



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Efeitos do Exercício Físico no Cérebro

Marta Coimbra Henriques Lopes Dias

Junho'2017



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Efeitos do Exercício Físico no Cérebro

Marta Coimbra Henriques Lopes Dias

Orientado por:

Prof. Doutor Samuel Pombo

Junho'2017

Resumo

Introdução:

A actividade física tem um papel importante não só na prevenção de doenças crónicas como também na de morte prematura. Uma boa condição física está positivamente associada a independência funcional, mobilidade, bem-estar psicológico e qualidade de vida.

Tem sido feita alguma investigação nos últimos anos acerca da influência do exercício físico nas funções cognitivas, em humanos. Sugere-se que o exercício físico tem implicações na neurogénese, funções hipocampais, cognição e regulação do humor.

Objectivo:

Esta revisão tem como objectivo sistematizar as informações dos artigos em que se encontrou uma relação positiva entre o exercício físico e o cérebro humano. Saber as implicações que o exercício físico tem no cérebro, mais especificamente nos sintomas depressivos, na neurogénese, memória, aprendizagem, demências, inclusive na Doença de Alzheimer.

Métodos:

Foi realizada uma pesquisa literária nas bases de dados MEDLINE (PubMed), PMC (PubMed Central e e ScienceDirect (Elsevier). Foram introduzidas as palavras-chave: *exercício físico; neurogénese; memória; aprendizagem; demência; cognição; depressão; hipocampo.*

Resultados:

O exercício aeróbico pode melhorar substancialmente o humor em doentes com episódios depressivos. Também é eficaz a reduzir a perda de volume hipocampal, que se verifica no final da vida adulta e causa melhorias na memória.

A curto prazo pode facilitar neuroplasticidade e reduz as consequências biológicas e cognitivas do envelhecimento. O exercício regular está associado a atraso do início dos sintomas de demência, incluindo a Doença de Alzheimer, comprovando a sua importância na população de idade mais avançada.

A capacidade física está positivamente relacionada com o desempenho escolar, sendo que níveis mais altos de actividade física estão associados a melhor *performance* cognitiva.

Conclusões:

O exercício aeróbico tem mais efeito no cérebro do que outros tipos de exercício. Este, causa aumento do volume hipocampal.

A Doença de Alzheimer e Depressão estão associadas à atrofia do hipocampo. O facto do exercício físico para além de aumentar o volume hipocampal, prevenir ou atrasar o aparecimento dos sintomas da Doença de Alzheimer e atenuar os sintomas de Depressão, pode indicar um papel importante do Hipocampo nesta relação.

O exercício físico também contribui para melhores desempenhos cognitivos, melhorando a memória em indivíduos saudáveis.

Mais investigações nesta área da influência do estilo de vida na saúde mental são importantes. O exercício é um exemplo de como o baixo custo se pode aliar à eficácia na saúde.

Palavras-chave:

Exercício físico; depressão; memória; Hipocampo; Doença de Alzheimer.

Abstract

Introduction:

Physical activity plays an important role not only in preventing chronic diseases but also in preventing premature death. Good physical condition is positively associated with functional independence, mobility, psychological well-being and quality of life.

Some research has been done in recent years on the influence of physical exercise on cognitive functions in humans. It is suggested that physical exercise has implications in neurogenesis, hippocampal functions, cognition and mood regulation.

Aims:

This review aims to systematize information from articles in which a positive relationship between physical exercise and the human brain has been found. Know the implications that physical exercise has on the brain, more specifically on depressive symptoms, neurogenesis, memory, learning, dementias, including Alzheimer's Disease.

Methods:

A literature search was carried out in the databases MEDLINE (PubMed), PMC (PubMed Central and eDepartmentDirect (Elsevier). Key words: *physical exercise; neurogenesis; memory; learning; dementia; cognition; depression; hippocampus.*

Results:

Aerobic exercise can substantially improve mood in patients with depressive episodes. It is also effective in reducing hippocampal volume loss, which occurs late in adult life and causes memory improvements.

In the short term it may facilitate neuroplasticity and reduce the biological and cognitive consequences of aging. Regular exercise is associated with delayed onset of symptoms of dementia, including Alzheimer's disease, proving its importance in the elderly population.

Physical ability is positively related to school performance, and higher levels of physical activity are associated with better cognitive performance.

Conclusions:

Aerobic exercise has more effect on the brain than other types of exercise. This causes increased hippocampal volume. Alzheimer's Disease and Depression are associated with hippocampal atrophy. The fact that physical exercise increases hippocampal volume, preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease symptoms and alleviating the symptoms of Depression, may indicate an important role of the Hippocampus in this relationship.

Exercise also contributes to better cognitive performance by improving memory in healthy individuals.

Further research in this area of the influence of lifestyle on mental health is important. Exercise is an example of how low cost can ally with health effectiveness.

Key words:

Physical exercise; depression; memory; Hippocampus; Alzheimer's disease.

Acrónimos

BDNF – *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (Factor Neurotrófico Derivado do Cérebro).

IGF-1 - *Insulin-like Growth Factor 1* (Factor de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1).

VEGF- *Endothelial Growth Factor* (Factor de Crescimento Endotelial Vascular).

Índice

Introdução.....	1
Métodos.....	6
Resultados.....	7
Discussão.....	11
Limitações.....	17
Conclusões.....	18
Agradecimentos.....	19
Referências Bibliográficas.....	20

Introdução

Exercício físico e saúde

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a saúde como «bem-estar físico, mental e social, não somente a ausência de doença». Neste sentido, uma vida com hábitos saudáveis, que inclua actividade física regular, deve ser promovida (Vina *et al.*, 2012).

O sedentarismo é um factor de risco modificável para doenças cardiovasculares e uma variedade de doenças crónicas, incluindo Diabetes *Mellitus*, Cancro (Cólon e Mama), Obesidade, Hipertensão, doenças dos ossos e articulações (Osteoporose e Osteoartrite) e Depressão (Bouchard *et al.*, 1994).

Uma melhoria da aptidão musculoesquelética está positivamente associada a independência funcional, mobilidade, bem-estar psicológico e qualidade de vida no geral (Warburton *et al.*, 2001).

O facto da actividade física ser benéfica para a saúde já é conhecido há muitos anos. Nos tempos Greco-Romanos, há 2500 anos, Hipócrates (460-370 AC) e mais tarde Galileu (129-210 AC) reconheceram a necessidade de promover e prescrever exercício para benefícios relacionados com a saúde (Speed *et al.*, 2010). Existem também registos de exercício organizado para a promoção de saúde, antes dos tempos Greco-Romanos, que datam de 2500 AC, na China (Lyon *et al.*, 1978). Já Platão (427-347 AC), afirmou: «a falta de actividade destrói o estado de saúde de qualquer ser humano, enquanto que o movimento e o exercício físico planeado preservam-no» (Fox *et al.*, 1968).

A actividade física tem um papel importante não só na prevenção de doenças crónicas como também na de morte prematura. Ainda assim, existem dúvidas em relação à quantidade óptima (frequência, volume e intensidade) e mínima, para se atingirem os benefícios pretendidos na saúde. Existe evidência de que a intensidade do exercício físico está inversamente e linearmente associado a mortalidade. (Lee *et al.*, 2001). A actividade física regular está associada a um aumento da esperança média de vida de 1 a 2 anos, aos 80 anos. (Paffenbarger *et al.*, 1986)

A *American Heart Association* aconselha a exercício aeróbico moderado a intenso no mínimo 30 minutos, 5 dias por semana (total de 150 minutos), ou exercício aeróbico de alta intensidade no mínimo 25 minutos, 3 dias por semana (total de 75 minutos); ou ainda, uma combinação de exercício aeróbico moderado e intenso ao longo da semana. A isto, deve-se adicionar exercício de resistência muscular de moderada a alta intensidade, pelo menos dois dias por semana, para benefícios adicionais na saúde.

A OMS acrescenta que a actividade aeróbica deve ter pelo menos 10 minutos seguidos de duração; para benefícios adicionais aconselha ainda a aumentar o exercício aeróbico de intensidade moderada para 300 minutos por semana, ou 150 minutos de actividade aeróbica intensa em vez de moderada, semanalmente (para adultos entre os 18 e 64 anos). Em relação aos indivíduos acima dos 65 anos de idade, mesmo que não se possam recomendar doses muito elevadas de actividade física, devem ser fisicamente activos, dentro das suas possibilidades.

Os indivíduos com problemas de saúde específicos, como Doença Cardiovascular ou Diabetes, devem procurar aconselhamento médico antes de tentar alcançar as *guidelines* recomendadas pela OMS. O mesmo se aplica às grávidas.

É importante referir que as pessoas sedentárias devem começar com pequenas quantidades de actividade física e gradualmente ir aumentando a duração, a frequência e a intensidade.

Ainda que semanalmente os gastos de energia sejam baixos, estes podem estar associados a benefícios para a saúde. Uma quantidade de exercício semanal que seja metade da recomendada pode ser suficiente, especialmente para indivíduos inactivos e idosos (Lee *et al.*, 2001).

Num estudo, mostrou-se que 150 minutos de exercício moderado aeróbico, por semana, foram suficientes para serem cognitivamente protectores e associados a um aumento do volume hipocampal e melhoria da memória espacial (Erickson *et al.*, 2011).

Sendo comum a utilização de termos como «actividade física», «exercício» e «condição física», é importante proceder-se à distinção destes termos. A actividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pelo aparelho músculo-esquelético que resulte num gasto de energia. Pode ser categorizada como ocupacional, desportiva, exercício físico planeado, tarefas em casa ou outras. O exercício físico não é sinónimo de actividade física, mas sim uma subcategoria da mesma. É um tipo de actividade física que é planeada, estruturada e repetitiva e tem um objectivo final, como por exemplo, a melhoria da condição física do indivíduo. As actividades como a ocupacional, actividades domésticas e muitas outras actividades diárias, são tipicamente executadas do modo mais eficiente possível. Estas actividades são habitualmente executadas com poupança de energia. Por esta razão, distinguem-se do exercício físico. A condição física pode estar relacionada com a saúde ou as competências físicas da pessoa. A resistência cardiorrespiratória, a força muscular, a flexibilidade e a composição corporal são todos componentes relacionados com a condição física (Caspersen *et al.*, 1985).

Exercício físico e cognição

O exercício físico aumenta a neurogénese e função Hipocampais, melhora a cognição e regula o humor (Penninx et al., 2002; Pereira et al., 2007; Chapman et al., 2013). Estes benefícios dependem de factores como o aumento da vascularização e o aumento da produção dos factores de crescimento. Entre estes, o BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) parece ter um papel importante. Os efeitos benéficos do exercício físico podem constituir um recurso importante para atenuar o declínio cognitivo associado à deterioração Hipocampal que acontece com a idade e melhorar sintomas depressivos (Chieffi et al., 2017).

Um estudo de Eriksson, Gage e colaboradores, proporcionou evidência directa da neurogénese em humanos (Eriksson et al., 1998).

O Hipocampo é uma região cerebral dos mamíferos que tem uma capacidade impressionante de reorganização estrutural. Este permanece estruturalmente plástico durante a vida. A neuroplasticidade cerebral é um mecanismo fundamental para a aprendizagem, memória e cognição no geral. No cérebro do adulto, o Hipocampo é uma estrutura crítica para a formação de certos tipos de memória e regulação do humor. (Leuner et al., 2010).

Durante muitos anos, os investigadores acreditaram que a neurogénese, a produção de novos neurónios através da divisão de células estaminais dentro do Cérebro, acontecia apenas durante o desenvolvimento embrionário e não no Cérebro de um adulto. Contudo, nas últimas décadas, evidências experimentais mostraram que a neurogénese também ocorre no cérebro de adultos, particularmente em 2 zonas: o Bulbo Olfativo (envolvido na percepção de odores) e no Hipocampo (sobretudo envolvido na consolidação da memória) (Whitman et al., 2009; Kempermann et al., 2015).

O Hipocampo é uma estrutura límbica bilateral que desempenha um papel importante no processo de aprendizagem (Milner et al., 1955; Lisman et al., 1999). É composto por duas subestruturas que são fisiologicamente distintas.

Uma é o «cornu Ammonis», cujos subcampos (CA1, CA2, CA3) contêm células piramidais que apresentam diferenças regionais no seu tamanho, *input* aferente e projecções eferentes.

A outra, o giro dentado, é uma estrutura em forma de C que é formado por células granulosas. Os novos neurónios parecem ser formados a partir de células progenitoras que estão numa região inferior à camada de células granulosas, sendo denominada «zona subgranular» (Ernst et al., 2006). Eriksson et al. (1998) demonstrou que uma única célula progenitora no giro dentado pode dar origem a novos neurónios. Spalding et al. (2013) estimou que cerca de 700 novos neurónios são acrescentados ao Hipocampo diariamente.

O processo da neurogênese Hipocampal ocorre num período de 4 semanas, e resulta na formação de novos neurónios que exibem características morfológicas e electrofisiológicas como aquelas das células granulosas maduras (van Praag *et al.*, 2002).

Foi também descoberto que novos neurónios, em determinadas condições, podem ser criados noutras regiões cerebrais, incluindo o neocórtex (Gould *et al.*, 1999; Dayer *et al.*, 2005).

Os novos neurónios no Hipocampo de adultos aumentam a plasticidade sináptica durante um período de tempo após a sua diferenciação (Ge *et al.*, 2007; Schmidt-Hieber *et al.*, 2004).

Tem sido discutido se ocorre uma produção suficiente de novos neurónios que possa contribuir significativamente para a função cerebral (Spalding *et al.*, 2013).

Altman (1962) foi o primeiro a demonstrar que a neurogênese no giro dentado persiste na vida adulta. Apesar da neurogênese não ser limitada aos períodos pós-natais e juvenis, o nível de produção de novos neurónios tem um declínio progressivo quando ocorre a transição para a vida adulta.

O ambiente influencia a neurogênese nos adultos. O exercício voluntário aumenta de forma significativa a neurogênese Hipocampal (van Praag *et al.*, 1999; van Praag e Christie *et al.*, 1999; Eadie *et al.*, 2005; Farmer *et al.*, 2004).

Tem sido feita alguma investigação nos últimos anos acerca da influência do exercício físico nas funções cognitivas, em humanos (Chieffi *et al.*, 2017).

O exercício físico pode ter também implicações na Perturbação Depressiva e demências, como a Doença de Alzheimer.

A Perturbação Depressiva faz parte das perturbações do humor, que também podem ser tidas como doenças afectivas. Em relação aos aspectos clínicos da síndrome depressiva, estes podem ter sintomas afectivos/emocionais, como tristeza, ansiedade e irritabilidade; sintomas cognitivos, como lentificação, pensamento monotemático, ideação suicida, défice de atenção; sintomas somáticos, como astenia, insónia, queixas álgicas; por último, sintomas motores e comportamentais, como alterações psico-motoras (agitação/inibição), tentativas de suicídio e isolamento social. A Perturbação Depressiva afecta cada vez mais pessoas, na sociedade moderna.

Já as demências, como a Doença de Alzheimer, são cada vez mais comuns, devido ao envelhecimento da população (a prevalência duplica em cada 5 anos após os 60 anos). Nas demências ocorre uma deterioração progressiva das funções cognitivas, conduzindo a perda de memória e outras alterações cognitivas. Também se dão alterações de comportamento, que levam a uma perda de autonomia para a realização das actividades de vida diárias cada vez maior à medida que a doença progride.

Assim, considerando a literatura que demonstra uma relação entre o exercício físico e o funcionamento do cérebro, mais especificamente nos sintomas depressivos, na neurogênese, memória, aprendizagem, demências, esta revisão tem como objectivo sistematizar as informações dos artigos em que se encontrou uma relação positiva entre o exercício físico e o cérebro humano.

Métodos

Foram procurados artigos em Inglês e Português nos seguintes motores de busca e bases de dados: MEDLINE (PubMed), PMC (PubMed Central) e ScienceDirect (Elsevier).

Na pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *exercício físico, neurogênese, memória, aprendizagem, enhancement, doenças neurodegenerativas, cognição, depressão, hipocampo, prevenção, tratamento, declínio cognitivo.*

Dos 56 artigos encontrados, foram excluídos os que datavam de antes de 2000, os que faziam somente testes em ratos/ratazanas e os que não mostravam uma relação directa ou muito sugestiva entre o exercício e o cérebro.

Foram, assim, incluídos 16 artigos, no total, realizados depois do ano 2000, em humanos, que mostram os efeitos directos do exercício/actividade física/boa condição física no cérebro.

Resultados

Nesta revisão literária, foram considerados 16 estudos relativos às implicações que a actividade física tem no cérebro, mais especificamente nos sintomas depressivos, na neurogénese, memória, aprendizagem, demência no geral e Doença de Alzheimer. As características desses estudos estão representadas nas Tabelas I, II e III.

Tabela I – Efeito do exercício físico e/ou actividade física nos sintomas depressivos.

Artigo	População	Tipo de Exercício	Duração	Resultados e Conclusões
Penninx BW <i>et al.</i> (2002) Estados Unidos.	N=439; com 60 anos ou mais. 98 com sintomas depressivos graves inicialmente e 340 com sintomas depressivos leves.	Exercício de resistência ou Exercício aeróbico.	18 meses.	O exercício físico aeróbico diminuiu significativamente os sintomas depressivos. O exercício de resistência não teve nenhum impacto nos sintomas.
Leppamaki S <i>et al.</i> (2004) Finlândia.	N=98; 11 homens e 87 mulheres.	Exercício aeróbico.	8 semanas.	O exercício físico e a exposição à luz solar, individualmente ou combinados, são bem tolerados e eficazes na diminuição dos sintomas depressivos.
Dimeo F <i>et al.</i> (2001) Alemanha.	N=12; média de idade 49 anos. 5 homens e 7 mulheres. Todos os participantes já tiveram um episódio Depressivo Major segundo o DSM IV.	Andar numa passadeira (exercício aeróbico).	30 minutos por dia durante 10 dias.	O exercício aeróbico pode melhorar substancialmente o humor em doentes com episódios depressivos, num curto período de tempo.
Mather AS <i>et al.</i> (2002) Inglaterra.	N=86; doentes 53 anos ou mais. Diagnosticados com Perturbação do Humor.	Aulas de 45 minutos que envolviam exercícios de resistência, força e alongamentos.	34 semanas.	O exercício está associado a melhorias modestas nos sintomas depressivos logo às 10 semanas.
Dunn AL <i>et al.</i> (2005) Estados Unidos.	N=80; idades entre os 20 e 45 anos. Diagnosticados com Depressão Major.	Exercício aeróbico.	12 semanas.	O exercício aeróbico numa dose consistente com as recomendações de saúde pública é uma forma eficaz de tratamento da Depressão Major

				leve a moderada. Uma dose menor é comparável a efeito placebo.
--	--	--	--	---

Tabela II – Efeito do exercício físico e/ou actividade física na neurogénese, memória e aprendizagem.

Artigo	População	Tipo de Exercício	Duração	Resultados e Conclusões
Pereira AC <i>et al.</i> (2007) Estados Unidos.	N=11; idade média=33 (entre os 21 e 45 anos); 2 homens e 9 mulheres.	Exercício aeróbico.	3 meses.	O exercício causa aumento do volume sanguíneo ao nível do giro dentado (no hipocampo), sendo que este volume está relacionado com melhorias na cognição, inclusive aprendizagem.
Chapman SB <i>et al.</i> (2013) Estados Unidos.	N=37; idades entre 57 e 75; sedentários.	Exercício aeróbico.	3 vezes/semana, 1 hora de duração, ao longo de 12 semanas.	Exercício aeróbico a curto prazo pode facilitar neuroplasticidade e reduz as consequências biológicas e cognitivas do envelhecimento. Melhora a saúde cerebral de adultos sedentários.
Erickson KI <i>et al.</i> (2011) Estados Unidos	N=120 Grupo de exercício: N=60; Grupo controlo (alongamentos): N=60.	Exercício aeróbico.	1 ano	O exercício aeróbico é eficaz a reduzir a perda de volume hipocampal, que se verifica no final da vida adulta. O mesmo também causa melhorias na memória.
Castelli DM <i>et al.</i> (2007) Estados Unidos.	N=259; alunos de escola pública do 3º e 5º anos.	Testes de força muscular, capacidade aeróbica e composição corporal (a condição física foi testada).	-	A capacidade física está positivamente relacionada com o desempenho escolar. O IMC está inversamente relacionado com o desempenho escolar.

Tabela III – Efeito do exercício físico e/ou actividade física na demência no geral e Doença de Alzheimer.

Artigo	População	Tipo de Exercício	Duração	Resultados e Conclusões
Weuve J <i>et al.</i> (2004) Estados Unidos.	N=18766; todas mulheres; idades entre os 70 e 81 anos.	Andar (exercício aeróbico).	2 anos.	Níveis mais altos de actividade física estão associados a melhor <i>performance</i> cognitiva. A actividade física, como andar, a longo-prazo está associada a menor declínio cognitivo, em mulheres de idade mais avançada.
Larson EB <i>et al.</i> (2006) Estados Unidos.	N=1740; >65 anos; sem problemas cognitivos.	Vários tipos de exercício (nadar, andar, escalar, aeróbica, levantamento de pesos, alongamentos)	3 vezes/semana no mínimo; pelo menos 15 min de cada vez; ao longo de 6,2 anos.	O exercício regular está associado a atraso do início dos sintomas de demência e Doença de Alzheimer, comprovando a sua importância na população de idade mais avançada.
Abbott RD <i>et al.</i> (2004) Estados Unidos.	N=2257; idades entre 71 e 93 anos; todos homens; saudáveis.	Andar (exercício aeróbico)	Distância percorrida diária de 1991 até 1993.	Andar reduz o risco de demência. Promover um estilo de vida activo em homens, pode ajudar a sua <i>performance</i> cognitiva quando têm idade avançada.
Lautenschlager NT <i>et al.</i> (2008) Estados Unidos-	N=138; ≥ 50 anos; com problemas de memória, mas sem critérios para demência.	Andar ou outro tipo de exercício aeróbico, assim como exercícios de força (Programa variado de exercício)	3 vezes/semana; sessões de 50 minutos; durante 6 meses.	Adultos com problemas de memória subjectivos, depois de um programa de exercício de 6 meses, têm uma melhoria modesta da <i>performance</i> cognitiva até um período de pelo menos 18 meses.

Barnes DE <i>et al.</i> (2008) Estados Unidos.	N=2736; idade média = 83 ± 4 anos; sem evidência de demência.	Vários tipos de actividade física (jardinagem, cozinhar, ir às compras, fazer voluntariado).	De Janeiro de 2002 até Fevereiro de 2004 – 2 anos.	Movimento diário medido com um actígrafo está associado a melhor função cognitiva e diminuição da probabilidade de déficits cognitivos em mulheres de idade avançada.
Buchman AS <i>et al.</i> (2012) Estados Unidos.	N=716; sem demência.	Exercício e actividade física (não exercício).	4 anos.	Um maior nível de actividade física diária está associada a redução do risco de Doença de Alzheimer.
Middleton LE <i>et al.</i> (2011) Estados Unidos.	N=197; idade média=74,8 anos.	Exercício físico moderado a intenso (jogging, andar, bicicleta) e actividade física de baixa intensidade (trabalho doméstico, tarefas diárias).	3 anos.	Maiores gastos de energia podem ser protectores contra déficits cognitivos, havendo uma relação entre a dose e a resposta.

Discussão

Efeitos do Exercício Físico nos Sintomas Depressivos

A saúde mental tanto em populações clínicas como não clínicas é positivamente influenciada pelo exercício físico. Alguns dos efeitos psicológicos são maior bem-estar, redução da ansiedade, aumento da autoconfiança, maior satisfação sexual, redução do humor depressivo e melhoria do funcionamento cognitivo geral (Hughes, 1984).

Foi provado que o exercício aeróbico, incluindo «jogging», natação, ciclismo, caminhadas, jardinagem, e dançar, reduzem a ansiedade e depressão. Foi proposto que estas melhorias se devem ao aumento do fluxo sanguíneo no cérebro e à influência no eixo HPA (hipotalâmico-pituitário-adrenal) (Guskowska *et al.*, 2004).

O eixo HPA comunica com as várias regiões cerebrais, incluindo o sistema límbico, que controla a motivação e o humor; a amígdala, que gera o medo em resposta ao stress; e o hipotálamo, que desempenha um papel importante na formação de memórias, assim como no humor e motivação (Sharma *et al.*, 2006).

O envolvimento do hipocampo em doenças do humor tem sido sugerido por estudos com recurso a Ressonância Magnética, que demonstram uma pequena redução do volume hipocampal em doentes com Depressão (Campbell & MacQueen, 2004). Para além disso, o stress predispõe os indivíduos para desenvolver ansiedade e depressão, inibindo a neurogénese hipocampal. Como foi visto, o exercício físico promove a neurogénese hipocampal. Posto isto, é um elemento importante no alívio dos sintomas destas doenças.

O facto do exercício promover um aumento da sociabilização e de melhorar a autoeficácia e autoestima dos indivíduos, também podem explicar, em parte, as melhorias no humor (Hughes, 1984).

As modificações do estilo de vida podem ser uma maneira custo-eficaz de melhorar a saúde e a qualidade de vida. Estas mudanças podem ser particularmente importantes em indivíduos com Doenças Mentais graves diagnosticadas. Estes indivíduos têm muitas vezes risco de doenças crónicas associadas ao seu comportamento sedentário e efeitos adversos dos medicamentos que tomam, incluindo Doença Cardiovascular, Diabetes e Hiperlipidémia (Richardson *et al.*, 2005). Uma componente essencial de alteração do estilo de vida é o exercício.

O exercício físico reduz sintomas depressivos em adultos sem doença mental diagnosticada (Penninx *et al.*, 2002; Leppamaki *et al.*, 2004; Dimeo *et al.*, 2004).

Indivíduos (jovens e idosos) que realizam programas específicos de exercício físico têm menos sintomas depressivos e têm menos probabilidade de desenvolverem Depressão *Major* (Kritz-Silverstein *et al.*, 2001; Strawbridge *et al.*, 2002; Motl *et al.*, 2004).

A eficácia do exercício físico como tratamento da Depressão *Major* foi estudada por Dimeo *et al.* (2001). No estudo realizado o exercício teve um impacto positivo na diminuição dos sintomas de Depressão.

Dunn *et al.* (2005) estudou o efeito do exercício em 80 adultos com Depressão *Major*. O estudo tinha 3 condições: exercício aeróbico moderado, exercício aeróbico de baixa intensidade e exercício de flexibilidade. O grupo de exercício aeróbico moderado teve melhorias mais significativas do que os dos outros 2 grupos

O efeito do exercício físico aliado à medicação antidepressiva foi estudado por Mather *et al.* (2002). Os doentes que participaram em aulas de exercício tiveram melhoria mais significativa do que o grupo controlo.

Os efeitos antidepressivos do exercício físico na Depressão *Major*, têm efeito para além do período de tratamento, com benefícios de 21 meses (Singh *et al.*, 2001) e 6 meses (Babyak *et al.*, 2000), após o cumprimento do programa de exercícios.

Resumindo, vários estudos apoiam e confirmam que o exercício tem um efeito significativo benéfico nos sintomas depressivos tanto em pessoas com Depressão *Major*, como em pessoas sem a doença diagnosticada, mas com sintomas depressivos.

Efeitos do Exercício Físico na Neurogênese, Memória e Aprendizagem

A literatura demonstra que o exercício tem efeitos benéficos no hipocampo, uma região cerebral particularmente sensível ao declínio que ocorre com a idade. O exercício voluntário aumenta de forma significativa a neurogênese hipocampal (Eadie *et al.*, 2005; Farmer *et al.*, 2004).

Várias investigações mostraram o aumento das concentrações do BDNF sérico, sugerindo o papel chave deste factor neurotrófico no aumento do volume hipocampal e na melhoria das funções cognitivas (Erikson *et al.*, 2011).

Foi estimado que o cérebro contribui com 70 a 80% do BDNF circulante tanto quando em descanso como durante o exercício, sugerindo que o cérebro é o maior, mas não o único que contribui para o BDNF circulante (Rasmussen *et al.*, 2009).

O exercício também aumenta o IGF-1 (insulin-like growth factor I) e o VEGF (endothelial growth factor). Os neurónios que acumulam IGF-1 têm maior estímulo espontâneo e são mais sensíveis à estimulação aferente (Carro *et al.*, 2000).

O polimorfismo do nucleótido no gene do BDNF ocorre em aproximadamente 20 a 30% dos caucasianos (Shimizu *et al.*, 2004) e leva a uma mudança da valina para metionina na posição 66. Este polimorfismo diminui a secreção de BDNF e está associada a maior probabilidade de depressão, perturbações de ansiedade e redução da memória (Sem *et al.*, 2003; Soliman *et al.*, 2010).

Indivíduos adultos saudáveis (57-75 anos) com exercício de curto-prazo (3 meses), apresentaram um aumento do fluxo sanguíneo hipocampal e melhoria na *performance* em testes de memória (Chapman *et al.*, 2013).

Noutro estudo em humanos, também após 3 meses de exercício aeróbico houve um aumento do volume sanguíneo a nível do giro dentado hipocampal; outras regiões hipocampais não sofreram qualquer alteração (Pereira *et al.*, 2007).

O giro dentado do hipocampo é a região mais vulnerável ao envelhecimento. Contudo, esta região é uma das poucas regiões cerebrais onde ocorre neurogênese, e a neurogênese no giro dentado é significativamente facilitada pelo exercício físico. (Eadie *et al.*, 2005; Trejo *et al.*, 2001; Fabel *et al.*, 2003; Pereira *et al.*, 2007).

- *Efeitos na Memória*

O Hipocampo atrofia no final da vida adulta, levando a déficits de memória e aumento do risco de demência. O volume do Hipocampo é maior em indivíduos com boa condição física.

Num estudo, o exercício aeróbico em grupo mostrou proporcionar um aumento de volume tanto do Hipocampo direito como do esquerdo, de 2,12% e 1,97% respectivamente, ao longo de um período de um ano. Enquanto que o grupo dos alongamentos apresentou uma redução de 1,40% e 1,43% respectivamente, no mesmo intervalo. Foi descoberto neste estudo que o exercício aeróbico aumenta selectivamente

o volume do Hipocampo anterior, que inclui o giro dentado, onde a proliferação celular ocorre (Erickson *et al.*, 2011).

Neste estudo foi demonstrado também, que uma maior actividade física é protectora em relação à perda de volume cerebral e altos níveis de condição física são preditores de menor perda de volume cerebral num período de um ano (Erickson *et al.*, 2011).

A actividade física como o exercício físico aeróbico é uma forma de tratamento prometedora, que melhora as funções neurocognitivas. É acessível à maior parte dos adultos e não tem efeitos adversos intoleráveis como alguns fármacos (Hillman *et al.*, 2008).

Treinos aeróbicos de alta intensidade estão associados a melhor memória no teste de memória espacial. Além disso, os volumes superiores dos Hipocampos esquerdo e direito estão associados a melhor memória (Erickson *et al.*, 2011).

Em suma, o aumento do volume Hipocampal depois da intervenção de exercício pode-se traduzir em melhores resultados nos testes de memória.

A correlação entre as melhorias na memória e o volume Hipocampal alcançaram significância para os hemisférios esquerdo e direito. Isto indica que aumentos no volume Hipocampal depois de 1 ano de exercício melhoram a memória funcional no final da idade adulta (Erickson *et al.*, 2011).

- Efeitos na Aprendizagem

Num estudo com crianças de escolas públicas do 3º e 5º anos, em que foi realizada uma bateria de testes de avaliação da capacidade aeróbica, força muscular e IMC, as crianças com melhores resultados tinham melhor desempenho escolar. Os resultados obtidos mostravam uma relação positiva com todo o tipo de aprendizagem, tanto matemática, como leitura. Há, portanto, uma relação da capacidade física com a aprendizagem global.

Isto sugere, que o exercício físico ou simplesmente um estilo de vida mais activo, pode contribuir para uma melhor aprendizagem em crianças e pré-adolescentes (Castelli DM *et al.*, 2007).

Efeitos do Exercício Físico na Doença de Alzheimer

Em 2050 é esperado que a doença de Alzheimer afecte 106,6 milhões de pessoas, sendo que actualmente afecta 26,6 milhões (Brookmeyer *et al.*, 2007).

Pessoas com idade mais avançada, que têm maior declínio da memória e outras actividades cognitivas têm maior probabilidade de desenvolver Alzheimer a longo-prazo. (Brookmeyer *et al.*, 2007).

Vários estudos indicam que as pessoas que são fisicamente activas têm menos probabilidade do que as pessoas sedentárias de desenvolverem demência mais tarde na sua vida (Van Oijen *et al.*, 2007).

Os níveis mais elevados de actividade física ao longo de 2 anos entre 18766 mulheres no «Nurse's Health Study» foram associados a melhores resultados cognitivos (Weuve *et al.*, 2004).

Vários estudos confirmam que a actividade física está associada a diminuição do risco de demência (Larson *et al.*, 2006; Podewils *et al.*, 2005) e mostraram que a relação entre o exercício físico e as funções cognitivas acontece mesmo quando as pessoas iniciam o exercício mais tarde na vida (Van Gelder *et al.*, 2004).

Homens que andam 2 milhas por dia, têm 1,8x menos probabilidade do que homens sedentários de desenvolver demência durante um período de 6 anos (Abbott *et al.*, 2004).

O exercício melhora a função cognitiva nos adultos com mais idade, com défices cognitivos moderados. Os benefícios da actividade física foram visíveis aos 6 meses e persistiram por pelo menos 12 meses depois da intervenção ter sido descontinuada. A intervenção consistiu em 142 minutos de actividade física por semana ou 20 minutos por dia. Ao contrário da medicação, que não teve efeito significativo no défice cognitivo moderado aos 36 meses, a actividade física teve benefícios para a saúde que não estão limitados só a função cognitiva, mas também tem efeitos na depressão, qualidade de vida, quedas, função cardiovascular (Lautenschlager *et al.*, 2008).

O exercício protege o cérebro dos efeitos adversos do envelhecimento (Voss *et al.*, 2015).

Este pode ter um efeito específico positivo especialmente no tamanho do hipocampo. A atrofia hipocampal está associada a déficits de memória e demência e pode servir como um biomarcador chave no diagnóstico pré-sintomático da Doença de Alzheimer (Varma *et al.*, 2015).

Já a actividade física, inclui várias actividades. Estas podem incluir simplesmente andar, jardinagem; tarefas do quotidiano, como fazer trabalho doméstico ou ir às compras, que são tipicamente de baixa intensidade. Os investigadores indicam que a actividade física, mesmo não sendo exercício, pode ter benefícios cognitivos (Scarmeas *et al.*, 2011; Yaffe *et al.*, 2001)

Alguns estudos, que incluíram tanto exercício como actividade física (que não era exercício), assim como os gastos de energia totais, concluíram que estes estavam associados a uma melhor função cognitiva, menor probabilidade de déficit cognitivo e risco reduzido de Doença de Alzheimer (Barnes *et al.*, 2008; Buchman *et al.*, 2012; Middleton *et al.*, 2011).

A investigação dos benefícios cognitivos da actividade física de intensidade baixa é extremamente importante, considerando que a maioria dos adultos de idade mais avançada são sedentários e têm dificuldade em iniciar e manter um programa de exercício físico (Harvey *et al.*, 2013).

Limitações

A maior limitação foi o facto de existirem poucos artigos sobre os efeitos do exercício físico em humanos, sendo a maior parte até agora sobre os efeitos nos ratos/ratazanas. Mesmo os artigos em humanos, muitas vezes não se limitavam só a falar de humanos e falavam maioritariamente dos efeitos em ratos/ratazanas.

Para além desta limitação, hoje em dia ainda é difícil estudar o cérebro humano com pormenor e certeza, sendo necessário esperar pela evolução biotecnológica para se poderem obter dados mais precisos nos estudos.

Também não foram realizados ainda muitos estudos de longa duração em jovens saudáveis, a maioria foram realizados em indivíduos de idade mais avançada, havendo, portanto, pouca informação sobre o papel da actividade física na prevenção de doenças cerebrais. Para além disso, a maioria dos estudos incluídos em relação aos efeitos do exercício/actividade física nos sintomas depressivos, memória, aprendizagem e neurogénesse têm maioritariamente amostras pequenas.

Por último, publicações em línguas que não fossem o Inglês ou o Português não foram revistas, por limitações linguísticas.

Conclusões

A actividade física tem um papel extremamente importante na saúde de um indivíduo. A sua contribuição afecta o organismo humano no geral, incluindo o cérebro.

O seu papel nas Doenças Mentais, Doenças Neurológicas e manutenção das capacidades cognitivas como a memória, faz com que se torne um alvo relevante para investigação.

O exercício físico, que se inclui dentro da actividade física, tem uma excelente relação custo-benefício, podendo mesmo não ter nenhum custo e não tem os efeitos adversos da maioria dos fármacos. Tendo por isso um carácter terapêutico muito positivo.

O exercício aeróbico tem mais efeito no cérebro do que outros tipos de exercício. Este, causa aumento do volume Hipocampal. A explicação para este aumento de volume ainda não foi totalmente determinada, mas pensa-se que o BDNF e angiogénese cerebral desempenhem o papel de mediadores da neurogénese Hipocampal.

A Doença de Alzheimer e Depressão estão associadas à atrofia do Hipocampo. O facto do exercício físico para além de aumentar o volume Hipocampal, prevenir ou atrasar o aparecimento dos sintomas da Doença de Alzheimer e atenuar os sintomas de Depressão, pode indicar um papel importante do Hipocampo nesta relação. O Hipocampo é uma região cerebral com bastante interesse para investigação, que pode ser intensificada nos próximos anos.

O facto de o exercício físico também contribuir para melhores desempenhos cognitivos, melhorando a memória em indivíduos saudáveis, alerta-nos para a sua importância à escala mundial.

Mais investigações nesta área da influência do estilo de vida na saúde mental são importantes, porque os estilos de vida saudáveis (estando a actividade física regular incluída), são uma forma custo-efectiva de prevenção de doenças mentais e podem ser um excelente complemento no tratamento das mesmas.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor Samuel Pombo, por ter apoiado a minha decisão de fazer a minha tese sobre este tema. A toda a disponibilidade e orientação que me concedeu, tendo sempre transmitido confiança.

Agradeço ao Prof. Doutor António Barbosa, Director da Clínica Universitária de Psiquiatria, por ter aceite a minha candidatura à realização do Trabalho Final de Mestrado em Medicina.

Um especial agradecimento aos meus pais, que sempre me acompanharam e apoiaram neste percurso, incondicionalmente.

Referências Bibliográficas

Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* (2004); 292 (12): 1447-1453.

Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* (1962); 135: 1127-28.

Babyak M, Blumenthal JÁ, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosomatic Medicine* (2000); 62: 633-8.

Barnes DE, Blackwell T, Stone KL, Goldman SE, Hillier T, Yaffe K. Cognition in older women: the importance of daytime movement. *Journal of the American Geriatrics Society* (2008); 56: 1658-1664.

Blumenthal JA, Williams RS, Needels TL, Wallace AG. Psychological changes accompany aerobic exercise in healthy middle-aged adults. *Psychosomatic Medicine* (1982); 44: 529-536.

Bouchard C, Shepard RJ. Physical activity, fitness and health: the model and key concepts. In: Bouchard C, Shepard RJ, Stephens T, editors. *Physical activity fitness and health: International proceedings and consensus statement*. Human Kinetics (1994). P. 77-88.

Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* (2007); 3: 186-191.

Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* (2012); 78: 1323-1329.

Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* (2004); 29: 417-26.

Carro E, et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *Journal of Neuroscience* (2000); 20: 2926-2933.

Caspersen C, Powell K, Christenson G; Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Health Reports* (1985); vol 100, no.2, p. 126-131.

Castelli, DM, Hillman CH, Buck SM, Erwin H. Physical fitness and academic achievement in 3rd & 5th Grade Students. *J. Sport Exerc. Psychol* (2007). 29, 239-252.

Chapman SB, Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, Lu H. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci* (2013); 5:75.

Chieffi S, Messina G, Villano I, Messina A, Esposito M, Monda V, Valenzano A, Moscatelli F, Esposito T, Carotenuto M, Viggiano A, Cibelli G, Monda M. Exercise Influence on Hippocampal Function: Possible Involvement of orexin-A. *Frontiers in Physiology* (2017); Volume 8, Article 85.

Dayer AG, Cleaver KM, Abouantoun T, et al. New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. *The Journal of Cell Biology* (2005); 168: 415-27.

Dimeo FC, Thomas F, Raabe-Menssen C, et al. Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Supportive Care in Cancer* (2004); 12(11): 774-9.

Dimeo F, Bauer M, Varahram I, et al. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *British Journal of Sports Medicine* (2001); 35: 114-7.

Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, et al. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine* (2005); 28:1-8.

Eadie BD, Redila VA, Christie BR. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *Journal of Comparative Neurology* (2005); 486: 39-47.

Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* (1998); 4: 1313-1317.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2011); vol. 108, no.7, 3017-3022.

Ernst C, Olson A, Pinel J, Lam R, Christie B. Antidepressant effects of exercise: Evidence for a adult-neurogenesis hypothesis? *Journal of Psychiatry and Neuroscience* (2006); 31 (2): 84-92.

Fabel K, Tam B, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience* (2003); 18: 2803-2812.

Farmer J, Zhao X, van praag H, et al. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* (2004); 124: 71-9.

Fox SM 3rd, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* (1968). 44; 950-967.

Ge S, Yang CH, Hsy KS, Ming GL, Song H. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron* (2007); 54: 559-566.

Guskowska M. Effects of exercise on anxiety, depression and mood. *Psychiatria Polska* (2004); 38(4): 611-20.

Harvey JA, Chastin SF, Skelton DA. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* (2013); 10: 6645-6661.

He J, Crews FT. Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (2007); 86:327-33.

Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* (2008); 9:58-65.

Hodes GE, Yang L, VanKooy J, Santollo J, Shorts TJ. Prozac during puberty: distinctive effects on neurogenesis as a function of age and sex. *Neuroscience* (2009); 163: 609-17.

Kempermann G, Song H, Gage F. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* (2015).

Kritz-Silverstein D, Barret-Connor E, Corbeau C. Cross-sectional and prospective study of exercise and depressed mood in the elderly; *American Journal of Epidemiology* (2001); 153: 596-603.

Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine* (2006); 144(2): 73-81.

Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA* (2008); Vol 300, No. 9, 1027-1037.

Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: What is the dose-response relation?. *Medicine and Science in Sports and Exercise* (2001); 33: S459-71.

Leppamaki S, Haukka J, Lonnqvist J, et al. Drop-out and mood improvement: a randomised controlled trial with light exposure and physical exercise. *BMC Psychiatry* (2004); 4:22.

Leuner B, Gould E. Structural Plasticity and Hippocampal Function. *Annual Review of Psychology* (2010); 61: 111-C3.

Lisman JE. Relating hippocampal circuitry to function: recall of memory sequences by reciprocal dentate-CA3 interactions. *Neuron* (1999); 22:233-42.

Lyons AS, Rja P. *Medicine: Na Illustrated History*. H. N. Abrams: New York. (1978).

Mather AS, Rodriguez C, Guthrie MF, et al. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* (2002); 180: 411-5.

Middleton LE, Manini TM, Simonsick EM, Harris TB, Barnes DE, Tylavsky F, et al. Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Arch Intern Med* (2011); 171: 1251-1257.

Milner B, Penfield W. The effect of hippocampal lesions on recent memory. *Transactions of the American Neurological Association* (1955); 80th meeting: 42-8.

Motl RW, Birnbaum AS, Kubik MY, et al. Naturally occurring changes in physical activity are inversely related to depressive symptoms during early adolescence. *Psychosomatic Medicine* (2004); 66: 336-42.

Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *New England Journal of Medicine* (1986); 314: 605-13.

Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al. Na in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* (2007); 104: 5638-5643.

Penninx BW, Rejeski WJ, Pandya J, et al. Exercise and depressive symptoms: a comparison of aerobic and resistance exercise effects on emotional and physical function in older persons with high and low depressive symptomatology. *Journals of Gerontology Series B* (2002); 57: P124-32.

Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *American Journal of Epidemiology* (2005); 161: 639-651.

Rasmussen P, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology* (2009); 94: 1062-1069.

Richardson CR, Faulkner G, McDevitt J, et al. Integrating physical activity into mental health services for persons with serious mental illness. *Psychiatric Services* (2005); 56: 324-331.

Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* (2001); 57: 2236-2242.

Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* (2004); 429: 184-187.

Sem S, et al. A BDNF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacology* (2003); 28: 397-401.

Sharma A, Madaan V, Petty F. Exercise for Mental Health. *The Journal of Clinical Psychiatry* (2006); 8(2).

Shimizu E, et al. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *American Journal of Medical Genetics* (2004); 126B: 122-123.

Singh NA, Clements KM, Singh MA. The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: a randomized, controlled trial. *The Journal of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* (2001); 56: M497-504.

Soliman F, et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science* (2010); 327: 863-866.

Spalding K, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Selehpour M, Huttner H, Bostrom E, Westerlund I, Vial C, Buchholz B, Possnert G, Mash D, Druid H, Frisén J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* (2013); 153(6): 1219-1227.

Speed C, Jaques R. High-performance sports medicine: na ancient but evolving field. *Br J Sports Med* (2010); 81-83

Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, et al. Physical activity reduces the risk of subsequepte depression for older adults. *American Journal of Epidemiology* (2002); 156: 328-34.

Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *Journal of Neuroscience* (2001); 21: 1628-1634.

Van Gelder BM, Tihuis MAR, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology* (2004); 63(12): 2316-2321.

Van Oijen M, de Long FJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* (2007); 3: 92-97.

Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience* (1999); 2: 266-70.

Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* (1999); 96: 13427-31.

Van Praag H, Schninder AF, Christie BR, et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* (2002); 415: 1030-4.

Varma VR, Chuang Y, Harris G, Tan E, Carlson M. Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus* (2015); 25(5): 605-615.

Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *British Journal of Pharmacology* (2012); 167, 1-12.

Voss M, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in Cognitive Sciences* (2015); 17(10): 525-544.

Warburton DE, Gledhill N, Quinney A. The effects of changes in musculoskeletal fitness on health. *Canadian Journal of Applied Physiology* (2001); 26: 161-216.

Weuve J, Kang JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* (2004); 292(12): 1447-1453.

Whitman MC, Greer CA. Adult neurogenesis and the olfactory system. *Progress in Neurobiology, Journal*. (2009); 89: 162-175.

Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* (2001); 161: 1703-1708.

Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de Psiquiatria Clínica de acordo com o DSM-5* (2014). Lidel – Edições Técnicas, Lda.

Acedido a 24 de Março de 2017, no Web site da Organização Mundial de Saúde: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>

Acedido a 24 de Março de 2017, no Web site da American Heart Association: http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/PhysicalActivity/FitnessBasics/American-Heart-Association-Recommendations-for-Physical-Activity-in-Adults_UCM_307976_Article.jsp#.WScb7ozyvIU