento de alta intensidade e exercícios realizados por longa duração, o que são possíveis razões para os resultados contraditórios.

Os resultados do Splash teste, usado para medir o comportamento anedônico, foi observado que fêmeas privadas e fêmeas do grupo PM+EAA apresentaram menor tempo de higiene, evidenciando comportamento do tipo depressivo. Mulheres são duas vezes mais deprimidas que os homens, e adversidades pós-natais precoces podem contribuir para a psicopatologia da depressão, especialmente em indivíduos vulneráveis, desencadeando comportamento anedônico (Houwing et al., 2018). Por sua vez, o exercício aquático avançado não foi capaz de reverter esse comportamento.

O teste do labirinto em cruz elevado foi aplicado para avaliar o comportamento ansioso. De acordo com a Figura 3, os animais submetidos a PM mais EEA ou PM mais EAT (fêmeas) apresentaram menos entradas nos braços fechados, indicando uma diminuição no comportamento ansioso dos animais após a aplicação dos protocolos de exercício. Esses resultados corroboram a literatura quando comparado esses grupos com o grupo privado, que apresentou uma diminuição nas entradas nos

braços abertos (machos) e um aumento nas entradas nos braços fechados (machos e fêmeas). O exercício físico tem se mostrado um grande aliado no tratamento de transtornos mentais, apresentando uma série de benefícios e reduzindo os sintomas desses transtornos. Um estudo mostrou que sessões únicas de HIIT aeróbico de alta intensidade (como o EEA, usado neste estudo) reduziram o sofrimento e a ansiedade entre indivíduos com depressão ou esquizofrenia de 15 minutos a três horas após o exercício (Heggelund et al., 2014; Wu et al., 2015). Outro estudo indicou que a nível psicológico, o exercício físico reduziu a ansiedade, aumentou a autoestima e a cognição e diminuiu o estresse, com benefícios para distúrbios do sono, alterações de humor e melhora da aprendizagem e da memória (Batista e Oliveira, 2015).

As Figuras 4 e 5 mostram os resultados da avaliação do estresse oxidativo em ratos submetidos a ambos os protocolos. O estresse precoce (aqui representado por PM) está relacionado ao desenvolvimento do TDM, levando a comportamentais e aumentando os níveis de estresse oxidativo em ratos (Réus et al., 2023). Estudos mostram que indivíduos com TDM apresentam níveis elevados de TBARS em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo um aumento do estresse oxidativo nesses indivíduos.

Ratas fêmeas submetidas a PM e EAA apresentaram menores níveis de TBARS no córtex pré-frontal em comparação ao grupo PM. No hipocampo, apenas as fêmeas do grupo PM+EAT apresentaram diminuição nos níveis de TBARS em comparação aos outros grupos. Em ratos machos, na região do córtex frontal, foi observada diminuição de TBARS em ambos os grupos (PM+EAT e PM+EAA) em comparação ao grupo PM. Entretanto, no hipocampo dos machos, foi relatado aumento nos níveis de TBARS no grupo PM+EAT, e diminuição no grupo PM+EAA em comparação ao grupo PM. Embora contraditórios, esses resultados mostram que o exercício físico foi capaz de alterar os níveis de estresse oxidativo, auxiliando na melhora das alterações comportamentais causadas pela PM. Corroborando esses dados, um estudo mostrou que exercícios de longa duração (3-20 semanas) promovem um desequilíbrio redox, diminuindo estresse oxidativo e aumentando as defesas do sistema antioxidante (Gomez-Cabrera, Domenech e Viña, 2008; Schuch et al., 2014).

Nonato et al. (2016) investigaram os efeitos de um protocolo de treinamento aquático em ratos Wistar. Após oito semanas de treinamento (cinco dias/semana, 30 minutos/dia), foi observada uma redução significativa nos níveis de TBARS, indicando

uma diminuição no dano oxidativo cerebral. Além disso, houve um aumento na atividade da SOD, sugerindo uma resposta adaptativa do sistema antioxidante enzimático. No entanto, não foram observadas alterações na capacidade antioxidante não enzimática total medida pelo ensaio FRAP (Nonato et al., 2016), que significa (recuperação de fluorescência após fotobranqueamento) e é uma técnica de microscopia de fluorescência amplamente utilizada para investigar a dinâmica e mobilidade de moléculas fluorescentes em sistemas biológicos, especialmente em membranas celulares e compartimentos intracelulares. Esses resultados indicam que o treinamento aquático pode atenuar o estresse oxidativo cerebral, principalmente por meio da modulação do sistema antioxidante enzimático.

Indivíduos com TDM apresentam níveis elevados de proteínas carbonila, sugerindo dano oxidativo que pode contribuir para disfunções cognitivas e emocionais (Ignácio et al., 2017). Por exemplo, um estudo observou que animais submetidos a estresse apresentaram aumento da atividade da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e níveis de proteínas carbonila no córtex pré-frontal, correlacionando-se com comportamentos depressivos (Qin et al., 2024). Os níveis de carbonila apresentaram resultados diferentes no presente estudo, mostrando-se maiores em fêmeas, inclusive nos grupos que realizaram exercício físico. Os grupos que realizaram exercício físico tiveram menores níveis em machos, exceto para o grupo PM+EAA, que apresentou maior nível de carbonila no hipocampo do que os demais.

Atualmente, o uso de exercícios físicos para auxiliar no processo de tratamento do TDM já está bem estabelecido e apresenta diversos benefícios. Uma meta-análise indicou que a atividade física parece ter efeitos positivos na saúde mental, incluindo a saúde psicológica e a função cognitiva, em crianças e adolescentes com deficiência intelectual (Yang, Liang e Sit, 2022). O exercício físico tem o potencial de reduzir significativamente os sintomas de ansiedade, e os mecanismos pelos quais ele produz esses efeitos envolvem uma combinação de fatores biológicos e psicológicos (Kandola e Stubbs, 2020). Além disso, um estudo mostrou que o exercício aquático pode ser uma terapia conservadora promissora para a saúde mental, com intensidade moderada a alta suficiente para causar mudanças positivas no cérebro (Jackson et al., 2022).

A intensidade e a duração do exercício físico podem apresentar resultados negativos quando realizados de forma intensificada, sendo esta uma possível limitação do presente estudo. O exercício físico de alta intensidade pode impactar

parâmetros comportamentais e cognitivos de diversas maneiras, dependendo de fatores como duração, frequência, intensidade e do estado fisiológico e psicológico do indivíduo. O exercício físico realizado de forma exacerbada aumenta a produção de EROs, promove inflamação sistêmica, prejudicando a plasticidade sináptica e o desempenho cognitivo, além de induzir danos musculares, resultando em baixo desempenho no exercício (Thirupathi et al., 2021).

O BDNF pode participar da patogênese de doenças cardiovasculares combinadas com transtornos mentais por meio de múltiplos mecanismos, como a regulação de respostas inflamatórias, estresse oxidativo e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Huang et al., 2025). Os efeitos inconsistentes do exercício podem ser observados em um estudo, pois apenas o exercício mais intenso melhorou o desempenho da memória ao aumentar os níveis de BDNF no hipocampo e no córtex pré-frontal. Portanto, o estudo afirmou que a melhora da memória associada ao BDNF depende da intensidade do exercício (Cefis et al., 2019).

Foi demonstrado que o exercício iniciado na adolescência não melhora continuamente a memória; apesar disso, induz um aumento na complexidade dos neuritos nas células de duplocortina, um processo essencial para a integração sináptica, em comparação ao exercício iniciado mais tarde na vida (O'leary et al., 2019). Outro estudo investigou os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) no estresse oxidativo, nos níveis de BDNF e nos mediadores inflamatórios no hipocampo de ratos. Após seis semanas de HIIT, os animais apresentaram redução significativa no dano oxidativo, aumento nas defesas antioxidantes enzimáticas (como a SOD) e não enzimáticas, além de aumento nos níveis de BDNF no hipocampo (Freitas et al., 2018). Esses achados sugerem que o HIIT pode melhorar a saúde cerebral modulando o estresse oxidativo e promovendo a neuroplasticidade por meio do aumento do BDNF. Assim, os benefícios do exercício estão diretamente ligados à sua intensidade. Os resultados controversos dificultam a definição de um protocolo que beneficie o TDM e, conseqüentemente, a anedonia e a cognição. Embora o protocolo do presente estudo tenha demonstrado melhora no comportamento ansioso, é necessária uma possível modulação dos protocolos de exercício físico, visando mensurar a intensidade para estudos futuros.

7. CONCLUSÃO

As evidências deste estudo sugerem que o protocolo de PM levou a um comportamento anedônico em fêmeas, e o exercício avançado manteve esse comportamento. No entanto, tanto o exercício avançado quanto o tradicional diminuíram o comportamento do tipo ansioso em fêmeas. Além disso, o aumento do comportamento do tipo ansioso induzido pela PM em machos foi revertido apenas com o exercício avançado., a PM induziu um déficit na memória em machos e fêmeas com ambos os exercícios. Por outro lado, tanto o exercício avançado quanto o tradicional reduziram os danos lipídicos e proteicos causados pela PM, mas esses efeitos foram dependentes da área (periferia ou cérebro) e do sexo.

Mais estudos são necessários para identificar o protocolo de exercícios ideal para o TDM que possa padronizar os efeitos benéficos sobre anedonia, ansiedade e cognição. Além disso, mais estudos para avaliar os efeitos comportamentais e neuroquímicos do estresse precoce são de suma importância. Outro desafio é identificar a influência do sexo na neurobiologia do TDM e na prática de exercícios físicos, o que deve ser examinado mais de perto em pesquisas.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B. B. et al. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochemical pharmacology*, v. 72, n. 11, p. 1605–21, 2006.

BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discovery Today*, v. 25, n. 7, p. 1270–1276, jul. 2020.

BLACK, C. N. et al. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, v. 51, p. 164–175, jan. 2015.

BOWLBY, J.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Maternal care and mental health: a report prepared on behalf of the World Health Organization as a contribution to the United Nations programme for the welfare of homeless children. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/who-40724>.

CARLESSI, A. S. et al. Sex differences on the response to antidepressants and psychobiotics following early life stress in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 220, p. 173468, out. 2022.

ČATER, M.; MAJDIČ, G. How early maternal deprivation changes the brain and behavior? *European Journal of Neuroscience*, v. 55, n. 9-10, 28 abr. 2021.

DIAZ, A. P. et al. Treatment-resistant bipolar depression: concepts and challenges for novel interventions. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 44, n. 2, 21 maio 2021.

DING, R. et al. Lateral habenula IL-10 controls GABAA receptor trafficking and modulates depression susceptibility after maternal separation. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 122, p. 122–136, 10 ago. 2024.

GIRIDHARAN, V. V. et al. Maternal deprivation increases microglial activation and neuroinflammatory markers in the prefrontal cortex and hippocampus of infant rats. *Journal of Psychiatric Research*, v. 115, p. 13–20, ago. 2019.

GROLLI, R. E. et al. Quetiapine effect on depressive-like behaviors, oxidative balance, and inflammation in serum of rats submitted to chronic stress. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, v. 396, n. 7, p. 1423–1433, jul. 2023.

GAO, Y. et al. Causal impacts of psychiatric disorders on cognition and the mediating effect of oxidative stress: a Mendelian randomization study. *Antioxidants (Basel)*, v. 14, n. 2, 29 jan. 2025

HUANG, F. et al. BDNF mediates the heart-brain axis: implications for cardiovascular diseases and mental disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 29 abr. 2025. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s00406-025-02016-w.

KNAPEN, J. et al. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression. *Disability and Rehabilitation*, v. 37, n. 16, p. 1490–1495, 24 out. 2015.

LINDQVIST, D. et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, v. 76, p. 197–205, fev. 2017.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, v. 65, n. 9, p. 732–741, maio 2009.

MOHAMMADI, S. et al. Understanding Role of Maternal Separation in Depression, Anxiety, and Pain Behaviour: A Mini Review of Preclinical Research With Focus on Neuroinflammatory Pathways. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, v. 85, n. 1, p. e70002, fev. 2025.

NEMEROFF, C. B.; OWENS, M. J. Treatment of mood disorders. *Nature Neuroscience*, v. 5, supl., p. 1068–1070, nov. 2002.

RÉUS, G. Z. et al. Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: evidences from animal and human studies. *Journal of Psychiatric Research*, v. 68, p. 316–328, set. 2015.

RÉUS, G. Z. et al. Early life experience contributes to the developmental programming of depressive-like behaviour, neuroinflammation and oxidative stress. v. 95, p. 196–207, 1 dez. 2017.

RÉUS, G. Z. et al. Major depressive disorder as a neuro-immune disorder: Origin, mechanisms, and therapeutic opportunities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 155, p. 105425, 1 dez. 2023.

RÉUS, G. Z. et al. Enriquecimento ambiental resgata o estresse oxidativo e prejuízos comportamentais induzidos pela privação de cuidados maternos: diferenças dependentes do sexo e do desenvolvimento. *Molecular Neurobiology*, v. 60, n. 12, dez. 2023.

RIDKER, P. M. Inflammatory Biomarkers and Risks of Myocardial Infarction, Stroke, Diabetes, and Total Mortality: Implications for Longevity. *Nutrition Reviews*, v. 65, p. S253–S259, 28 jun. 2008.

RUSH, A. J. STAR*D: What Have We Learned? *American Journal of Psychiatry*, v. 164, n. 2, p. 201–204, fev. 2007.

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

VETULANI, J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacological Reports*, v. 65, n. 6, p. 1451–1461, 2013.

XI, Y. Q. et al. Association of inflammation cytokines with cognitive function in first-episode major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry*, v. 15, p. 1473418, Summer 2025.

ZANTA, N. C.; ASSAD, N.; SUCHECKI, D. Neurobiological mechanisms involved in maternal deprivation-induced behaviours relevant to psychiatric disorders. v. 16, 13 abr. 2023.

ZHANG, Y. et al. Maternal separation regulates sensitivity of stress-induced depression in mice by affecting hippocampal metabolism. *Physiology & Behavior*, v. 279, p. 114530, 15 maio 2024.

ANEXOS

ANEXO I- CEUA



Universidade do Extremo Sul Catarinense
Comissão de Ética no Uso de Animais



CERTIFICADO

Certificamos que o projeto abaixo especificado, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Título do projeto	Avaliação dos efeitos comportamentais e neuroquímicos da aplicação de exercícios aeróbicos e de resistência em ratos submetidos a um modelo animal de depressão
Project title	Evaluation of behavioral and neurochemistry effects of aerobic and resistance exercises in rats subjected to an animal model of depression
Número do protocolo Protocol number	59/2021
Pesquisador principal Principal Investigator	GISLAINE ZILLI RÉUS
Pesquisadores Researchers	Laura de Araujo Borba, Josimar Grassi Pereira, Maria Eduarda Mendes Botelho, Larissa Raupp Maciel, Nicolay Serafim Martinello, Alex Paulo Zeferino Padilha, Monique Cardoso André, Catharina de Bem Ribeiro, Lara Resendes Cichella, Caion Alves Rodrigues, Thiago Amorim Cunha do Nascimento, Beatriz da Costa Chade, Flávia Saccon Niero, Eduarda Hilário Albino, Ramiro Doyenart Ferreira, Letícia Manfredini Leonardo, Kevan Souza Cadorin, Laísa Nazário dos Santos, Lucas Cândido Pedro, Rafahel Francisco Carvalho.
Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/09/2021 a 01/09/2025
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico / Wistar
Idade/Peso	1-86 dias / 10g-350g
Número de animais	Masculino 168 / Feminino 210 (sendo 42 matrizes)
Procedência	Biotério Unesc

The Ethics Committee on Animal Use on Research, sanctioned by the resolution number 03/2017/Câmara Propex, in accordance with federal law number 11.794/08, has analyzed the Project that was Approved in its ethical and methodological aspects. Any alteration of the original version of this project must be previously submitted to the Committee for further analyzes. May you have further questions, please contact us by e-mail ceua@unesc.net.



Universidade do Extremo Sul Catarinense
Comissão de Ética no Uso de Animais



Josiane Budni
Josiane Budni
Coordenadora da CEUA

Criciúma-SC, 05 de setembro de 2024