



Neurociência do Exercício, Saúde Mental e Aprendizagem

Exercise Neuroscience, Mental Health and Learning

Camila Ferreira Vorkapic 1,2,3,4

Resumo: Nas últimas duas décadas, uma grande quantidade de estudos vem demonstrando o impacto do exercício no cérebro. O engajamento em práticas físicas tem consequências significativas na química e anatomia cerebrais, com correlações diretas na saúde mental, funções cognitivas e aprendizagem de crianças, adultos e idosos. O presente artigo tem por objetivo discutir as evidências neurocientíficas acerca dos impactos do exercício no cérebro e suas interfaces com a cognição e a aprendizagem matemática.

Palavras-chave: Aprender; Modelos institucionais; Organização neurológica.

Abstract:

In the last decades, many studies have demonstrated the effects of exercise on the brain. Exercise has a profound impact on brain's anatomy and chemistry and such effects seem to have a direct correlation to improvements in mental health, cognitive functions and learning, in children, adults and elderly. The goal of the current perspective article is to provide an overview of the neuroscientific evidence on the effects of exercise on the brain and its interfaces with cognition and math learning.

Introdução

O exercício físico é conhecido por promover benefícios cardiorespiratórios, aumento na densidade mineral óssea e reduzir fatores de risco para doenças crônico-degenerativas (ANTUNES *et al.*, 2005). Recentemente, outro aspecto da influência do exercício no corpo tem se tornado notório: o impacto na saúde mental e nas funções cognitivas. Décadas de pesquisas vêm evidenciando que a atividade física moderada tem impacto profundo no cérebro de crianças, adultos e idosos, com melhoras significativas em funções cognitivas e aspectos emocionais (para revisão, ver BIDDLE, 2000). Estudos recentes mostram que existe uma interrelação entre estes dois domínios da saúde mental, de modo que reduções nos níveis de depressão, estresse e ansiedade em consequência do

¹ Laboratório de Neurofisiologia, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe. Avenida Marechal Rondon, S/n - Jardim Rosa Elze, São Cristóvão - SE, 49100-000, Brasil.

² Departamento de Psicologia Estácio\Fase. Rua Teixeira de Freitas, 10 - Salgado Filho, Aracaju - SE, 49020-490, Brasil.

³ Laboratório de Biociências da Motricidade Humana, LABIMH - UNIT\SE. Av. Murilo Dantas, 300 - Farolândia, Aracaju - SE, 49032-490, Brasil.

⁴ Trika Research Center, Phu Ruea, Loei, 42160, Thailand.

exercício, geram melhoras em funções cognitivas, como a memória e a aprendizagem (BLUMENTHAL *et al.*, 2012). De fato, o exercício tem sido associado a melhoras cognitivas em crianças (CHADDOCK *et al.*, 2010) e idosos (COLCOMBE & KRAMER, 2003; ERIKSON & KRAMER, 2009; KRAMER *et al.*, 2006; COLCOMBE *et al.*, 2003; ERIKSON *et al.*, 2009). COLCOMBE & KRAMER (2003) concluíram que funções executivas e processos de controle e visuoespaciais mostram grande benefício em decorrência da melhora na capacidade cardiorespiratória. Pesquisas recentes também evidenciaram que o exercício protege contra demências e retarda o declínio cognitivo em pacientes com demência (LARSON *et al.*, 2006).

Estudos que investigam o efeito do exercício em funções cerebrais têm focado nos efeitos biológicos diretos utilizando modelos animais e humanos. Mas, de acordo com SPIRDUSO *et al.* (2005) o exercício pode melhorar as funções cognitivas através da redução das doenças crônicas que têm impacto profundo nas funções neurocognitivas. No entanto, a maioria das evidências acerca dos efeitos do exercício no cérebro vêm de estudos animais. LISTA E SORRENTINO (2010) sugerem que os mecanismos neurobiológicos básicos podem ocorrer em dois níveis. No nível extracelular, o exercício induz a angiogênese a partir de vasos pré-existentes. E no nível intracelular, o exercício tem sido associado à neurogênese hipocampal (VAN PRAAG *et al.*, 2005). O significado funcional disto ainda é incerto, mas estudos sugerem que os neurônios recém-formados são integrados ao circuito neural e se tornam funcionais. Outras investigações demonstraram também que o exercício induz o crescimento de novas sinapses (sinaptogênese). Ainda, estudos em animais observaram alterações em fatores de crescimento (neurotróficos) em consequência do exercício, tais como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento da insulina (IGF-1), cujos papéis são essenciais na neuroplasticidade, neuroproteção e neurogênese (ERIKSON *et al.*, 2011). Além disso, o exercício é capaz de modular os sistemas de neurotransmissão e neuromodulação (LISTA E SORRENTINO, 2010).

Por último, um conceito emergente é o da interrelação entre fatores periféricos e centrais na modulação da saúde cerebral e funções cognitivas (KING *et al.*, 2002). Processos sistêmicos inflamatórios presentes em doenças metabólicas como hipertensão e resistência à insulina, aumentam a inflamação no sistema nervoso central e estão associados ao declínio cognitivo (KING *et al.*, 2002; KIRK-SANCHEZ & McGOUGHG,

2014).

Em pesquisa recente (CHADDOCK-HEYMAN et al., 2015) sobre os impactos do exercício aeróbico na aprendizagem, em especial, no desenvolvimento de habilidades matemáticas, pesquisadores evidenciaram que as diferenças individuais na forma como as crianças realizam atividades aeróbicas desempenham um papel importante na estrutura cortical cinzenta, podendo levar ao sucesso escolar, especialmente em testes de matemática. Os novos resultados enfatizam os recentes achados sobre a plasticidade do desenvolvimento do cérebro.

Em suma, décadas de estudos têm demonstrado que os efeitos do exercício no cérebro são únicos no sentido de melhorar a saúde mental e as funções cognitivas, com implicações diretas na aprendizagem e memória. Dados esses avanços, o objetivo deste artigo de perspectiva é fornecer uma atualização bibliográfica no que concerne o impacto do exercício no cérebro. O artigo tem como foco os efeitos diretos do exercício no cérebro de animais e humanos, como alterações em funções cerebrais, neuroquímica, neurotransmissão e gênese de novos neurônios, assim como a relação entre estes mecanismos e a saúde mental e cognitiva.

Alterações na transmissão neuronal e síntese de neurotrofinas

Evidências mostram que o exercício promove alterações cerebrais em consequência do aumento no metabolismo, oxigenação e fluxo sanguíneo no cérebro. No entanto, a maioria das evidências disponíveis provém de pesquisas em animais (DESLANDES *et al.*, 2008; STATHOPOULU *et al.*, 2006). Estes estudos mostram que o exercício modula a maioria dos neurotransmissores no sistema nervoso central associados ao estado de alerta (norepinefrina), sistema de recompensa e prazer (dopamina) e ansiedade (serotonina, GABA) (LAWLOR e HOPKER, 2001). A atividade física ativa as monoaminas e aumenta as chances de recuperação de transtornos como a depressão (CHAOULOFF, 1989; LAWLOR e HOPKER, 2001). Nesse contexto, é interessante o fato de que agonistas de serotonina, incluindo alguns antidepressivos como a fluoxetina, podem aumentar a gênese celular (MALBERG *et al.*, 2000; ENCINAS *et al.*, 2006), enquanto a administração de antagonistas de receptores de serotonina reduzem a proliferação celular no giro denteado, uma região do hipocampo (RADLEY e JACOBS 2002). De fato, os efeitos antidepressivos do exercício em humanos (para uma revisão, ver ERNST *et al.*, 2006) têm se mostrado tão

potentes quanto o de medicações serotoninérgicas, aumentando a possibilidade de o incremento na neurogênese ser o mecanismo comum terapêutico por trás das melhoras nos sintomas. O processo da biossíntese de serotonina pode ocorrer pelo aumento de seu precursor triptofano no cérebro, influenciado pelo exercício (WEICKER & STRUDER, 2001). A serotonina pode atenuar a formação de memórias relacionadas ao medo e diminuir as respostas à eventos ameaçadores através de projeções serotoninérgicas que partem dos núcleos da rafe para o hipocampo (JOCA *et al.*, 2003). O exercício também pode influenciar a síntese de dopamina em consequência do aumento nos níveis de cálcio no cérebro, através do aumento da atividade enzimática do sistema cálcio-calmodulina (SUTOO *et al.*, 2003). Análises de varredura mostraram também que tanto o exercício agudo quanto o crônico afetam a expressão de genes hipocampais associados à plasticidade sináptica de uma forma geral (TONG *et al.*, 2001). Mais especificamente, genes relacionados ao sistema glutamatérgico são regulados para cima e aqueles associados ao sistema GABAérgico, para baixo (MOLTENI *et al.*, 2002). A função glutamatérgica no giro denteado pode regular a neurogênese (SCHLETT, 2006). As alterações na função glutamatérgica induzidas pelo exercício podem desse modo influenciar a produção e função de novos neurônios no cérebro adulto. No entanto, é improvável que esse aumento de ativação resulte em excitotoxicidade associada ao glutamato, já que o exercício também eleva os níveis de proteínas neuroprotetoras como o BDNF (NEEPER *et al.*, 1995).

Outros fatores neuroquímicos liberados durante o exercício agudo incluem opióides e endocanabinóides, responsáveis pela sensação de euforia, bem-estar, sedação e redução à sensibilidade da dor (SFORZO *et al.*, 1986). O exercício aumenta a atividade nos sistemas opióides. Além disso, agonistas externos exógenos, como a morfina e a heroína, suprimem a neurogênese *in vivo* (EISCH *et al.*, 2000; HARBURG *et al.*, 2007), enquanto, endorfinas e encefalinas estimulam a gênese celular *in vitro* (PERSSON *et al.*, 2003; NARITA *et al.*, 2006). Os complexos efeitos dos opióides na produção de novos neurônios, no entanto, ainda permanecem incertos (KOEHL *et al.*, 2008).

Outros estudos em animais mostraram ainda que o sistema endocanabinóide pode ter um papel relevante na sensação de sedação e bem estar após o exercício, conhecida como “onda de corredor” (FUSS *et al.*, 2015). As endorfinas não atravessam a barreira hematoencefálica, mas a molécula lipossolúvel da anandamida, um endocanabinóide, pode entrar no cérebro e desencadear as conhecidas sensações. Os autores fornecem uma visão

completa de como esse importante sistema de recompensa está envolvido na melhora do estado psicológico, sensibilidade à dor, e conseqüentemente na função cognitiva, em conseqüência do exercício (FUSS *et al.*, 2015).

Fatores neurotróficos, proteínas essenciais para sobrevivência, proliferação e maturação neuronal, também são ativados e sintetizados durante o exercício agudo e crônico. Estudos em animais mostraram aumento nos níveis de expressão de diversas neurotrofinas como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), neurotrofina-3 (NT3), fator de crescimento de fibroblasto (FGF-2), fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento nervoso (NGF) (COTMAN *et al.*, 2007; RUSSO-NEUSTADT *et al.*, 1999; WINTER *et al.*, 2007; CASILHAS *et al.*, 2007).

Nas últimas décadas, vem crescendo o interesse na relação entre fatores angiogênicos e neurogênese. No giro denteado, no hipocampo, os novos neurônios se aglomeram próximos aos vasos sanguíneos e se proliferam em resposta aos fatores vasculares, como VEGF e IGF-1 (PALMER *et al.*, 2000; JIN *et al.*, 2002; CAO *et al.*, 2004). Isto levou à hipótese de que células neurais progenitoras estão associadas a um nicho vascular e que a neurogênese e a angiogênese estão intimamente relacionadas (PALMER *et al.*, 2000; SHEN *et al.*, 2004; PERREIRA *et al.*, 2007; THORED *et al.*, 2007).

Em particular, estudos mostraram que a expressão do gene hipocampal de VEGF em animais adultos resulta em aproximadamente o dobro do número de neurônios no giro denteado e melhoras na cognição (CAO *et al.*, 2004). Além disso, a infusão periférica de IGF-1 também aumenta a neurogênese no cérebro de animais adultos, além de reverter a redução neuronal relacionada ao envelhecimento (LICHTENWALNER *et al.*, 2001). Deste modo, muitos autores concluem que as alterações vasculares no cérebro em conseqüência do exercício podem ser mediadas por fatores como o IGF e VEGF. (CAO *et al.*, 2004).

Recentemente, em um estudo de neuroimagem em animais e humanos foi observada uma correlação entre fluxo sanguíneo no giro denteado e neurogênese, sugerindo que mudanças no fluxo sanguíneo do cérebro de humanos podem ser uma medida de mensuração da neurogênese (PERREIRA *et al.*, 2007). No entanto, outros estudos mostraram que o exercício aumentou a taxa de sobrevivência de novos neurônios, mas não a vascularização associada, o que indica que esta associação ainda é incerta (VAN

PRAAG *et al.*, 2007).

Os efeitos de longo prazo do exercício parecem resultar de diferentes respostas e adaptações, comparados com os efeitos do exercício agudo. Uma série de alterações neuroquímicas em consequência do exercício, como o aumento na expressão de fatores neurotróficos e a indução de processos anti-inflamatórios que promovem angiogênese, neurogênese e sinaptogênese, advém do aumento no fluxo sanguíneo cerebral (CRITCHLEY *et al.*, 2000). Apesar da maioria dos estudos serem realizados em animais, alguns destes resultados já foram extrapolados para humanos, já que os mecanismos adjacentes apresentam respostas muito similares em animais e humanos (PERREIRA *et al.*, 2007).

Eixo HPA e alterações bioquímicas

A ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), envolvido na regulação de hormônios do estresse, como o cortisol, também parece ter papel fundamental no efeito do exercício no cérebro. Quando estimulado, o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que por sua vez estimula a glândula pituitária a sintetizar o hormônio adrenocorticotrófico. Este último interage com a glândula adrenal promovendo a síntese do cortisol (corticosterona em animais) (DUCLOS, 2007). Paradoxalmente, apesar do exercício agudo ser um fator estressor, o exercício crônico tem efeito neuroprotetor. Estudos mostram que indivíduos submetidos a um programa de exercícios apresentam menores níveis de cortisol em repouso ou em resposta a um fator estressor, quando comparados a sedentários (CHANG *et al.*, 2008). Algumas hipóteses sugerem que alterações na atividade do eixo HPA, como maior densidade e eficiência de receptores mineralocorticóides, menores níveis de cortisol e inibição da síntese de cortisol, podem representar mecanismos eficientes de feedback negativo (CHANG *et al.*, 2008). Um dos fatores que podem explicar o déficit cognitivo (memória) na depressão é a alteração na atividade hipocampal, em consequência de hipercortisolemia, redução de fator neurotrófico derivado do cérebro (FDNC) e da neurogênese. Ainda sobre o efeito neuroprotetor do exercício, esta influência diz respeito à redução de dano cerebral e cognitivo e ao atraso no estabelecimento e declínio de doenças neurodegenerativas. Estudos mostram, por exemplo, que a participação em um programa de exercícios após acidente vascular cerebral (AVC) acelera a reabilitação funcional e cognitiva (aprendizagem) (RABADI, 2007). Modelos

animais de isquemia (oclusão da artéria medial cerebral) sugerem que terapias cardiovasculares sozinhas podem reduzir dano associado ao AVC e melhorar a recuperação (DING *et al.*, 2006; LUO *et al.*, 2007). Um objetivo essencial de pesquisas futuras sobre reabilitação é definir o tipo, intensidade e frequência das intervenções com exercício. Além dos benefícios do exercício na reabilitação pós-AVC, estudos retrospectivos sugerem que a prática de atividades físicas retarda o aparecimento e reduz risco para Alzheimer, Parkinson e Huntington, podendo ainda reduzir o declínio cognitivo após início da neurodegeneração (WEUVE *et al.*, 2004; HEYN *et al.*, 2004; LARSON *et al.*, 2006). Indivíduos com Alzheimer mostram melhoras em escalas de atividades cotidianas, em testes cognitivos, sintomas depressivos e funções físicas, comparados aos que não se exercitam, cujas funções continuam a declinar (TERI *et al.*, 2003; STEVENS *et al.*, 2006). Estudos em pacientes com Parkinson mostram que o exercício aeróbico melhora a iniciação do movimento, assim como o desempenho de atividades diárias (BERGEN *et al.*, 2002).

Por último, um conceito emergente fundamental é que a saúde do cérebro e as funções cognitivas são moduladas pela interrelação de diversos fatores centrais e periféricos. Especificamente, a função cerebral depende da presença de fatores de risco periféricos para declínio cognitivo, incluindo hipertensão, hiperglicemia, insensibilidade à insulina e dislipidemia - um amontoado de fatores que foram conceituados como “síndrome metabólica” (KIRK-SANCHEZ & McGOUGHG, 2014) Um dos vários aspectos dessa síndrome, o mais crucial para a função cognitiva, são a hipertensão e a intolerância à glicose. Uma característica comum de muitas dessas condições é a inflamação sistêmica, que contribui para a maioria das condições na síndrome metabólica. Além disso, a inflamação sistêmica aumenta a inflamação no SNC e está associada ao declínio cognitivo (KING *et al.*, 2002). Surpreendentemente, o exercício reduz todos os fatores de risco periféricos, melhorando a capacidade cardiovascular, equilíbrio lipídeo-colesterol, metabolismo energético, utilização de glicose, sensibilidade à insulina e inflamação (PHILLIPS *et al.*, 2014). Os efeitos centrais e periféricos do exercício que resultam em melhoras da saúde cerebral e funções cognitivas podem ser mediados por mecanismos comuns que convergem na modulação da sinalização de fatores de crescimento.

Particularmente, o exercício pode induzir a sinalização de fatores de crescimento através do aumento direto destes fatores e da redução de condições pró-inflamatórias, que

prejudicariam a sinalização de fatores neurotróficos (KIM & FELDMAN, 2015). Os efeitos do exercício na sinalização central e periférica de IGF-1 é um exemplo. Estudos mostram que a presença de citocinas pro-inflamatórias prejudica a transdução do sinal de IGF-1 e é um mecanismo de resistência à insulina (PHILLIPS *et al.*, 2014). O IGF-1 periférico é essencial para o metabolismo de glicose, manutenção do tecido, função cerebrovascular e, observou-se ainda que um baixo nível de IGF-1 traz riscos de prejuízo cognitivo (KIM & FELDMAN, 2015). O exercício aumenta o IGF-1 periférico, levando a melhoras na sua sinalização e na na sensibilidade à insulina (PHILLIPS *et al.*, 2014) e, conseqüentemente, na saúde cerebral e funções cognitivas (KIM & FELDMAN, 2015). Além disso, citocinas pró-inflamatórias prejudicam a transdução do sinal de IGF-1 em neurônios (KIM & FELDMAN, 2015). O exercício pode contra-atacar com os efeitos negativos desta inflamação através da recuperação do sinal de IGF-1, já que reduz a circulação de citocinas pró-inflamatórias.

Outros estudos mostraram ainda que a redução na inflamação pelo exercício melhora a sinalização de BDNF. Citocinas pró-inflamatórias prejudicam a sinalização de BDNF nos neurônios, levando a uma condição conhecida como resistência à neurotrofina, que é conceitualmente similar à restitência à insulina (COTMAN *et al.*, 2007). Dados recentes indicam ainda que o exercício melhora a condição imune do cérebro, reduzindo, por exemplo a IL-1b (uma citocina pró-inflamatória) em modelos animais de Alzheimer e, desta forma, reduzindo a resposta inflamatória ao derrame ou infecção periférica (COTMAN *et al.*, 2007).

Neurogênese, gliogênese, angiogênese e sinaptogênese

De todos os fenômeno neuroquímicos associados ao impacto do exercício no SNC, a neurogênese (proliferação neuronal) é, sem dúvida, o mais estudado. Embora o aumento da neurogênese hipocampal em consequência do exercício seja um fenômeno robusto (TREJO *et al.*, 2001; FABEL *et al.*, 2003; KITAMURA *et al.*, 2003; VAN DER BORGHT *et al.*, 2007; VAN PRAAG *et al.*, 2007), parece não haver, no entanto, produção de novos neurônios ou células gliais em outras regiões do cérebro, como por exemplo no bulbo olfatório ou zona subventricular (BROWN *et al.*, 2003). Isso não se deve à falta de plasticidade na neurogênese olfatória. Na verdade, foi observado que o nascimento de novos neurônios olfatórios pode ser induzido por exposição a um ambiente rico em odores

(ROCHEFORT *et al.*, 2002). Em outras regiões, as evidências de neurogênese induzida pelo exercício ainda são controversas (GOULD *et al.*, 1999; DAYER *et al.*, 2005; KORNACK e RAKIC, 2001). A atividade física é capaz também de aumentar a proliferação de células da glia em camadas corticais superficiais, córtex motor (EHNINGER e KEMPERMANN, 2003) e córtex pré-frontal de animais (MANDYAM *et al.*, 2007). Ainda não se sabe, no entanto, o significado funcional nesse aumento da gliogênese em consequência do exercício.

O exercício não só aumenta o número de novos neurônios, mas também influencia a morfologia de neurônios recém-nascidos, sugerindo que os efeitos do exercício nos novos neurônios é quantitativo e qualitativo. Utilizando uma estratégia de marcação retroviral, mostrou-se que neurônios recém-nascidos em consequência do exercício desenvolveram-se por meses no cérebro adulto (VAN PRAAG *et al.*, 2002; ZHAO *et al.*, 2006).

Além disso, foram observadas também alterações sinápticas nas mesmas regiões onde ocorreu neurogênese, sugerindo que as novas células têm papel funcional na integração do circuito neural (BRONZINO *et al.*, 1994). A neurogênese em consequência do exercício parece estar acompanhada ainda de um aumento no tamanho de espinhas dendríticas em áreas do hipocampo de corredores (LEUNER *et al.*, 2007) e na proliferação de células da glia (gliogênese) em camadas corticais superficiais, córtex motor e córtex pré-frontal de animais (EHNINGER e KEMPERMANN, 2003; MANDYAM *et al.*, 2007).

A correlação entre exercício, neurogênese e memória também tem sido explorada durante o envelhecimento normal. O exercício tem mostrado efeitos neuroprotetores contra o declínio cognitivo associado à idade (KRAMER *et al.*, 1999; YAFFE *et al.*, 2001) e atrofia cerebral (COLCOMBE *et al.*, 2003) em cérebros adultos. Em estudos com roedores e primatas não humanos, observou-se que a neurogênese cai a níveis baixos em consequência do envelhecimento (LEUNER *et al.*, 2007) e tem sido associada a déficits cognitivos (DRAPEAU *et al.*, 2003). Essa redução na gênese celular associada à idade pode ser parcialmente evitada quando rodas de correr são colocadas nos ambientes dos animais durante um período de apenas 6 meses (KRONENBERG *et al.*, 2006), até mesmo quando os animais se encontram em idade avançada. A análise morfológica dos neurônios recém-nascidos em animais jovens e idosos mostrou não haver diferença entre os grupos no que diz respeito à morfologia dendrítica (VAN PRAAG *et al.*, 2005).

Em resumo, os principais mecanismos neurocientíficas acerca dos efeitos positivos do exercício nas funções cognitivas e psicológicas envolvem o aumento na síntese de e liberação de neurotransmissores e fatores neurotróficos centrais e periféricos, resultando em neurogênese, angiogênese e neuroplasticidade, além de mecanismos sistêmicos (COTMAN *et al.*, 2007). No entanto, as altas taxas de inatividade física tornam difícil a aquisição integral dos benefícios do exercício. WILLIAMS *et al.*, (2008) observaram que a resposta aguda afetiva ao exercício é fator determinante na aderência ao exercício, pois são utilizadas vias cognitivas como aumento da autonomia percebida e auto-eficácia e interoceptivas, como acúmulo de lactato sanguíneo. Isto é, a relação entre exercício e o estado afetivo induzido por este pode prever a aderência ao programa de exercícios, fator essencial para a condição terapêutica desta prática. De acordo com EKKEKAKIS e PETRUZZELLO (1999), há uma relação de U invertido entre a intensidade do exercício aeróbico e estado afetivo. Esta teoria sugere que a intensidade ótima do exercício, aquela que produz respostas afetivas mais positivas, seria a moderada, próxima ao limiar ventilatório (~65% VO₂max) (CAIOZZO *et al.*, 1982). Sugere-se ainda que intensidades acima deste limiar são percebidas como ameaçadoras pela maioria dos indivíduos e tendem a gerar estados afetivos negativos, prejudicando a aderência ao exercício (EKKEKAKIS, 2003). Uma meta-análise recente concluiu que exercícios de baixa intensidade com duração de 35 minutos ou menos são capazes de induzir fortemente estados afetivos positivos (EKKEKAKIS, 2008). Há ainda evidências que sugerem que resultados comportamentais positivos relacionados à aderência podem ocorrer quando indivíduos se exercitam em intensidades auto-selecionadas (EKKEKAKIS, 2009). Assim, a fim de obter o potencial máximo dos efeitos do exercício, deve-se levar em consideração primariamente a prescrição ideal e individual de exercício físico. Mas, de modo geral, os melhores resultados da relação entre duração/intensidade do exercício e qualidade de vida, assim como efeitos nas funções cognitivas, apontam para intensidades moderadas de exercício (PORTUGAL *et al.*, 2013).

Desse modo, o efeito do exercício no cérebro é único, no sentido de melhorar a saúde cerebral e as funções cognitivas através da redução de fatores de risco periféricos (indiretos) para declínio cognitivo e diretamente através das inúmeras alterações neuroquímicas mencionadas anteriormente. No entanto, apesar de evidências consistentes

apoiarem a ideia de o exercício facilitar a memória e a aprendizagem em humanos e animais, há ainda uma lacuna na literatura sobre quais tipos de aprendizagem podem melhorar com o exercício, já que estudos em humanos têm observado tarefas associadas às funções executivas e estudos em animais avaliam primariamente aprendizagem visuoespacial (hipocampo). Pesquisas futuras devem, deste modo, refinar os estudos em animais que investiguem os efeitos do exercício na cognição, de modo a melhorar a relevância tradução dos resultados para humanos.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, H.K.; STELLA, S.G., SANTOS, R.F.; BUENO, O.F.; MELLO, M.T. Depression, anxiety and quality of life scores in seniors after an endurance exercise program. *Rev Bras Psiquiatr*; 27(4): 266-71, 2005.

BERGEN, J.L. *et al.* Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients. *Neuro Rehabilitation* 17, 161–168, 2002.

BIDDLE, S.J.H.; FOX, K.R. and BOUTCHER, S.H. Physical activity and psychological well-being. London: Routledge, 2000.

BLUMENTHAL, J.A.; BABYAK, M.A.; DORAISWAMY, P.M.; WATKINS, L.; HOFFMAN, B.M.; BARBOUR, K.A.; HERMAN, S.; CRAIGHEAD, W.E; BROSSE, A.L.; WAUGH, R.; HINDERLITER, A.; SHERWOOD, A. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med*; 69: 587–596, 2007.

BRONZINO J. D.; ABU-HASABALLAH, K.; AUSTIN-LaFRANCE, R. J. & MORGANE, P. J. Maturation of long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus of the freely moving rat. *Hippocampus*, 4(4), 439–446, 1994.

BROWN, J.; COOPER-KUHN, C. M.; KEMPERMANN, G.; VAN PRAAG, H.; WINKLER, J.; GAGE, F. H.; & KUHN, H. G. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 17, 2042–2046, 2003.

CAIOZZO, V.J.; DAVIS J.A.; ELLIS, J.F.; AZUS J.L.; VANDAGRIFF, R.; PRIETTO, C.A.; McMASTER, W.C. A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. *J Appl Physiol*; 53: 1184–1189, 1982.

CASSILHAS, RC; VIANA, VA; GRASSMAN, V. *et al.* The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc*; 39: 1401–1407, 2007.

CHADDOCK, L.; ERIKSON, K.i.; PRAKASH, R.S.; KIM, J.S., VOSS, M.W.; VAN PATER, M.; PONTIFEX, M.B.; RAINE, L.B.; KONKEL, A.; HILLMAN, C.H.; COHEN, N.J.; KRAMER, A.F. A neuroimaging investigation of the association between

aerobic fitness, hippocampal volume and memory performance in preadolescent children. *Development & Aging. Abstr Cogn Neurosci Soc*; B82-76, 2010.

CHADDOCK-HEYMAN L, ERICKSON KI, KIENZLER C, KING M, PONTIFEX MB, RAINE LB, ET AL. The Role of Aerobic Fitness in Cortical Thickness and Mathematics Achievement in Preadolescent Children. *PLoS ONE* 10(8): e0134115. 2015.

CHAOULOFF, F. Physical exercise and brain monoamines: A review. *Acta Physiologica Scandinavica*, 137, 1–13, 1989.

CHANG, Y.K.; NIEN, Y.H.; TSAI, C.L.; ETNIER, J.L. Physical Activity and Cognition in Older Adults: The Potential of Tai Chi Chuan. *Journal of Aging and Physical Activity*, 18, 451-472, 2010.

CRITCHLEY, H.D.; CORFIELD, D.R.; CHANDLER, M.P. *et al.* Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol*; 523: 259–270, 2000.

CAO, L.; JIAO, X.; ZUZGA, D. S.; LIU, Y.; FONG, D. M.; YOUNG, D.; & DURING, M.J. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nature Genetics*, 36, 827– 835, 2004.

COLCOMBE, S. J.; ERIKSON, K. I.; RAZ, N.; WEBB, A.G.; COHEN, N.J.; McAULEY, E.; & KRAMER, A.F. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 58,176–180, 2003.

COTMAN, C.W.; BERCHTOLD, N.C.; CHRISTIE, L.A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*; 30: 464–472, 2007.

DAYER, A.G.; CLEAVER, K. M.; ABOUANTOUN, T., & CAMERON, H.A. New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. *Journal of Cell Biology*, 168, 415–427, 2005.

DING, Y.H. *et al.* Exercise preconditioning reduces brain damage and inhibits TNF- α receptor expression after hypoxia/ reoxygenation: an in vivo and in vitro study. *Curr. Neurovasc. Res.* 3, 263–271, 2006.

DRAPEAU, E.; MAYO, W.; AUROUSSEAU, C.; Le MOAL, M.; PIAZZA, P.V.; & ABROUS, D.N. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 14385–14390, 2003.

DUCLOS, M.; GUINOT, M.; Le BOUC, Y. Cortisol and GH: odd and controversial ideas. *Appl Physiol Nutr Metab*; 32(5):895–903, 2007.

DESLANDES, A.; MORAES, H.; FERREIRA, C.; VEIGA, H.; SILVEIRA, H.; MOUTA, R.; POMPEU, F.; COUTINHO, E.; LAKS, J. Exercise and mental health: many reasons to move. *Neuropsychobiology* 2009;59:191–198, 2008.

ENCINAS, J.M.; VAAHTOKARI; ENIKOLOPOV, G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

States of America, 103, 8233–8238, 2006.

EISH, A.J.; BARROT, M.; SCHAD, C.A.; SELF, D.W. & NESTLER, E.J. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 7579–7584, 2000.

EHNINGER, D.; & KEMPERMANN G. Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex. *Cerebral Cortex*, 13, 845–851, 2003.

EKKEKAKIS P.; PETRUZZELLO, S.J. Acute aerobic exercise and affect: current status, problems and prospects regarding dose-response. *Sports Med*; 28: 337–374, 1999.

EKKEKAKIS P. Pleasure and displeasure from the body: perspectives from exercise. *Cogn Emot* 2003; 17: 213–239, 2003.

EKKEKAKIS P.; HALL, E.E.; PETRUZZELLO, S.J. The relationship between exercise intensity and affective responses demystified: to crack the 40-year-old nut, replace the 40-year-old nutcracker! *Ann Behav Med* ; 35: 136–149, 2008.

EKKEKAKIS P. Let them roam free? Physiological and psychological evidence for the potential of self-selected exercise intensity in public health. *Sports Med*; 39: 857–888, 2009.

ERIKSEN, B.A.; ERIKSEN, C.W. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16, 143–149, 1974.

ERNST, C.; OLSON, A.K.; PINEL, J.P.; LAM, R.W.; & Christie, B.R. Antidepressant effects of exercise: Evidence for an adult neurogenesis. *J Psychiatry Neurosci.* ;31(2):84–92, 2006.

FABEL, K.; TAM B.; KAUFER, D.; BAIKER, A.; SIMMONS N.; KUO, C.J. & PALMER, T.D. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 18, 2803–2812, 2003.

FUSS, J.; STEINLE, J.; BINDILA, L.; AUER, M.K.; KIRCHHERR, H.; LUTZ B.; GASS, P. A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112, 13105–13108, 2015.

GOULD, E.; REEVES, A.J.; GRAZIANO, M.S. & GROSS, C.G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, 286, 548–552, 1999.

HARBURG, G.C.; HALL, F.S.; HARRIST, A.V.; SORA, I.; UHL, G.R. & EISCH, A.J. Knockout of the mu opioid receptor enhances the survival of adult-generated hippocampal granule cell neurons. *Neuroscience*, 144, 77–87, 2007.

HEYN, P. *et al.* The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 85, 1694–1704, 2004.

JIN, K.; GALVAN, V.; XIE, L.; MAO, X.O., GOROSTIZA, O.F.; BREDESEN, D.E.; &

GREENBERG, D.A.. Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP^{Sw,Ind}) mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 13363–13367, 2004a.

JOCA, S.R.; PADOVAN, C.M.; GUIMARÃES, F.S. Stress, depression and the hippocampus. *Rev Bras Psiquiatr*; 25 Supl 2:46-1, 2003.

KOEHL, M.; MEERLO, P.; GONZALES, D.; RONTAL, A.; TUREK, F.W. & ABROUS, D.N. Exercise-induced promotion of hippocampal cell proliferation requires b-endorphin. *FASEB Journal* [Epub ahead of print], 2008.

KING, A.C.; BAUMANN, K.; O'SULLIVAN, P.; WILCOX, S.; CASTRO, C. Effects of moderate-intensity exercise on physiological, behavioral, and emotional responses to family caregiving: a randomized controlled trial. *J Gerontol Ser A* 57:M26–M36, 2002.

KIM, B.; FELDMAN, E. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Exp Mol Med.*; 47(3): e149, 2015.

KITAMURA, T.; MISHINA, M. & SUGIYAMA, H. Enhancement of neurogenesis by running wheel exercises is suppressed in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Neuroscience Research*, 47, 55–63, 2003.

KIRK-SANCHEZ, N.J.; MCGOUGH, E.L. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clin Interv Aging.*; 9:51-62, 2014.

KRONENBERG, G.; BICK-SANDER, A.; BUNK, E.; WOLF, E.; EHNINGER, D.; KEMPERMANN, G. Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiology of Aging*, 27, 1505–1513, 2006.

KORNACK, D.R. & RAKIC, P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science*, 294, 2127–2130, 2001.

KRAMER, A. F., HAHN, S., COHEN, N. J., BANICH, M. T., MCAULEY, E., HARRISON, C.R.; CHASON, J.; VAKIL, E.; BARDELL, L.; BOILEAU, R.A. & COLCOMBE, A. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400, 418–419, 1999.

LARSON, E.B. *et al.* Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann. Intern. Med.* 144, 73–81, 2006.

LAWLOR, D.A. & HOPKER, S.W. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: Systematic review and meta-regression. *BMJ.* 31; 322(7289):763-7, 2001.

LEUNER, B.; KOZOROVITSKIY, Y.; GROSS, C.G. & GOULD, E. Diminished adult neurogenesis in the marmoset brain precedes old age. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 17169–17173, 2007.

LICHTENWALNER, R.; FORBES, M.; BENNETT, S.; LYNCH, C.; SONNTAG, W.; RIDDLE, D. Intracerebroventricular infusion of insulinlike growth factor-1 ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience*, 107, 606–613, 2001.

LIST, I.; SORRENTINO, G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol.*;30(4):493-503, 2010.

LUO, C.X. *et al.* Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. *J. Neurosci. Res.* 85, 1637–1646, 2007.

MANDYAM, C.D.; WEE, S.; EISCH, A.J.; RICHARDSON, H.N. & KOOB, G.F. Methamphetamine self-administration and voluntary exercise have opposing effects on medial prefrontal cortex gliogenesis. *Journal of Neuroscience*, 27, 11442–11450, 2007.

MALBERG, J.E.; EISCH, A.J.; NESTLER, E.J. & DUMAN, R.S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 20, 9104–9110, 2000.

MOLTENI, R.; YING, Z. & GO´MEZ-PINILLA, F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *European Journal of Neuroscience*, 16, 1107–1116, 2002.

NARITA, M.; KUZUMAKI, N.; MIYATAKE, M.; SATO, F.; WACHI, H.; SEYAMA, Y. & SUZUKI, T. Role of delta-opioid receptor function in neurogenesis and neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, 97, 1494–1505, 2006.

NEEPER, S. A.; GO´MEZ-PINILLA, F.; CHOI, J. & COTMAN, C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 373, 109, 1995.

PEREIRA, A.C.; HUDDLESTON, D.E.; BRICKMAN, A.M.; SUSONOV, A.A.; HEN, R.; MCKHANN, G.M.; SLOAN, R.; GAGE, F.H.; BROWN, T.R. & SMALL, S. A. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 5638–5643, 2007.

PERSSON, A.I.; NAYLOR, A.S.; JONSOTTIR, I. H.; NYBERG, F.; ERIKSSON, P.S. & THORLIN, T. Differential regulation of hippocampal progenitor proliferation by opioid receptor antagonists in running and non-running spontaneously hypertensive rats. *European Journal of Neuroscience*, 19, 1847–1855, 2004.

PORTUGAL, E.M.; CEVADA, T.; JUNIOR, R.S.; GUIMARÃES, T.; RUBINI, E.; LATTARI, E.; BLOIS, C.; DESLANDES, A. Neuroscience of Exercise: From Neurobiology Mechanisms to Mental Health. *Neuropsychobiology*; 68:1–14, 2003.

RADLEY, J.J.; & JACOBS, B.L. 5-HT1A receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus. *Brain Research*, 955, 264–267, 2002.

RABADI, M.H. Randomized clinical stroke rehabilitation trials in 2005. *Neurochem. Res.* 32, 807–821, 2007.

ROCHFORT, C.; GHEUSI, G.; VINCENT, J.D.; LLEDO, P.M. Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *Journal of Neuroscience*, 22, 2679–2689, 2002.

RUSSO-NEUSTADT, A.; BEARD, R.C.; COTMAN, C. Exercise, antidepressant

medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology*; 21: 679–682, 1999.

SCHLETT, K. (2006). Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 6, 949–960.

SFORZO, G.A.; SEEGER, T.F.; PERT, C.B.; PERT, A. & DOTSON, C.O. In vivo opioid receptor occupation in the rat brain following exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18, 380–384, 1986.

SHEN, Q.; GODERIE, S.K.; JIN, L.; KARANTH, N.; SUN, Y.; ABRAMOVA, N.; VINCENT, P.; PUMIGLIA, K. & TEMPLE, S. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science*, 304, 1338–1340, 2004.

STEVENS, J.; KILLEEN, M. A randomised controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp. Nurse* 21, 32–40, 2006.

SUTOO, D. AKIYAMA, K. Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol Dis*; 13(1):1-14, 2003.

TERI, L. *et al.* Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 290, 2015–2022, 2003.

THORED, P.; WOOD, J.; ARVIDSSON, A.; CAMMENGA, J.; KOKAIA, Z. & LINDVALL, O. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke*, 38, 3032–3039, 2007.

TONG, L.; SHEN, H.; PERREAU, V.M.; BALAZS, R. & COTMAN, C. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiology of Disease*, 8, 1046–1056, 2001.

TREJO, J.L.; 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*, 21, 1628–1634, 2001.

VAN DER BORGHT, K.; HAVEKES, R.; BOS, T.; EGGEN, B.J. & VAN DER ZEE, E.A. Exercise improves memory acquisition and retrieval in the Y-maze task: Relationship with hippocampal neurogenesis. *Behavioral Neuroscience*, 121, 324–334, 2007.

VAN PRAAG, H.; SCHINDER, A.F.; CHRISTIE, B.R.; TONI, N.; PALMER, T.D.; GAGE, F.H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415, 1030–1034.

VAN PRAAG, H.; SHUBERT, T.; ZHAO, C. & GAGE, F.H. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Journal of Neuroscience*, 25, 8680–8685, 2002, 2005.

VAN PRAAG, H.; LUCERO, M.J.; YEO, G.W.; STECKER, K.; HEIVAND, N.; ZHAO, C.; YIP, E.; AFANDOR, M.; SCHROETER, H.; HAMMERSTONE, J. & GAGE, F.H. Plant-derived flavanol (-) epicatechin enhances angiogenesis and retention of spatial

memory in mice. *Journal of Neuroscience*, 27, 5869–5878, 2007.

WEICKER, H; STRUDER, H.K. Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain. *Amino Acids*; 20(1):35-47, 2001.

WEUVE, J. *et al.* Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *J. Am. Med. Assoc.* 292, 1454–1461, 2004.

Williams, D.M. Exercise, affect, and adherence: an integrated model and a case for selfpaced exercise. *J Sport Exerc Psychol*; 30: 471–496, 2008.

WINTER, B.; BREITENSTEIN, C.; MOOREN, F.C. *et al.* High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem*; 87: 597–609, 2007.

YAFFE, K.; BARNES, D.; NEVITT, M.; LUI, L.Y. & COVINKSY, K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: Women who walk. *Archives of Internal Medicine*, 161, 1703–1708, 2001.

ZHAO, C.; TENG, E.M.; SUMMERS, R.G. JR.; MING, G.L. GAGE, F.H. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 26, 3–11, 2006.