



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Maria Eduarda Velho de Souza

**PAPEL DA NEUROPLASTICIDADE NOS EFEITOS BENÉFICOS
DO EXERCÍCIO FÍSICO NA ANSIEDADE**

Florianópolis

2022

Maria Eduarda Velho de Souza

PAPEL DA NEUROPLASTICIDADE NOS EFEITOS BENÉFICOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA ANSIEDADE

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Severo Rodrigues.

Co-Orientador: Me. Pedro Borges de Souza

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

souza, maria eduarda velho de
papel da neuroplasticidade nos efeitos benéficos do
exercício físico na ansiedade / maria eduarda velho de
souza ; orientadora, Ana Lúcia Severo Rodrigues,
coorientador, Pedro Borges de Souza , 2022.
27 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Ansiedade. 3. BDNF. 4.
Neuroplasticidade . 5. Exercício Físico . I. Severo
Rodrigues, Ana Lúcia . II. Borges de Souza , Pedro . III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Farmácia. IV. Título.

Maria Eduarda Velho de Souza

**Papel da Neuroplasticidade nos Efeitos Benéficos do Exercício Físico na
Ansiedade**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 19 de novembro de 2022



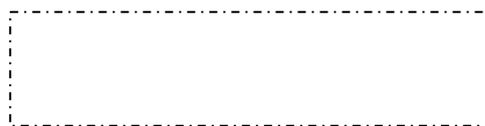
Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof.(a) Ana Lúcia Severo Rodrigues

Orientador(a)



Prof. Dr. Leandro Bertoglio de Souza

Instituição UFSC



Prof^a Dr^a Ariane Zamoner Pacheco de Souza

Instituição UFSC

Florianópolis, 2022

RESUMO

A ansiedade é um dos transtornos psiquiátricos de maior prevalência na população mundial e teve um grande aumento no contexto pandêmico. Desta forma, estratégias farmacológicas e não farmacológicas de enfrentamento da ansiedade são necessárias. Neste contexto, o exercício físico se destaca como uma estratégia não farmacológica eficiente e que promove inúmeros benefícios para a saúde humana. O nosso estudo propõe-se a realizar uma revisão narrativa da literatura, buscando compreender o papel da neuroplasticidade nos efeitos benéficos do exercício físico na ansiedade. A metodologia aplicada neste trabalho foi a busca de artigos científicos nas plataformas PubMed, SCIELO, SCOPUS e COCHRANE *Library* nos últimos 20 anos. Os estudos apontam que o exercício físico promove efeito ansiolítico, sendo este efeito relacionado a aumento da produção de irisina pelo músculo, aumento de BDNF no cérebro, principalmente no hipocampo e córtex pré-frontal, e neurogênese hipocampal. Este estudo poderá contribuir para a compreensão dos mecanismos bioquímicos associados ao efeito ansiolítico do exercício físico, estimulando a sua prática pela população.

Palavras-chave: Ansiedade; BDNF; Exercício físico; Irisina; Neuroplasticidade.

ABSTRACT

Anxiety is one of the most prevalent psychiatric disorders in the world population and had a large increase in the pandemic context. Thus, pharmacological and non-pharmacological strategies for coping with anxiety are necessary. In this context, physical exercise stands out as an efficient non-pharmacological strategy that promotes numerous benefits for human health. Our study aims to carry out a narrative review of the literature to understand the role of neuroplasticity in the beneficial effects of physical exercise on anxiety. The methodology applied in this work was the search for scientific articles in PubMed, SCIELO, SCOPUS and COCHRANE Library platforms in the last 20 years. Studies have indicated that physical exercise promotes anxiolytic effect, and this effect is related to increased production of irisin by the muscle, increase of BDNF in the brain, mainly in the hippocampus and prefrontal cortex, and hippocampal neurogenesis. This study may contribute to the understanding of the biochemical mechanisms associated with the anxiolytic effect of physical exercise, stimulating its practice by the population.

Key words: Anxiety; BDNF; Physical exercise; irisin; Neuroplasticity.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	METODOLOGIA	16
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
3.1	PAPEL DA NEUROPLASTICIDADE NA FISIOPATOLOGIA DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E NO SEU TRATAMENTO	17
3.2	NEUROPLASTICIDADE COM A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO	19
4	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade são classificados pela Classificação Internacional de Doenças (ICD-11) e segundo a última edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5) em transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social (fobia social), transtorno do pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizado, transtorno de ansiedade induzido por substância/medicamentos, transtorno de ansiedade devido a outra condição médica e transtorno de ansiedade não específico (American Psychiatric Association, 2013).

Os transtornos de ansiedade são muito prevalentes na população em todo o mundo, representando 3,3% das doenças globais e custando aproximadamente 74 bilhões de euros para 30 países europeus (Gustavsson, Anders, et al, 2010). Um estudo realizado no Brasil em 2019 por Costa e colaboradores com 2.361 adultos jovens indicou uma prevalência de 27,4% para este transtorno. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente um a cada quatro indivíduos terá, ou teve, um transtorno de ansiedade. A prevalência global anual para transtornos de ansiedade foi estimada em aproximadamente 14%, o que significa que 61,5 milhões de indivíduos, só na Europa, apresentaram um transtorno de ansiedade nos últimos 12 meses do ano de 2017 (Stein et al., 2017). Alguns estudos sugerem que países com baixa renda possuem uma menor prevalência de transtornos de ansiedade do que países com alta renda (Craske et al., 2017).

A ansiedade costuma se apresentar em indivíduos jovens, embora uma leve porcentagem seja em adultos devido a exposição ao estresse (Kessler et al, 2003). No final da adolescência e início da idade adulta (15-25 anos), a prevalência acumulada de todos os transtornos de ansiedade varia entre 20% e 30%, (Copeland et al., 2014; Ormel et al., 2015), o que sugere que uma em cada três a cinco crianças e adolescentes têm um transtorno de ansiedade em algum momento de sua infância. Na idade adulta de 10% a 14% da população preenche os critérios do DSM para transtorno de ansiedade, e a mais comum é a fobia específica, seguida pelo transtorno de ansiedade social e transtorno de pânico ou agorafobia (Penninx et al., 2021).

Assim como a depressão, a ansiedade afeta cerca de duas vezes mais as mulheres do que os homens. Há fatores que podem ser a causa para essa diferença,

como causas psicossociais (abuso sexual na infância e estresse crônico) mas também a genética e fatores neuroquímicos (Bandelow et al., 2015). As taxas de pessoas afetadas por transtornos de ansiedade cresceram significativamente no contexto da pandemia de COVID-19 (de Mello et al., 2022) e a maior parcela da população afetada foi a de pessoas que estavam na linha de frente de combate ao coronavírus, mas também houve um aumento considerável nos sintomas de ansiedade na população em geral (Chew et al., 2020; Bueno-Notivol et al., 2021; de Mello et al., 2022).

Os antidepressivos são considerados a primeira linha de tratamento farmacológico para a maioria dos transtornos de ansiedade. Contudo, esses fármacos estão frequentemente associados a efeitos adversos, incluindo desconforto gastrointestinal, diarreia, nervosismo, insônia, dor de cabeça, entre outros (Sadock et al., 2017). Os benzodiazepínicos são eficazes para o tratamento de transtornos de ansiedade, porém o possível uso abusivo e dependência limitam o uso desses fármacos. Os efeitos adversos ligados aos benzodiazepínicos normalmente incluem sonolência, tontura, e em indivíduos idosos o aumento no risco de quedas (Katzman et al., 2014; Sadock et al., 2017).

Considerando a limitação do tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade, e sua associação com uma saúde física prejudicada (doença cardiovascular, mortalidade cardíaca, doenças metabólicas, doenças respiratórias e distúrbios do sono), alternativas para o manejo deste transtorno são necessárias (Baldwin et al., 2008; Wehry et al., 2015). Neste contexto, estudos mostram que o exercício físico aeróbico ou treino de resistência podem atuar na prevenção e no manejo de transtornos de ansiedade, além de contribuir para amenizar suas comorbidades. Mesmo com um número considerável de estudos, ainda não está bem estabelecida a intensidade e a frequência da atividade física que promove a redução da ansiedade. Além disto, a gravidade do transtorno e a faixa etária e sexo podem influenciar a efetividade do exercício físico (Carter et al., 2021).

O exercício físico pode representar uma forma promissora, de baixo custo e acessível como opção de tratamento para indivíduos com ansiedade. Estudos observacionais documentaram uma associação inversa do exercício físico com os sintomas de ansiedade. Em um estudo publicado em 2003 por Goodwin et al. com 8.098 adultos que se exercitavam regularmente, foi demonstrada uma redução no

risco de diagnóstico de transtorno de ansiedade comparado com indivíduos sedentários. Em outro estudo publicado por De Moor et al. em 2006, com 19.288 participantes nos países baixos (Holanda), foi observado que aqueles indivíduos que realizaram 240 minutos de exercício físico moderado por semana reportaram menor nível de ansiedade e neuroticismo, comparados com aqueles que não praticavam exercício físico.

Como citado acima, o exercício físico aparenta possuir efeitos benéficos em relação à ansiedade e pode promover melhora da função cognitiva e neurogênese hipocampal em ratos e camundongos. Estes efeitos parecem estar relacionados com o aumento de neurotrofinas, especialmente BDNF, em regiões encefálicas que desempenham papel crucial na neuroplasticidade, como o hipocampo (Siteneski et al., 2020).

Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa da literatura, buscando compreender o papel da neuroplasticidade nos efeitos benéficos do exercício físico na ansiedade, buscando estudos em animais e humanos.

2 METODOLOGIA

O artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o papel da neuroplasticidade no efeito ansiolítico do exercício físico. A revisão abrangeu artigos científicos e capítulos de livros disponíveis nas bases de dados: *United States National Library of Medicine* (PubMed), Elsevier's Scopus (SCOPUS) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). Os filtros utilizados nas buscas foram publicações datadas entre janeiro de 2002 até os dias atuais nos idiomas inglês ou português. As palavras chave definidas para a busca foram "anxiety", "signaling pathway", "BDNF", "physical exercise" e "neuroplasticity". Foram selecionados artigos com estudos em animais e em humanos. Foi utilizado como critério de exclusão os estudos que não apresentavam o resumo e não abordavam a temática em estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PAPEL DA NEUROPLASTICIDADE NA FISIOPATOLOGIA DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E NO SEU TRATAMENTO

Muitas regiões cerebrais associadas com respostas defensivas e ao medo estão envolvidas nos transtornos de ansiedade, como a amígdala, que recebe informações do tálamo, do córtex pré-frontal medial (mCPF) e do hipocampo através de ramificações que vão desde o núcleo central da amígdala, até outras regiões como o hipotálamo, o núcleo de leito da estria terminal e a substância cinzenta periaquedutal (Knight e Depue, 2019; Feinstein et al., 2022).

Os transtornos de ansiedade normalmente aparecem quando há uma desregulação na neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica, e podem envolver os sistemas monoaminérgicos, neuropeptidérgicos e endocanabinóides (Sartori et al., 2019). Quando há alguma alteração em alguns desses sistemas podem ocorrer prejuízos à neuroplasticidade (Krystal et al., 2009; Bandelow et al., 2015). Tratamentos farmacológicos podem promover alterações benéficas na função neural e na circuitaria envolvida nos transtornos de ansiedade, estimulando processos de neuroplasticidade (Krystal et al., 2009).

A neuroplasticidade é definida como a capacidade do sistema nervoso central (SNC) de alterar sua atividade, reorganizando sua estrutura, função ou conexões em resposta a estímulos intrínsecos ou extrínsecos. Pode ocorrer um aumento ou diminuição nas conexões sinápticas entre os neurônios em resposta às experiências vividas, tanto devido a alteração na sinaptogênese quanto na neurogênese. O hipocampo é um das principais estruturas encefálicas envolvidas na neuroplasticidade (Puderbaugh et al., 2022; Cotman et al., 2007).

A neuroplasticidade depende da disponibilidade de neurotrofinas que geram alterações no crescimento e na diferenciação celular. As neurotrofinas são uma família de proteínas intimamente relacionadas com a sobrevivência, desenvolvimento e funcionalidade do SNC e do sistema nervoso periférico (Kozorovitskiy e Gould., 2003). As principais neurotrofinas envolvidas no processo de neuroplasticidade são o fator

neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF), o fator de crescimento neural (NGF) e fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) (Levy et al., 2018; Miranda et al., 2019).

O BDNF tem um papel essencial na plasticidade sináptica (sinaptogênese e LTP), neurogênese e resistência ao estresse (Marosi et al., 2014). A sinalização mediada pelo BDNF pode estimular a biogênese mitocondrial aumentando o número de mitocôndrias necessárias para apoiar a função de sinapses recém-formadas e potencializadas (Mattson et al., 2018). Além de atuar no SNC, o BDNF pode influenciar os sistemas periféricos contribuindo para a redução da ingestão alimentar, aumento da taxa de oxidação da glicose, diminuição do nível de glicose no sangue e aumento da sensibilidade à insulina (Tsao et al., 2008; Shohayeb et al., 2018). Desta forma, o BDNF não é apenas crítico para o SNC, mas também interconecta processos centrais e periféricos relacionados à regulação do metabolismo e homeostase (Knaepen et al., 2010). No que diz respeito ao papel do BDNF nos transtornos de ansiedade, um estudo pré-clínico publicado em 2006 por Chen e colaboradores desempenhou um papel essencial na compreensão da importância desta neurotrofina na fisiopatologia e tratamento da ansiedade. Este estudo utilizou um grupo de camundongos com uma mutação no gene do BDNF na posição 66, com troca de um resíduo de Valina (Val) por Metionina (Met), gerando animais heterozigoto +/-Met e homozigoto Met/Met. Ambos apresentaram comprometimento na liberação de BDNF. Esses animais apresentaram também redução do volume hipocampal e arborização dendrítica. Os camundongos Met/Met apresentaram um comportamento tipo ansioso, uma vez que o tempo e o número de vezes no centro do teste de campo aberto foi menor em relação aos camundongos controle. Já no teste do labirinto em cruz elevado houve uma diminuição significativa no tempo gasto nos braços abertos e na entrada nestes braços, o que também caracteriza um comportamento tipo ansioso. Os camundongos BDNF knockout +/- (apresentam cerca de 50% do conteúdo de BDNF cerebral diminuído em relação a animais controle) também mostraram um fenótipo ansioso em ambos os testes. Considerando que uma das primeiras linhas de tratamento dos transtornos de ansiedade são os inibidores da recaptação de serotonina e os mesmos quando administrados cronicamente promovem um aumento nos níveis de BDNF (Lu et al. 2018; Heinrich et al., 2021), este mesmo estudo também investigou a resposta à fluoxetina nos camundongos Met/Met e +/-, que apresentavam

uma depleção de BDNF. Em camundongos Met/Met a resposta à fluoxetina foi atenuada quando comparada aos animais controle e nos camundongos BDNF knockout +/- a fluoxetina não foi efetiva em promover efeito ansiolítico. Estes resultados sugerem o papel essencial do BDNF para o efeito ansiolítico da fluoxetina, bem como seu papel fundamental na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade (Chen et al., 2006). Um estudo realizado por Yu e colaboradores em 2012 também demonstrou que animais tratados com fluoxetina com heterozigose para o gene Val/Met não apresentaram resposta ansiolítica.

Apesar das evidências de que a prática de exercício físico tem efeito positivo em seres humanos, muitos respondem de modo diferente. Isso pode ser explicado por alterações genéticas que interferem em funções cognitivas (Ieraci et al., 2016). Estudos têm mostrado que o polimorfismo no gene do BDNF no qual há uma substituição da Valina pela Metionina na posição 66 (Val66Met) que prejudica a liberação de BDNF está associada a maior susceptibilidade a problemas cognitivos e distúrbios psiquiátricos, incluindo ansiedade (Mandolini et al., 2019; Notaras et al., 2015; Bueller et al., 2006).

Um estudo realizado por Ieraci e colaboradores mostrou que camundongos machos adultos com a mutação BDNF Met/Met apresentaram menor resposta ansiolítica com a prática de exercício físico quando comparado com os camundongos BDNF Val/Val. Segundo os autores, essa redução na resposta ansiolítica pode estar associada à neurogênese reduzida e baixos níveis de BDNF no hipocampo.

Um estudo realizado por Stein e colaboradores (2005) mostrou que o polimorfismo Val/Met está associado com uma baixa extroversão e aumento do neuroticismo, principalmente em mulheres (Stein et al., 2005). Corroborando com os estudos de que o BDNF têm um papel central na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade, um estudo com camundongos com o polimorfismo Val/Met mostrou que estes animais apresentaram maior resposta ao estresse mediado pelo cortisol e maiores níveis de ansiedade quando comparado aos indivíduos humanos homozigotos Val/Val (Colzato et al., 2011).

3.2 NEUROPLASTICIDADE COM A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico (EF) tem sido descrito como um eficiente modulador do estado de saúde através de vários mecanismos, incluindo aumento da bioenergética

mitocondrial, síntese de adenosina trifosfato (ATP) e redução da lipogênese, redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e do estresse do retículo endoplasmático e efeito anti-inflamatório e neuroprotetor (Byun e Kang 2016; Radak et al., 2016; Kruk et al., 2020). Em relação aos transtornos de ansiedade pode-se citar que um dos efeitos benéficos do exercício físico é promover a neurogênese hipocampal adulta, a qual é dependente da disponibilidade de BDNF que, conforme foi mencionado na seção anterior, desempenha um papel importante na fisiopatologia da ansiedade (Kandola et al., 2019). A prática do exercício físico em animais também pode promover aumento no volume do hipocampo, particularmente os exercícios aeróbicos (Cotman et al., 2007; Li et al., 2017), inclusive em pessoas com esquizofrenia e idosos (Pajonk et al. 2010; Erickson et al. 2011).

Um estudo realizado com mulheres idosas constatou que 12 semanas de exercícios aeróbicos e de resistência melhoraram a função cognitiva e a expressão do BDNF (Byun e Kang et al., 2016). Camundongos Swiss fêmeas submetidos a exercício físico do tipo aeróbico moderado em esteira por 28 dias apresentaram aumento da proliferação, diferenciação e sobrevivência neuronal na região do giro denteado dorsal e ventral (Siteneski et al., 2020). Este mesmo protocolo de exercício físico promoveu efeito do tipo ansiolítico (aumento do tempo de permanência no centro do aparato e redução das respostas de autocuidado e defecação em animais exercitados submetidos a administração do peptídeo beta amiloide ($A\beta 1-40$)) no teste do campo aberto) em camundongos Swiss machos, sendo esse feito associado com aumento de proliferação e de sobrevivência celular no giro denteado hipocampal, tanto em animais controles como em animais submetidos a administração de peptídeo beta amiloide ($A\beta 1-40$) (Rosa et al., 2019). O exercício físico aeróbico (esteira e roda de corrida voluntária) também aumentou a diferenciação celular, proliferação e sobrevivência no hipocampo de ratos Sprague-Dawley (Yau et al. 2014; Park et al. 2017). Ainda, o exercício físico promoveu um aumento no número de células no giro denteado hipocampo, córtex pré-frontal e córtex orbital (Brockett et al., 2015; Davidson et al., 2012; McEwen et al., 2016). Além disso, o exercício físico também aumentou a densidade e o comprimento de espinhos dendríticos no córtex pré-frontal medial, além de ter aumentado o conteúdo da proteína sináptica sinaptofisina nessa mesma região (Brockett et al, 2015).

Estes efeitos do exercício físico na neuroplasticidade em regiões encefálicas relevantes para o humor e afeto podem estar relacionados com ativação de vias de sinalização bioquímicas que promovem estímulo de processos de neuroplasticidade. Neste sentido, diferentes protocolos de exercício físico aeróbico (esteira e roda de corrida voluntária) promoveram aumento da fosforilação da proteína cinase B (Akt), da proteína de ligação ao elemento responsivo ao monofosfato de adenosina cíclico (CREB), bem como o conteúdo de BDNF no hipocampo de ratos Wistar (Aguiar et al., 2011; Wu et al., 2020; Bechara et al., 2014). Os níveis de CREB também aumentaram após o treinamento de força (Wu et al., 2020).

Ploughman e colaboradores (2008) realizaram um protocolo com ratos praticando exercício físico na forma de corrida ou caminhada, por sessenta minutos/cinco vezes por semana em um modelo animal de isquemia cerebral e demonstraram que o exercício físico pode promover neuroplasticidade mesmo em condições patológicas e adversas do cérebro. Os animais que praticaram exercício físico de forma intensa tiveram aumento imediato do BDNF cerebral, assim como aqueles animais que praticaram exercício físico voluntário, porém estes tiveram um aumento de BDNF mais duradouro, em torno de até 2 horas. O estudo de Vaynman e colaboradores (2004) também mostrou que em ratos a prática de exercícios físicos por uma semana já foi suficiente para aumentar o BDNF.

Um dos mecanismos pelos quais o exercício físico pode promover neurogênese hipocampal é pelo aumento da produção de irisina que é uma miocina formada no músculo através da clivagem e glicosilação da proteína transmembrana fibronectina tipo III contendo o domínio 5 (FNDC5), a qual é estimulada pelo co-ativador-1 α do receptor γ ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α). Estudos mostram que a prática de exercício físico regula positivamente a expressão de PGC-1 α no músculo esquelético de camundongos e seres humanos (Wrann et al., 2013). Quando há contração muscular a proteína FNDC5 sofre lise e libera a irisina, uma proteína constituída por 112 resíduos de aminoácidos, que é liberada na circulação sanguínea (Boström et al. 2012). Um estudo realizado por Wrann e colaboradores em 2013 com camundongos que realizam exercício físico voluntário na roda de corrida por 30 dias mostrou que a administração periférica de FNDC5 ao fígado resultou em aumento na expressão de BDNF no hipocampo de camundongos. Como mencionado

anteriormente, o BDNF está intrinsecamente ligado a efeitos ansiolíticos, o que pode sugerir que a irisina, provocando aumento de BDNF seja responsável por amenizar sintomas ansiosos.

Siteneski e colaboradores publicaram um estudo no qual administraram irisina por via intracerebroventricular e mostraram que camundongos tratados com irisina apresentaram uma diminuição no tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda quando comparado ao grupo controle (efeito antidepressivo), bem como aumento do tempo gasto no centro do teste de campo aberto, sugerindo um efeito ansiolítico da irisina. De forma semelhante, um estudo realizado por Uysal e colaboradores (2018) mostrou que houve uma forte correlação positiva entre os níveis de irisina cerebral e o número de entradas no centro do teste de campo aberto e nos braços abertos no labirinto em cruz elevado, sugerindo um efeito ansiolítico decorrente da prática de exercício aeróbico voluntário em camundongos machos.

Huh et al. em 2012 observaram maiores níveis plasmáticos de irisina após 30 minutos de exercício de corrida, mas não após 8 semanas de intervenção de treinamento, e em mulheres que realizaram exercício físico de alta intensidade foi observado aumento nos níveis de irisina 30 minutos após a prática do exercício, o que pode sugerir que a irisina pode estar presente em níveis elevados de maneira transitória, mas que não se tem esse efeito prolongado, mesmo com a prática de exercício físico contínua a irisina só estará aumentada momentos após a prática do mesmo. Um estudo de Nygaard et al. (2015) revelou que sessões únicas de exercícios de resistência intensa e treinamento de força pesada levaram a aumentos transitórios nos níveis de irisina em indivíduos saudáveis.

Os estudos abordados mostram como o exercício físico tem a capacidade de atuar contra os efeitos da ansiedade, atuando com liberação de irisina muscular, aumento de BDNF cerebral, maior neurogênese e melhora do humor, conforme ilustrado na Figura 1. Esses fatores sugerem que o exercício físico deve ser uma alternativa para a prevenção e/ou tratamento dos transtornos de ansiedade, mas a prática de atividade física possui inúmeros benefícios comprovados cientificamente além dos já mencionados, como melhora das funções cardiovasculares, menor propensão de um acidente vascular cerebral, de desenvolver doenças

neurodegenerativas, como Alzheimer e doença de Parkinson, osteoporose, diabetes, síndrome metabólica (Pescatello et al., 2013).

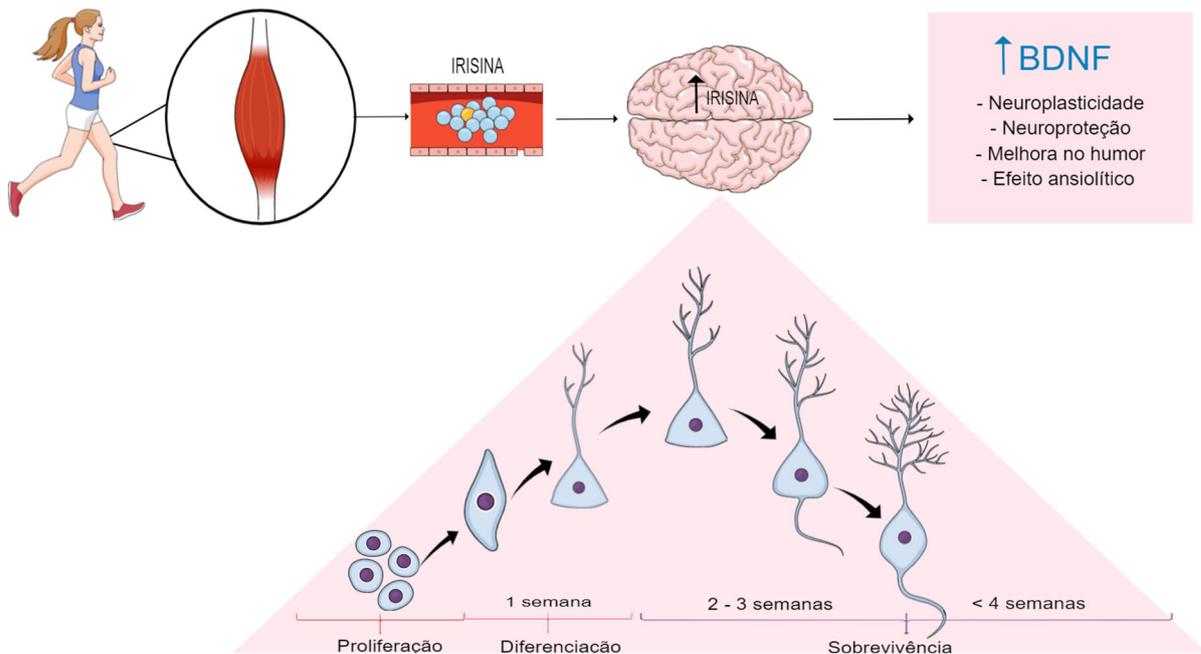


Figura 1: Efeitos ansiolíticos com a prática de exercício físico

Com a prática de exercício físico ocorre contração muscular que permite então a secreção de FNDC5 que por clivagem gera seu metabólito irisina. Esta proteína entra na circulação sanguínea e consegue atravessar a barreira hematoencefálica e nos circuitos cerebrais estimula o aumento de BDNF e neurogênese, além de promover efeito neuroprotetor e de melhora do humor e efeito ansiolítico (Qi et al., 2022).

4 CONCLUSÃO

De acordo com dados apresentados neste trabalho sugere-se que a prática de exercício físico é uma alternativa eficiente, segura e acessível para o manejo dos transtornos de ansiedade. Além dos inúmeros benefícios para a saúde geral, a prática de exercício físico é capaz de estimular a neuroplasticidade através da liberação de neurotrofinas, que pode ocorrer via produção da miocina irisina. Dentre as neurotrofinas, o BDNF se destaca por seu papel essencial na sinaptogênese e neurogênese, sendo portanto fundamental para a saúde mental e melhora dos transtornos de ansiedade. Estudos mais aprofundados no futuro podem elucidar quais são os exatos mecanismos de neuroplasticidade que promovem tais efeitos.

REFERÊNCIAS

- Aguiar Jr, A. S., Castro, A. A., Moreira, E. L., Glaser, V., Santos, A. R., Tasca, C. I., ... & Prediger, R. D. (2011). Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mechanisms of Ageing and Development*, 132(11-12), 560-567.
- Baldwin, D. S. (2008). Room for improvement in the pharmacological treatment of anxiety disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 14(33), 3482-3491.
- Bandelow, B., & Domschke, K. (2015). Panic disorder. In *Anxiety Disorders and Gender* (pp. 31-48). Springer, Cham.
- Bechara, R. G., Lyne, R., & Kelly, Á. M. (2014). BDNF-stimulated intracellular signalling mechanisms underlie exercise-induced improvement in spatial memory in the male Wistar rat. *Behavioural Brain Research*, 275, 297-306.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.
- Brockett, A. T., LaMarca, E. A., & Gould, E. (2015). Physical exercise enhances cognitive flexibility as well as astrocytic and synaptic markers in the medial prefrontal cortex. *PloS One*, 10(5), e0124859.
- Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., & Zubieta, J. K. (2006). BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biological Psychiatry*, 59(9), 812-815.
- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International Journal Of Clinical And Health Psychology*, 21(1), 100196..

- Byun, J. E., & Kang, E. B. (2016). The effects of senior brain health exercise program on basic physical fitness, cognitive function and BDNF of elderly women-a feasibility study. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 20(2), 8.
- Carter, T., Pascoe, M., Bastounis, A., Morres, I. D., Callaghan, P., & Parker, A. G. (2021). The effect of physical activity on anxiety in children and young people: A systematic review and meta-analysis. *Journal Of Affective Disorders*, 285, 10-21.
- Chen, Z. Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C. J., ... & Lee, F. S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *science*, 314(5796), 140-143.
- Chew, N. W., Lee, G. K., Tan, B. Y., Jing, M., Goh, Y., Ngiam, N. J., ... & Sharma, V. K. (2020). A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain, Behavior, And Immunity*, 88, 559-565.
- Colzato, L. S., Van der Does, A. W., Kouwenhoven, C., Elzinga, B. M., & Hommel, B. (2011). BDNF Val66Met polymorphism is associated with higher anticipatory cortisol stress response, anxiety, and alcohol consumption in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1562-1569.
- Copeland, W. E., Angold, A., Shanahan, L., & Costello, E. J. (2014). Longitudinal patterns of anxiety from childhood to adulthood: the Great Smoky Mountains Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(1), 21-33.
- Costa, C. O. D., Branco, J. C., Vieira, I. S., Souza, L. D. D. M., & Silva, R. A. D. (2019). Prevalence of anxiety and associated factors in adults. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 68, 92-100.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30(9), 464-472.
- Craske, M. G., Stein, M. B., Eley, T. C., Milad, M. R., Holmes, A., Rapee, R. M., & Wittchen, H. U. (2017). Correction: anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-1.
- Davidson, R. J., & McEwen, B. S. (2012). Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nature Neuroscience*, 15(5), 689-695.
- de Mello, A. J., Moretti, M., & Rodrigues, A. L. S. (2022). SARS-CoV-2 consequences for mental health: Neuroinflammatory pathways linking COVID-19 to anxiety and depression. *World Journal of Psychiatry*, 12(7), 874.
- De Moor, M. H., Beem, A. L., Stubbe, J. H., Boomsma, D. I., & De Geus, E. J. (2006). Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. *Preventive Medicine*, 42(4), 273-279.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017-3022.
- Feinstein, J. S., Gould, D., & Khalsa, S. S. (2022). Amygdala-driven apnea and the chemoreceptive origin of anxiety. *Biological Psychology*, 108305.
- Goodwin, R. D. (2003). Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Preventive Medicine*, 36(6), 698-703.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., ... & CDBE2010 Study Group. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(10), 718-779.
- Heinrich, I. A., Freitas, A. E., Wolin, I. A., Nascimento, A. P. M., Walz, R., Rodrigues, A. L. S., & Leal, R. B. (2021). Neuronal activity regulated pentraxin (narp) and GluA4 subunit of AMPA receptor may be targets for fluoxetine modulation. *Metabolic Brain Disease*, 36(4), 711-722.

- Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, *61*(12), 1725-1738.
- Ieraci, A., Madaio, A. I., Mallei, A., Lee, F. S., & Popoli, M. (2016). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met human polymorphism impairs the beneficial exercise-induced neurobiological changes in mice. *Neuropsychopharmacology*, *41*(13), 3070-3079.
- Kandola, A., Ashdown-Franks, G., Hendrikse, J., Sabiston, C. M., & Stubbs, B. (2019). Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *107*, 525-539.
- Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., & Van Ameringen, M. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC psychiatry*, *14*(1), 1-83.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ... & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, *289*(23), 3095-3105.
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M., & Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. *Sports Medicine*, *40*(9), 765-801.
- Knight, L. K., & Depue, B. E. (2019). New frontiers in anxiety research: the translational potential of the bed nucleus of the stria terminalis. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 510.
- Kozorovitskiy, Y., & Gould, E. (2003). Adult neurogenesis: a mechanism for brain repair?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 721-732.
- Kruk, J., Kotarska, K., & Aboul-Enein, B. H. (2020). Physical exercise and catecholamines response: benefits and health risk: possible mechanisms. *Free Radical Research*, *54*(2-3), 105-125.
- Krystal, J. H., Tolin, D. F., Sanacora, G., Castner, S. A., Williams, G. V., Aikins, D. E., ... & D'Souza, D. C. (2009). Neuroplasticity as a target for the pharmacotherapy of anxiety disorders, mood disorders, and schizophrenia. *Drug Discovery Today*, *14*(13-14), 690-697.
- Levy, M. J., Boulle, F., Steinbusch, H. W., van den Hove, D. L., Kenis, G., & Lanfumey, L. (2018). Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*, *235*(8), 2195-2220.
- Li, D. J., Li, Y. H., Yuan, H. B., Qu, L. F., & Wang, P. (2017). The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*, *68*, 31-42.
- Lu, Y., Ho, C. S., McIntyre, R. S., Wang, W., & Ho, R. C. (2018). Effects of vortioxetine and fluoxetine on the level of Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF) in the hippocampus of chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Brain Research Bulletin*, *142*, 1-7.
- Mandolini, G. M., Lazzaretti, M., Pigoni, A., Delvecchio, G., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2019). The impact of BDNF Val66Met polymorphism on cognition in bipolar disorder: a review: special section on “translational and neuroscience studies in affective disorders” Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summaries relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative *Journal of Affective Disorders*, *243*, 552-558.
- Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *25*(2), 89-98.

- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(2), 81-94.
- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2016). Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 3-23.
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 363.
- Notaras, M., Hill, R., & van den Buuse, M. (2015). The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Molecular Psychiatry*, *20*(8), 916-930.
- Nygaard, H., Slettaløkken, G., Vegge, G., Hollan, I., Whist, J. E., Strand, T., ... & Ellefsen, S. (2015). Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PloS One*, *10*(3), e0121367.
- Ormel, J., Raven, D., van Oort, F., Hartman, C. A., Reijneveld, S. A., Veenstra, R., ... & Oldehinkel, A. J. (2015). Mental health in Dutch adolescents: a TRAILS report on prevalence, severity, age of onset, continuity and co-morbidity of DSM disorders. *Psychological Medicine*, *45*(2), 345-360.
- Pajonk, F. G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., ... & Falkai, P. (2010). Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *67*(2), 133-143.
- Park, H. S., & Kim, T. W. (2017). Paternal physical exercise improves spatial learning ability by enhancing hippocampal neuroplasticity in male pups born from obese maternal rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*, *13*(3), 266.
- Penninx, B. W. J. H., Pine, D. S., Holmes, E. A., & Reif, A. (2021). Anxiety disorders (vol 397, pg 914, 2021). *Lancet*, *397*(10277), 880-880.
- Pescatello, L. S., Riebe, D., & Thompson, P. D. (Eds.). (2013). *ACSM's Guidelines For Exercise Testing And Prescription*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Ploughman, M. (2008). Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function. *Developmental Neurorehabilitation*, *11*(3), 236-240.
- Puderbaugh, M., & Emmady, P. D. (2022). Neuroplasticity. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Qi, J. Y., Yang, L. K., Wang, X. S., Wang, M., Li, X. B., Feng, B., ... & Zhang, K. (2022). Mechanism of CNS regulation by irisin, a multifunctional protein. *Brain Research Bulletin*.
- Radak, Z., Suzuki, K., Higuchi, M., Balogh, L., Boldogh, I., & Koltai, E. (2016). Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. *Free Radical Biology and Medicine*, *98*, 187-196.
- Rosa, J. M., Pazini, F. L., Olescowicz, G., Camargo, A., Moretti, M., Gil-Mohapel, J., & Rodrigues, A. L. S. (2019). Prophylactic effect of physical exercise on A β 1-40-induced depressive-like behavior: Role of BDNF, mTOR signaling, cell proliferation and survival in the hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *94*, 109646.
- Sadock, B., Sadock, V. A., & Sussman, N. (2017). *Kaplan & Sadock's pocket handbook of psychiatric drug treatment*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Sartori, S. B., & Singewald, N. (2019). Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacology & therapeutics*, *204*, 107402.

- Shohayeb, B., Diab, M., Ahmed, M., & Ng, D. C. H. (2018). Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy. *Translational Neurodegeneration*, 7(1), 1-19.
- Siteneski, A., Olescowicz, G., Pazini, F. L., Camargo, A., Fraga, D. B., Brocardo, P. S., ... & Rodrigues, A. L. S. (2020). Antidepressant-like and pro-neurogenic effects of physical exercise: the putative role of FNDC5/irisin pathway. *Journal of Neural Transmission*, 127(3), 355-370.
- Stein, D. J., Scott, K. M., De Jonge, P., & Kessler, R. C. (2022). Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues in Clinical Neuroscience*.
- Stein, M. B., Fallin, M. D., Schork, N. J., & Gelernter, J. (2005). COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*, 30(11), 2092-2102.
- Stonerock, G. L., Hoffman, B. M., Smith, P. J., & Blumenthal, J. A. (2015). Exercise as treatment for anxiety: systematic review and analysis. *Annals of Behavioral Medicine*, 49(4), 542-556.
- Tsao, D., Thomsen, H. K., Chou, J., Stratton, J., Hagen, M., Loo, C., ... & Lin, J. C. (2008). TrkB agonists ameliorate obesity and associated metabolic conditions in mice. *Endocrinology*, 149(3), 1038-1048.
- Uysal, N., Yuksel, O., Kizildag, S., Yuce, Z., Gumus, H., Karakilic, A., ... & Ates, M. (2018). Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and increased levels of irisin in brain and white adipose tissue. *Neuroscience Letters*, 676, 92-97.
- Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*, 20(10), 2580-2590.
- Wehry, A. M., Beesdo-Baum, K., Hennelly, M. M., Connolly, S. D., & Strawn, J. R. (2015). Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Current Psychiatry Reports*, 17(7), 1-11
- Wrann, C., White, J., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ... & Spiegelman, B. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha. *FNDC5 Pathway Cell Metab.*, 18, 649659.
- Wu, Y., Deng, F., Wang, J., Liu, Y., Zhou, W., Qu, L., & Cheng, M. (2020). Intensity-dependent effects of consecutive treadmill exercise on spatial learning and memory through the p-CREB/BDNF/NMDAR signaling in hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 386, 112599.
- Yau, S. Y., Li, A., Zhang, E. D., Christie, B. R., Xu, A., Lee, T. M., & So, K. F. (2014). Sustained running in rats administered corticosterone prevents the development of depressive behaviors and enhances hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity without increasing neurotrophic factor levels. *Cell Transplantation*, 23(4-5), 481-492.
- Yu, H., Wang, D. D., Wang, Y., Liu, T., Lee, F. S., & Chen, Z. Y. (2012). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism alters vulnerability to stress and response to antidepressants. *Journal of Neuroscience*, 32(12), 4092-4101.