

Efeito do exercício físico sobre o *BDNF* circulante: uma breve revisão de literatura

Effect of physical exercise on circulating BDNF: a brief review of the literature

Efecto del ejercicio físico sobre el BDNF circulante: una breve revisión de la literatura

Larissa Ferreira Jacomini Tavares¹, Marcos Borges Júnior², Aline Silva de Miranda³, Paula Luciana Scalzo⁴, Albená Nunes-Silva⁵

1. Profissional de Educação Física, Graduação em Educação Física, programa de pós-graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0643-194X>

2. Profissional de Educação Física, Mestre em Ciências da Saúde, programa de pós-graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7966-2709>

3. Fisioterapeuta, Doutorado em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2811-7924>

4. Fisioterapeuta, Doutorado em Biologia Celular, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1383-8550>

5. Profissional de Educação Física, Doutorado em Biologia Celular, Escola de Educação Física, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9636-9878>

Resumo

Introdução. O exercício físico (EF) previne doenças crônicas e a inatividade física é prejudicial à saúde. A ação do fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*) está entre os mecanismos sugeridos para mediação dos benefícios do exercício à saúde metabólica e cognitiva. **Objetivo.** Discutir a resposta do *BDNF* ao exercício físico e os desfechos clínicos associados. **Método.** Foi realizada uma revisão de literatura por meio de pesquisa na base de dados PUBMED, com os descritores '*BDNF*' e '*physical activity*'. Os artigos foram selecionados conforme critérios de inclusão e exclusão. **Resultados.** As análises dos trabalhos publicados mostram que o aumento das concentrações de *BDNF* periférico foi encontrado após o exercício/treinamento físico aeróbico de moderada intensidade, sendo a frequência cardíaca o parâmetro mais usado para prescrição e controle da intensidade e a caminhada o exercício mais utilizado. Por outro lado, estudos com exercício/treinamento de força são ainda escassos. **Conclusão.** O EF afeta as concentrações de *BDNF* periférico, entretanto ainda não há consenso na literatura sobre a prescrição da carga de treinamento. Não é possível inferir que os potenciais benefícios associados à expressão do *BDNF*, induzida pelo exercício, estão exclusivamente relacionados às alterações em suas concentrações periféricas. Mais estudos são necessários para elucidar a resposta do *BDNF* ao EF e sua associação com a saúde metabólica e cerebral.

Unitermos. *BDNF*; atividade física; treinamento físico; exercício físico, cognição, humanos

Abstract

Introduction. Physical exercise (PE) prevents chronic diseases and physical inactivity is harmful to health. The action of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is among the suggested mechanisms for mediating the benefits of exercise to metabolic and cognitive health. **Objective.** The aim of the present study was to discuss the BDNF response to physical exercise and the associated clinical outcomes. **Method.** A literature review was carried out by searching the PUBMED database, with the descriptors 'BDNF' and 'physical activity'. The articles were selected according to the inclusion and exclusion criteria. **Results.**

Analyzes of published studies show that increased concentrations of peripheral BDNF were found in moderate-intensity aerobic exercise/physical training, with heart rate being the most used parameter for prescribing and controlling intensity and walking the most used exercise. In addition, studies with exercise / strength training are still scarce. **Conclusion.** EF affects peripheral BDNF concentrations, however there is still no consensus in the literature on the prescription of training load. It is not possible to infer that the potential benefits associated with exercise induced BDNF expression are exclusively related to changes in their peripheral concentrations. Further studies are needed to elucidate the BDNF response to EF and its association with metabolic and brain health.

Keywords. BDNF; physical activity; physical training; physical exercise, cognition, human

Resumen

Introducción. El ejercicio físico (EF) previene enfermedades crónicas y la inactividad física es perjudicial para la salud. La acción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se encuentra entre los mecanismos sugeridos para mediar los beneficios del ejercicio para la salud metabólica y cognitiva. **Objetivo.** El objetivo del presente estudio fue discutir la respuesta del BDNF al ejercicio físico y los resultados clínicos asociados. **Método.** Se realizó una revisión de la literatura buscando en la base de datos PUBMED, con los descriptores "BDNF" y "actividad física". Los artículos fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados.** Los análisis de los estudios publicados muestran que se encontraron concentraciones aumentadas de BDNF periférico en el ejercicio/entrenamiento físico aeróbico de intensidad moderada, siendo la frecuencia cardíaca el parámetro más utilizado para prescribir y controlar la intensidad, y caminar el ejercicio más utilizado. Además, los estudios con ejercicio/entrenamiento de fuerza aún son escasos. **Conclusión.** La FE afecta las concentraciones periféricas de BDNF, sin embargo aún no existe consenso en la literatura sobre la prescripción de la carga de entrenamiento. No es posible inferir que los beneficios potenciales asociados con la expresión de BDNF inducida por el ejercicio estén exclusivamente relacionados con cambios en sus concentraciones periféricas. Se necesitan más estudios para dilucidar la respuesta del BDNF a la EF y su asociación con la salud metabólica y cerebral.

Palabras clave. BDNF; actividad física; entrenamiento físico; ejercicio físico, cognición, humano

Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 17/12/2020

Aceito em: 09/09/2021

Endereço de correspondência: Albená Nunes-Silva. Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Educação Física da Universidade Federal de Ouro Preto - CEDUFOP. Campus Morro do Cruzeiro. Bauxita. CEP 35400-000. Ouro Preto-MG, Brasil. Telefone: (031) 35591518. URL da Homepage: <https://eefufop.ufop.br> E-mail: albenanunes@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O exercício físico, realizado com estímulo adequado^{1,2}, pode promover modificações em estruturas e funções do corpo como a redução de pressão sistólica e diastólica³, aumento da força muscular⁴, mudanças na diversidade da microbiota intestinal⁵ e no volume e conectividade cerebral⁶. Tais mudanças podem ter efeito benéfico em

indivíduos saudáveis, assim como em indivíduos com comorbidades e doenças crônicas⁷⁻¹⁰. No entanto, deve-se considerar que um protocolo de exercício agudo induz alterações transitórias, enquanto o treinamento físico estimula adaptações crônicas^{11,12}. Ambos são influenciados principalmente pela intensidade, duração, volume e pelo tipo de exercício^{11,12}. Além disso, fatores como genética, nível de condição física, idade e o estado de saúde do indivíduo também podem influenciar as respostas aos protocolos¹¹.

Entre os mecanismos sugeridos para mediação dos benefícios do exercício físico para saúde metabólica e cognitiva está a ação das neurotrofinas e das miocinas, dentre elas o fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*)¹³⁻¹⁶. As neurotrofinas são uma família de proteínas ligantes, a qual pertence o fator de crescimento do nervo (*NGF*, do inglês *nerve growth factor*), o *BDNF*, a neurotrofina-3 e a neurotrofina-4/5 (NT-3, NT-4/5)¹⁷. As neurotrofinas podem atuar na sobrevivência de células neuronais, na regulação e orientação axonal e dendrítica, nas estruturas e conexões sinápticas e na liberação de neurotransmissores¹⁸. Além do tecido cerebral, essa neurotrofina pode ser encontrada no tecido cardíaco, hepático, adiposo e musculoesquelético¹⁴. No tecido cerebral, sua presença é frequentemente relatada no hipocampo, uma das regiões onde ocorre a neurogênese no cérebro adulto¹⁹. As evidências científicas indicam que a neurogênese adulta pode estar associada à aprendizagem e

à memória¹⁹, funções cognitivas que podem ser afetadas tanto pelo envelhecimento quanto por uma doença no sistema nervoso central (SNC)²⁰.

Baixas concentrações de *BDNF* têm sido associadas a doenças neurodegenerativas e psiquiátricas bem como doenças metabólicas¹⁴. Essas doenças crônicas, frequentes na população, estão associadas a um risco aumentado de morbidade prematura¹⁴. Estudos apontam que o exercício físico é capaz de aumentar a concentração periférica de *BDNF*^{21,22} com efeito positivo sobre desfechos cognitivos e/ou metabólicos^{13,15,16}. Entretanto, outros estudos observaram redução do *BDNF*²³⁻²⁵ ou nenhuma mudança significativa após intervenção com exercício físico a depender da modalidade utilizada^{13,21}. A inconsistência nos resultados pode estar associada às diferenças metodológicas como heterogeneidade da população estudada, diversidade de protocolos de exercício e técnicas de mensuração de *BDNF* no sangue^{13,21}.

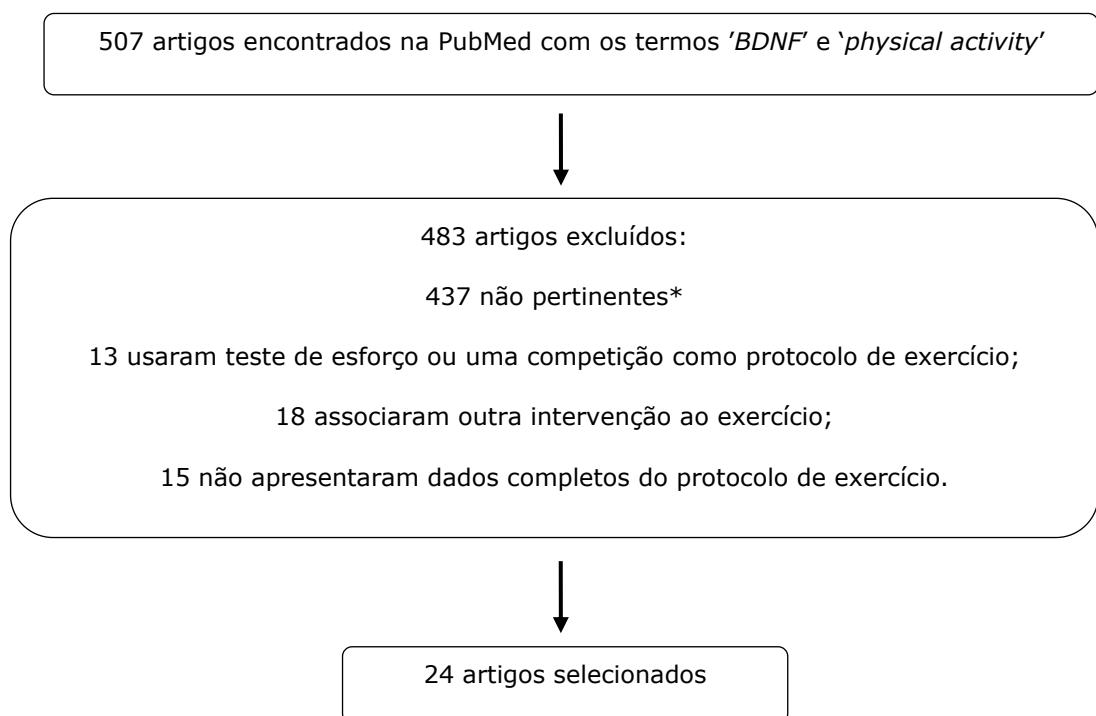
Os dados inconclusivos sobre esses parâmetros dificultam a prescrição adequada para alcançar os resultados esperados sobre as concentrações de *BDNF*. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi discutir o efeito do exercício físico sobre o *BDNF* circulante em humanos e os desfechos clínicos associados.

MÉTODO

Esta pesquisa caracteriza-se como uma revisão não sistemática de literatura. A busca pelos artigos foi realizada

na base de dados PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), utilizando os seguintes descritores: '*BDNF*' e '*physical activity*'. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, texto completo, artigos publicados entre janeiro de 2009 e agosto de 2020, estudos realizados somente com humanos acima de 18 anos, idiomas inglês e português. Os critérios de exclusão foram: estudos que usaram teste de esforço ou uma competição como protocolo experimental de exercício, estudos que associaram algum tipo de intervenção ao protocolo de exercício, estudos sem determinação da intensidade, frequência, tempo, duração e/ou do tipo de exercício realizado e estudos sem grupo controle (Figura 1).

Figura 1. Seleção dos artigos na base de dados PubMed.



*Não pertinentes – corresponde aos artigos de revisão, de protocolos de pesquisa, com modelo animal e que abordavam um tema diferente do proposto para esta revisão.

RESULTADOS

Após pesquisa inicial foram encontrados 507 artigos e destes foram selecionados 24 artigos. A Tabela 1 apresenta as características das intervenções das referências revisadas.

Tabela 1. Características das intervenções das referências revisadas.

Autor, ano	Duração (Semanas)	Frequência (semanal)	Exercício	Intensidade	Tempo (Minutos)	Modalidade
Resposta aguda ao exercício físico						
Ströhle et al., 2010 ²⁶	-	-	Aeróbico	70% VO ₂ máx###.	30	Caminhada Corrida
Tsai et al., 2014 ²⁷	-	-	Aeróbico	60% VO ₂ máx.	30	Caminhada Corrida
Chang et al., 2016 ²⁸	-	-	Aeróbico	60%-70%; FC# res. ⁺	30	Ciclismo
Hwang et al., 2016 ²⁹	-	-	Aeróbico	85%-95%; VO ₂ máx.	20	Corrida
Hötting et al., 2016 ³⁰	-	-	Aeróbico	GI***↓intens. <57% FC máx. GI↑ intens. 80% FC máx.	30	Ciclismo
Tsai et al., 2018 ³¹	-	-	Aeróbico Força	Cicl.65-75% FCres. Musc* 2X10 75%1RM**pausa 90"/série e 120"/exerc.	30/30	Ciclismo Musculação
Resposta crônica ao exercício físico						
Baker et al., 2010 ³²	24	4	Aeróbico	75-85% FC res.	45-60	Caminhada Corrida, ciclismo ou elíptico
Baker et al., 2010 ³³	24	4	Aeróbico	75-85% FC res.	45-60	Caminhada corrida, ciclismo ou elíptico
Goekint et al., 2010 ³⁴	10	3	Força	50% de 1RM2 ^a sessão até 80% 30 ^a sessão.	-	Musculação
Erickson et al., 2011 ²⁰	48	3	Aeróbico	50-60% FC res.	40	Caminhada
Ruscheweyh et al., 2011 ³⁵	24	3	Aeróbico	GI↓ int. 30-40% máx. GI↑ int. 50-60% máx.	50	Caminhada nórdica Alongamento
Babaei et al., 2013 ²³	24	3	Aeróbico	50%-60% VO ₂ pico++ ajustado pela FC	20-40	Caminhada
Voss et al., 2013 ³⁶	48	3	Aeróbico	50-75% FC res.	10-40	Caminhada
Ket et al., 2014 ³⁷	12	3	Aeróbico	80% FCmáx.	45	Ciclismo
Forti et al., 2014 ³⁸	12	3	Força	50-80% de 1RM	60	Musculação
Darmirchi et al., 2014 ²⁴	6	3	Aeróbico	50-60% VO ₂ pico	25-40	Corrida
Nascimento et al., 2015 ³⁹	24	3	Aeróbico Força Equilíbrio Coordenação	60-80% da FC máx. estimada	60	Exercício multimodal
Wagner et al., 2015 ²⁵	6	3	Aeróbico	85% entre LA ^a e LAN ^b (=77% VO ₂ máx)	60	Ciclismo

Tabela 1 (cont.). Características das intervenções das referências revisadas.

Autor, ano	Duração (semanas)	Frequência (semanal)	Exercício	Intensidade	Tempo (Minutos)	Modalidade
Kimhy <i>et al.</i> , 2015 ⁴⁰	123	3	Aeróbico	60%-75% FCmáx.	60	X-BOX Caminhada Corrida Ciclismo ou Elíptico
Barha <i>et al.</i> , 2017 ⁴¹	24	3	Aeróbico	40-65% FC res	60	Caminhada
Kim <i>et al.</i> , 2018 ⁴²	16	2	Aeróbico	40-70% FC res.	60	Hidroginástica
Mokhtarzade <i>et al.</i> , 2018 ⁴³	8	3	Aeróbico	60-75% watt pico. 60-80% FC máx. Taxa de pedal 50RPM ^{##}	42- 66	Ergômetro de braços e pernas
Marston <i>et al.</i> , 2019 ⁴⁴	12	2	Força	GIAC: 5x5 85% 1RM pausa 180 s/série GICM: 3x10 70% 1RM pausa 60"/série Pausa 120" /exercício para os 2 grupos. 1x10 50% 1RM antes de cada exercício A "resistência" foi aumentada progressivamente em 2,5-5%/sem. ou por tolerância individual (não mais que 10%/sem.) 5' aquecimento remo ergômetro intensidade autorregulada	-	Musculação
Arrieta <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁵	24	2/7	Força, equilíbrio e aeróbico	40-70% 1RM Ajuste individual da carga e das repetições. Equilíbrio: progressão em dificuldade Aeróbico: início com 5' até alcançar 20'/dia, 7x/sem. (ao final de 6 meses). Recomendações de caminhada adaptada com base no TC6min e em um número específico de voltas na pista de caminhada.	60	Musculação, exercício livre, caminhada

Esta tabela reúne os principais artigos que se encaixam nos critérios de inclusão. ^{##}RPM: rotações por minuto ^βLAN: limiar anaeróbico ^ºLA: limiar aeróbico ^{**}RM: repetições máximas ^{*Musc.:} musculação ^{#FC:} frequência cardíaca ^{+Res:} reserva ^{***GI:} grupo intervenção ^{###VO2max:} consumo máximo de oxigênio ^{++VO2pico:} pico de consumo de oxigênio.

Populações estudadas

As populações estudadas nos artigos incluídos nesta revisão vão desde jovens (a partir de 18 anos de idade) até idosos (média de 85 anos de idade). Dos 24 estudos incluídos na revisão, 41,6% foram realizados com jovens e adultos, destes, 60% estudaram uma população saudável. Por outro lado, 29, 2% dos estudos investigaram apenas idosos, sendo que 71, 4% eram idosos com alguma condição de saúde. Os demais estudos avaliaram uma população mista.

Entre os estudos revisados, 45, 8% estudaram sujeitos com alguma condição clínica, sendo que destes, 18, 2% investigaram a resposta aguda^{26,31} e 81, 8%, a resposta crônica ao exercício^{23,24,32,33,37,39-41,43}. Entre as condições de saúde estudadas estão: transtorno do pânico²⁶, comprometimento cognitivo leve amnéstico (CCLA)^{31,33}, intolerância à glicose/diabetes tipo 2³², comprometimento cognitivo leve (CCL)³⁹, síndrome metabólica (SM)^{23,24}, depressão maior³⁷, esquizofrenia⁴⁰, comprometimento cognitivo vascular isquêmico cortical (demência vascular)⁴¹ e esclerose múltipla remitente-recorrente⁴³.

Os estudos que investigaram o efeito de uma única sessão de exercício, em pessoas com alguma condição clínica, encontraram maior concentração de *BDNF* no sangue após a intervenção^{26,31}. Em resposta ao treinamento físico, níveis aumentados de *BDNF* foram observados

somente em três estudos^{39,41,43}, e em dois estudos, os níveis de *BDNF* diminuíram^{23,24}.

Entre os 54, 2% dos estudos que não tinham uma condição médica especificada, três obtiveram aumento no nível de *BDNF* após uma sessão de exercício^{27,29,30} e dois após um período de treinamento físico^{20,42}. Um estudo encontrou redução da concentração de *BDNF* após o treinamento²⁵.

Desfechos estudados

Os artigos incluídos nesta revisão investigaram, principalmente, desfechos cognitivos (62,5% dos estudos)^{20,23,27-29,31-33,35,36,39-41} e metabólicos (37,5% dos estudos)^{24-26,37,38,42,43}. Entre os 62,5% de estudos que tiveram a cognição como desfecho principal, apenas 53, 3% observaram alteração na concentração de *BDNF* periférico^{20,23,24,27,29-31,39,41}. Por outro lado, dos 37,5% com desfechos metabólicos, 55, 6% identificaram alterações nos níveis sanguíneos de *BDNF*^{24-26,42,43}. Apenas alguns trabalhos que observaram alteração na concentração de *BDNF* periférico, observaram também mudança nos principais desfechos estudados^{20,23-25,27,29,30,39,41,43}.

Entre os desfechos cognitivos observados, acompanhados de alterações na concentração de *BDNF*, estão a melhora da função cognitiva em diferentes populações estudadas^{20,23,27,29,30,39,41}, entre elas: em treinados saudáveis em relação ao grupo com SM²³; em mulheres em relação aos homens⁴¹; em pessoas com maior

aptidão cardiovascular em relação àqueles com menor aptidão²⁷ e em grupos de exercício de alta intensidade em relação aos controles³⁰. Entretanto, trabalhos sem alterações significativas nos níveis sanguíneos de *BDNF* também observaram diferenças significativas nas funções cognitivas após intervenção com exercício físico^{23,28,32,33,35,40}.

Nos estudos com foco em desfechos metabólicos, os principais desfechos foram relacionados aos fatores de risco para doença metabólica e cardiovascular, inflamação e aptidão cardiorrespiratória. No estudo de Darmirchi *et al*²⁴ o treinamento aeróbico reduziu a concentração de *BDNF* e todos os fatores de risco metabólicos para SM, incluindo resistência à insulina e perfil lipídico em homens com SM. Wagner *et al*²⁵ observaram redução da concentração do *BDNF* acompanhada de aumento da aptidão aeróbica e do fator de necrose tumoral-alfa (*TNF-alfa*, do inglês *tumor necrosis factor alpha*) e de redução do volume do hipocampo após treinamento aeróbico. Mokhtarzade *et al*⁴³ encontraram melhora do pico de consumo de oxigênio (VO₂ pico) e um aumento da concentração de *BDNF* e fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGF*, do inglês *platelet-derived growth factor*) em pacientes com esclerose múltipla com peso normal e com sobrepeso treinados. Além disso, houve maior redução de *TNF-alfa* no grupo treinado com peso normal em relação ao grupo com sobrepeso. Entre os desfechos metabólicos, apenas Forti *et al*³⁸ não identificaram alteração significativa na concentração do

BDNF, mas observaram aumento da força muscular e redução da interleucina-6 (*IL-6*) basal no grupo treinado.

Modalidade/equipamento

A Tabela 1 apresenta os dados sobre o tipo de intervenção e as modalidades utilizadas nos estudos revisados. Os artigos investigaram predominantemente protocolos de exercício/treinamento aeróbico. Foram encontrados seis estudos que avaliaram o efeito do exercício físico agudo sobre os níveis de *BDNF*, sendo cinco com protocolo de exercício aeróbico²⁶⁻³⁰ e um com protocolo de exercício de força e aeróbico³¹. Com avaliação do efeito do treinamento físico foram encontrados 18 artigos, sendo 13 com protocolo de treinamento aeróbico^{20,23-25,32,33,35-37,40-43}, três de força^{34,38,44} e dois multicomponente (aeróbico, coordenação, equilíbrio e força)^{39,45}. Destes trabalhos, 37,5% utilizaram a caminhada^{20,23,26,27,32,33,36,40,41}, 33,3% o ciclismo^{25,28,30-33,37,40} e 29,2% a corrida^{24,26,27,29,32,33,40} como modalidade de exercício para o grupo intervenção.

Parâmetros mais estudados do exercício/treinamento físico

As alterações nas concentrações do *BDNF*, em resposta a uma sessão de exercício físico, ocorreram após 20 minutos²⁹ e após 30 minutos^{26,27,30,31} de intervenção. Em contrapartida, em resposta ao treinamento físico, as mudanças nas concentrações dessa neurotrofina ocorreram após diferentes tempos de intervenção, de 20 minutos a 40

minutos²³; de 25 a 40 minutos²⁴; de 40 minutos²⁰; de 60 minutos^{25,39,41,42} e de 42 a 66 minutos⁴³. As concentrações periféricas de *BDNF* responderam significativamente aos programas de treinamento com duração de seis semanas^{24,25}; oito semanas⁴³; 16 semanas⁴²; 24 semanas^{23,39,41} e 48 semanas²⁰. Apenas os estudos com programas de treinamento físico com frequência semanal de exercício igual a duas vezes por semana⁴² e três vezes por semana^{20,23-25,39,41,43} observaram alterações nas concentrações de *BDNF* após o período total de intervenção.

Estudos que investigaram o efeito de uma única sessão de exercício sobre a concentração de *BDNF* encontraram aumento desta neurotrofina apenas em exercício com intensidade moderada ou alta^{26-29,31}. Apenas um estudo comparou uma sessão de alta intensidade com uma de baixa intensidade e observou que as concentrações de *BDNF* aumentavam conforme aumentava a intensidade do exercício³⁰. Em resposta ao treinamento físico aeróbico os estudos mostraram aumento da concentração de *BDNF* para todas as intensidades (baixa, moderada e alta)^{20,23,39,41-43}. Entretanto o treinamento de baixa intensidade reduziu a concentração de *BDNF* em pacientes com SM^{23,24} e o treinamento de alta intensidade em cicloergometro reduziu os níveis de *BDNF* em homens jovens²⁵.

Em resposta ao treinamento de força a 50%-80% de 1RM, Forti *et al*³⁸ e Goekint *et al*³⁴ não encontraram

diferença nas concentrações sanguíneas de *BDNF* em idosos e adultos jovens, respectivamente, bem como Marston *et al*⁴⁴ que investigaram o efeito de alta carga de treinamento (85% de 1RM) e carga média (70% de 1RM) em adultos de meia idade e idosos. Entretanto, Tsai *et al*³¹ após uma sessão de musculação a 75% de 1RM observaram aumento da concentração de *BDNF* em idosos com CCLA.

Recuperação e destreinamento

Após os protocolos de exercício agudo, Hwang *et al*²⁹ (aeróbico) e Tsai *et al*³¹ (aeróbico e força) observaram retorno da concentração de *BDNF* próximo aos níveis basais dentro de 30 e 20 minutos, respectivamente, após o fim da sessão de exercício. Ao término do período de treinamento aeróbico, dois estudos acompanharam o período de destreino (seis semanas) e observaram retorno da concentração de *BDNF* para os níveis basais^{23,24}. Além da redução do *BDNF* periférico, houve declínio do efeito do exercício sobre a memória em homens de meia idade²³.

Análise sanguínea das concentrações de *BDNF*

A análise do *BDNF* sérico foi mais frequente nos estudos (87,5%), sendo que apenas 12,5% analisaram as concentrações plasmáticas^{32,33,39}. Dos artigos incluídos nesta revisão, um declarou coletar o sangue a partir de uma veia braquial não especificada²⁹, um de uma veia do antebraço não especificada³⁹; um a partir da artéria braquial³²; cinco a partir do sangue venoso, sem, no

entanto, identificar o ponto anatômico de coleta^{25,34,40-43} e oito coletaram a partir da veia antecubital^{20,27,28,30,31,36,37,44}. E oito estudos não relataram o ponto anatômico de coleta do sangue^{23,24,26,33,35,38,42,45}.

O momento da coleta de sangue variou entre os estudos conforme os objetivos e o desenho experimental de cada um. Entretanto, todos os estudos selecionados para revisão analisaram as concentrações de *BDNF* antes e depois do período total de intervenção.

As técnicas utilizadas nos artigos revisados para analisar as concentrações de *BDNF* no sangue foram o *ELISA* (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou ensaio de imunoabsorção enzimática^{20,24-30,32-35,38-45} e o *Human Cytokine Antibody-Immobilized Magnetic beads com a tecnologia LUMINEX*³¹.

DISCUSSÃO

As recentes evidências indicando a atuação do *BDNF* na fisiologia e morfologia tanto do SNC quanto dos tecidos periféricos têm levantado questões sobre seu papel na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas bem como de desordens metabólicas¹⁴⁻¹⁶. Uma ampla faixa etária está susceptível ao desenvolvimento de alguma doença metabólica ou que afeta o SNC, estando entre os fatores de risco a genética do indivíduo, a idade e os hábitos de vida^{38,46}. Na presente revisão, 11 estudos investigaram populações com alguma condição clínica,

sendo nove condições de saúde diferentes, dessas, sete afetavam principalmente o SNC.

Tem sido reportado que o exercício físico pode estimular processos que modulam a produção do *BDNF* tanto no músculo esquelético¹⁴ quanto no SNC^{16,47}, nesse último, mais especificamente no hipocampo^{16,47,48}. Estudos têm sugerido que o *BDNF* está envolvido na neurogênese hipocampal e que este processo pode estar relacionado à redução de sintomas depressivos, melhora da memória e, melhora de outros sintomas associados a doenças neuropsiquiátricas^{19,47}.

Nos estudos selecionados na presente revisão, o aumento dos níveis sanguíneos de *BDNF* foi acompanhado da melhora dos parâmetros cognitivos e controle inibitório em indivíduos saudáveis²⁹; melhora da função executiva em idosos com CCL³⁹ e com CCLA³¹; aprimoramento da memória em homens de meia idade saudáveis²³ e em idosos sedentários²⁰; melhora do desempenho cognitivo de mulheres de meia idade com demência vascular⁴¹ e de adultos jovens com maior aptidão física²⁷. A maior parte desses estudos usou o exercício aeróbico como protocolo de intervenção^{20,23,27,29,30,41} sugerindo que o exercício aeróbico pode exercer maior impacto sobre os níveis periféricos de *BDNF* em relação ao treinamento de força²¹, além de produzir um resultado funcional sobre a cognição.

Todos os estudos com melhora nas funções cognitivas, mas sem mudança significativa na concentração periférica de *BDNF*, também usaram o exercício aeróbico^{23,28,32,33,35,40},

o que parece sugerir que nem sempre as concentrações periféricas refletem as concentrações centrais dessa neurotrofina^{23,24}. Os mecanismos pelos quais o exercício físico estimula a produção de *BDNF* no cérebro ainda não são conhecidos¹⁶.

Em tecidos periféricos, o *BDNF* parece atuar de forma autócrina e parácrina, como no processo de oxidação de gorduras, desempenhando papel importante no controle do balanço energético e da resistência à insulina^{14,24}. A concentração reduzida dessa neurotrofina no sangue têm sido associada à obesidade e ao diabetes tipo 2 (DM2)^{23,24}. O DM2 está associado à doença de Alzheimer, à demência vascular e à depressão e, a inatividade física é um importante fator de risco para essas condições de saúde¹⁴.

Curiosamente, Babaei *et al*²³ e Darmirchi *et al*²⁴ observaram redução da concentração sérica de *BDNF* em indivíduos de meia idade com SM após treinamento aeróbico, no entanto, a concentração de *BDNF* estava aumentada no grupo com SM no *baseline*. Darmirchi *et al*²⁴ relataram melhora em todos os fatores de risco avaliados para SM, que permaneceram inalterados mesmo após o período de destreinamento, entretanto, os níveis de *BDNF* retornaram aos valores basais. Babaei *et al*²³ relataram melhora da memória somente no grupo treinado saudável. Esses resultados sugerem que a resposta do *BDNF* ao treinamento aeróbico depende da condição basal da população estudada e que o nível de *BDNF* aumentado pode ser um marcador de alterações metabólicas prejudiciais e

não só um marcador de saúde. Além disso, ao que parece a maior concentração do *BDNF* periférico em pessoas com SM não está necessariamente associada ao melhor desempenho cognitivo e o inverso também é verdadeiro^{23,24}. Esses dados reforçam a importância do exercício físico na prevenção e no tratamento de desordens metabólicas.

Além da condição clínica, o envelhecimento também tem sido muito estudado, visto que esse processo influencia tanto o SNC quanto o metabolismo. A heterogeneidade de populações e protocolos estudados dificulta o reforço de evidências que vêm surgindo. E, segundo Forti *et al*³⁸, a condição clínica e a idade dos sujeitos estudados interferem na resposta do *BDNF* ao exercício. Mais estudos com populações bem definidas e faixas etárias estratificadas são necessários para elucidar essas questões.

A concentração periférica de *BDNF* sofreu alteração significativa em resposta aos protocolos de treinamento aeróbico de todas as intensidades (leve, moderada e alta)^{20,23,39,41-43}. Entretanto, a intensidade moderada esteve mais presente nos estudos, o que também já foi observado⁴⁹, mas é importante considerar que em sua revisão a maior parte dos estudos incluídos investigaram protocolos de exercício físico moderado e vários estudos não relataram a intensidade dos exercícios.

Wagner *et al*²⁵ observaram redução das concentrações periféricas de *BDNF* em jovens saudáveis após seis semanas de treinamento aeróbico de alta intensidade, bem

como uma redução no volume da região anterior do hipocampo direito²⁵. Na contramão desse resultado, foi observada uma correlação positiva entre a elevação das concentrações séricas de *BDNF* e do volume do hipocampo anterior esquerdo e direito em idosos²⁰. Essa elevação foi relacionada também ao melhor desempenho cognitivo, o que pode não ser real para outro contexto e outras populações. O *BDNF* é abundante no hipocampo e regula a proliferação celular no giro denteadoo, importante nicho neurogênico. O aumento do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\max}$) está associado com aumento no volume do hipocampo e maiores níveis de aptidão cardiovascular estão associados com menor perda de volume hipocampal no intervalo de um ano²⁰.

Corroborando os achados de Yarow *et al*⁵⁰, Tsai *et al*³¹ também observaram aumento da concentração de *BDNF* após uma única sessão de exercício de força, entretanto o primeiro estudo foi conduzido com adultos jovens e o segundo com idosos. Goekint *et al*³⁴ e Forti *et al*³⁸ não encontraram alterações significativas nas concentrações de *BDNF* após treinamento de força. Parece que o treinamento de força não é extenuante o suficiente para afetar a concentração periférica de *BDNF*¹³. No entanto, existem poucos estudos avaliando o efeito do exercício agudo ou do treinamento de força sobre a concentração de *BDNF* periférico em humanos⁴⁹. Portanto, ainda não há consenso na literatura sobre a intensidade ou a combinação de

variáveis do treinamento ideal para gerar alterações nos níveis de *BDNF*.

Os protocolos de exercício agudo aeróbico e de força, assim como os protocolos de treinamento aeróbico, revelaram um efeito transitório nas alterações das concentrações periféricas de *BDNF*. Isso parece ocorrer devido a uma elevação do *BDNF* na circulação sanguínea em resposta ao exercício seguido por uma maior absorção¹³. Esses resultados sugerem que para preservar os potenciais benefícios do exercício físico associados ao *BDNF* é necessário manter-se fisicamente ativo.

Parece existir diferença na concentração de *BDNF* no soro e no plasma sanguíneo, sendo sua maior concentração relatada no soro. Essas diferenças devem-se provavelmente ao papel das plaquetas, que tem participação importante na captação e armazenamento de *BDNF*^{13,38}. Nos artigos incluídos nesta revisão, a análise do *BDNF* sérico foi mais prevalente, resultado que corrobora outras revisões^{13,21}. Não houve diferença nas alterações dos níveis de *BDNF* em relação ao material biológico analisado, soro ou plasma⁴⁹. Não somente a característica do sangue analisado, como o local de coleta do mesmo pode interferir nas concentrações desse fator neurotrófico após o treinamento físico^{13,38,51}.

Os parâmetros do exercício investigados pelos estudos que observaram elevação nos níveis de *BDNF* parecem indicar um caminho para prescrição do exercício/treinamento físico visando aumentar a

concentração sanguínea desse fator neurotrófico. Entretanto, os demais estudos que não encontraram diferença estatística nas concentrações do *BDNF* ou que observaram redução nelas, possuem configurações muito parecidas no que diz respeito às variáveis envolvidas na prescrição e controle do exercício. Não foi observada associação entre a duração, o tempo e a frequência semanal do exercício com o grau de alterações nas concentrações periféricas de *BDNF* em repouso²¹. Além das variáveis do exercício, a população estudada e os métodos para coleta e tratamento dos dados são fatores que podem influenciar os resultados.

CONCLUSÃO

Os artigos revisados demonstraram que o exercício pode afetar as concentrações de *BDNF* periférico em humanos, mas ainda existem perguntas sobre a prescrição ideal para cada população para obter o efeito esperado sobre essa neurotrofina. No entanto, os resultados dessa revisão mostram que o aumento das concentrações periféricas de *BDNF* parece ser mais frequentemente encontrado em exercício/treinamento físico aeróbico de moderada intensidade. Entretanto, a escassez de estudos com exercício/treinamento de força dificulta conclusões para essa modalidade de treinamento. Mais estudos e com características mais homogêneas (tipo de exercício, população estudada, material analisado) são necessários para elucidar a resposta do *BDNF* ao exercício/treinamento

físico e a associação dessa resposta com os benefícios esperados para a prevenção e tratamento de desordens metabólicas e doenças psiquiátricas e neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- 1.Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep 1985;100:126-31. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1424733/pdf/pubheal_threp00100-0016.pdf
- 2.WHO - World Health Organization Global recommendations on physical activity for health (endereço na internet). Switzerland. 2010 (acessado em 01/10/2019). Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599797_eng.pdf;jsessionid=2C4E26D776D2A9E0B018F10A3112ECB7?sequence=1
- 3.Kazeminia M, Daneshkhah A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Salari N, Mohammadi M. The Effect of Exercise on the Older Adult's Blood Pressure Suffering Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis on Clinical Trial Studies. Int J Hypertens 2020;2020:2786120. <https://doi.org/10.1155/2020/2786120>
- 4.Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, et al. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Aging Dis 2020;11:863-73. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.1012>
- 5.Ortiz-Alvarez L, Xu H, Martinez-Tellez B. Influência do exercício na microbiota intestinal humana de adultos saudáveis: uma revisão sistemática. Clin Transl Gastroenterol 2020;11:e00126. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000126>
- 6.Chen P, Wang D, Shen H, Yu L, Gao Q, Mao L, et al. Physical activity and health in Chinese children and adolescents: expert consensus statement (2020). Br J Sports Med 2020;54:1321-31. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102261>
- 7.Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scand J Med Sci Sports 2015;25(Suppl 3):1-72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
- 8.Liu Y, Yan T, Chu JM, Chen Y, Dunnett S, Ho YS, et al. The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases. Lab Invest 2019;99:943-57. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0232-y>
- 9.Bricca A, Harris LK, Saracutu M, Smith SM, Juhl CB, Skou ST. The benefits and harms of therapeutic exercise on physical and psychosocial outcomes in people with multimorbidity: Protocol for a systematic review. J Comorb 2020;10:2235042X20920458.

<https://doi.org/10.1177/2235042X20920458>

10. Hu Z, Lin X, Chiwanda Kaminga A, Xu H. Impact of the COVID-19 Epidemic on Lifestyle Behaviors and Their Association With Subjective Well-Being Among the General Population in Mainland China: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res* 2020;22:e21176. <https://doi.org/10.2196/21176>

11. Rivera-Brown AM, Frontera WR. Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM R* 2012;4:797-804. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.10.007>

12. Hughes DC, Ellefsen S, Baar K. Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a029769. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029769>

13. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* 2010;40:765-801. <https://doi.org/10.2165/11534530-00000000-00000>

14. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 2013;3:1337-62. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120033>

15. Scheffer DDL, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165823. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>

16. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev* 2020;62:101108. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101108>

17. Lebmann V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. *Neurosci Res* 2009;65:11-22. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.06.004>

18. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:299-309. <https://doi.org/10.1038/nrn1078>

19. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Your Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19:3650. <https://doi.org/10.3390/ijms19113650>

20. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basake C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3017-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>

21. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, Lanctot KL. The Effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLOS ONE* 2016;11:1-21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163037>

22. Mackay CP, Kuys SS, Brauer SG. The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological

- Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plast* 2017;2017:4716197. <https://doi.org/10.1155/2017/4716197>
- 23.Babaei P, Alamdari KA, Tehrani BS, Damirchi A. Effect of six weeks of endurance exercise and following detraining on serum *BDNF* and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *J Sports Med Phys Fit* 2013;53:437-43. <https://www.minervamedica.it/en/journals/sports-med-physical-fitness/article.php?cod=R40Y2013N04A0437>
- 24.Damirchi A, Tehrani BS, Alamdari KA, Babaei P. Influence of aerobic training and detraining on serum *BDNF*, insulin resistance, and metabolic risk factors in middle-aged men diagnosed with metabolic syndrome. *Clin J Sport Med* 2014;24:513-8. <https://doi.org/10.1097/jsm.0000000000000082>
- 25.Wagner G, Herbsleb M, Cruz F, Schumann A, Brünner F, Schatzabel C, et al. Hippocampal structure, metabolism, and inflammatory response after a 6-week intense aerobic exercise in healthy young adults: a controlled trial. *J Cerebr Blood Flow Metabolism* 2015;35:1570-8. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.125>
- 26.Ströhle A, Stoy M, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Gallinat J, et al. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinol* 2010;35:364-8. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.07.013>
- 27.Tsai CL, Chen FC, Pan CY, Wang CH, Huang HT, Chen TC. Impact of acute aerobic exercise and cardiorespiratory fitness on visuospatial attention performance and serum *BDNF* levels. *Psychoneuroendocrinol* 2014;41:121-31. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.014>
- 28.Chang YK, Alderman BL, Chu CH, Wang CC, Song TF. Acute exercise has a general facilitative effect on cognitive function: A combined ERP temporal dynamics and *BDNF* study. *Psychophysiol* 2016;00:1-12. <https://doi.org/10.1111/psyp.12784>
- 29.Hwang J, Brothers RM, Castelli DM, Glowacki EM, Chen YT, Salinas MM, et al. Acute High-Intensity Exercise-Induced Cognitive Enhancement and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young, Healthy Adults. *Neurosci Lett* 2016;630:247-53. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.033>
- 30.Hötting K, Schickert N, Kaiser J, Röder B, Schmidt-Kassow M. The Effects of Acute Physical Exercise on Memory, Peripheral *BDNF*, and Cortisol in Young Adults. *Neural Plast* 2016;1-12. <https://doi.org/10.1155/2016/6860573>
- 31.Tsai CL, Utkopec J, Utkopcová B, Pai MC. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. *NeuroImage Clin* 2018;17:272-84. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.028>
- 32.Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Aerobic Exercise Improves Cognition for Older Adults with Glucose Intolerance, A Risk Factor for Alzheimer's

- Disease. J Alzheimers Dis 2010;22:569-79.
<https://doi.org/10.3233/jad-2010-100768>
- 33.Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A controlled trial. Arch Neurol 2010;67:71-9.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.307>
- 34.Goekint M, De Pauw K, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. Eur J Appl Physiol 2010;110:285-93.
<https://doi.org/10.1007/s00421-010-1461-3>
- 35.Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommera J, et al. Physical activity and memory functions: An interventional study. Neurobiol Aging 2011;32:1304-19.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001>
- 36.Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. Brain Behav Immun 2013;28:90-9.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.021>
- 37.Krogh J, Rostrup E, Thomsen C, Elfving B, Videbech P, Nordentoft M. The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression - A randomized clinical trial. J Affect Disord 2014;165:24-30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.041>
- 38.Forti LN, Njemini R, Beyer I, Eelbode E, Meeusen R, Mets T, et al. Strength training reduces circulating interleukin-6 but not brain-derived neurotrophic factor in community-dwelling elderly individuals. Age 2014;36:1-11. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9704-6>
- 39.Nascimento CM, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical Exercise Improves Peripheral BDNF Levels and Cognitive Functions in Mild Cognitive Impairment Elderly with Different BDNF Val66Met Genotypes. J Alzheimers Dis 2015;43:81-91. <https://doi.org/10.3233/jad-140576>
- 40.Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, Armstrong HF, Ballon JS, Khan S, et al. The Impact of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. Schizophr Bull 2015;41:859-68. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv022>
- 41.Barha CK, Hsiung GR, Melhor JR, Davis JC, Eng JJ, Jacova C, et al. Sex difference in aerobic exercise efficacy to improve cognition in older adults with vascular cognitive impairment: secondary analysis of a randomized controlled trial. J Alzheimers Dis 2017;60:1397-410.
<https://doi.org/10.3233/jad-170221>
- 42.Kim J-H, Kim D-Y. Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women. Exp Gerontol 2018;104:60-5.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.01.024>
- 43.Mokhtarezade M, Motl R, Negarestani R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight

- status in multiple sclerosis. *Neuropeptides* 2018;70:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.05.010>
44. Marston KJ, Brown BM, Rainey-Smith SR, Bird S, Wijaya L, Teo SYM, et al. Doze semanas de treinamento de resistência não influencia os níveis periféricos de fatores de crescimento neurotróficos ou homocisteína em adultos saudáveis: um ensaio clínico randomizado. *Eur J Appl Physiol* 2019;119:2167-76. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04202-w>
45. Arrieta H, Rezola-Pardo C, Kortajarena M, Hervás G, Gil J, Yanguas JJ, et al. The impact of physical exercise on cognitive and affective functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in nursing home residents: A randomized controlled trial. *Maturitas* 2020;131:72-7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.10.014>
46. Costa MTS, Vieira LP, Barbosa EO, Mendes Oliveira L, Maillot P, Ottero Vaghetti CA, et al. Virtual Reality-Based Exercise with Exergames as Medicine in Different Contexts: A Short Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2019;15:15-20. <https://doi.org/10.2174/1745017901915010015>
47. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Front Neurosci* 2018;12:52. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00052>
48. Szuhany KL, Bugattia M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res* 2015;60:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>
49. Nascimento-Castro C, Gil-Mohapel J, Brocardo P. Exercício físico e neuroplasticidade hipocampal: Revisão de literatura. *VITTALLE - Rev Ciênc Saúde* 2017;29:57-78. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i2.7461>
50. Yarrow JF, White LJ, McCoy SC, Borst SE. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurosci Lett* 2010;479:161-5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.058>
51. Seifert T, Brassard P, Wissenberg H, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul* 2010;298:372-7. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2009>