



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

PEDRO HENRIQUE SOBRAL NEVES

**ANÁLISE DA ATUAÇÃO DAS MIOCINAS INDUZIDAS PELO EXERCÍCIO
FÍSICO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR

2024

PEDRO HENRIQUE SOBRAL NEVES

ANÁLISE DA ATUAÇÃO DAS MIOCINAS INDUZIDAS PELO EXERCÍCIO FÍSICO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública para aprovação parcial no
quarto ano do curso de Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Araujo

SALVADOR

2024

RESUMO

INTRODUÇÃO: O aumento de doenças neurológicas e transtornos mentais tem sido uma preocupação global. Recentemente, as miocinas, moléculas liberadas pelo músculo esquelético em atividade, emergiram como potenciais mecanismos dos efeitos benéficos do exercício físico no sistema nervoso central (SNC), atuando como mediadoras na interação cérebro-músculo. **OBJETIVO:** Analisar as miocinas induzidas pelo exercício físico e suas associações com os efeitos do exercício no SNC, os protocolos aplicados e a presença de disfunções. **MÉTODOS:** Este estudo consistiu em uma revisão de escopo de ensaios clínicos randomizados que avaliaram a secreção de miocinas induzidas pelo exercício físico e investigaram parâmetros do funcionamento do SNC em sujeitos saudáveis ou com doenças ou transtornos neurológicos. A busca foi realizada nas bases PubMed, Scielo e Embase, sem recorte temporal. **RESULTADOS:** Foram incluídos 11 artigos que aplicaram protocolo de exercício aeróbico e/ou anaeróbico, com sujeitos saudáveis e/ou com disfunção (faixa etária: 23-69 anos). As miocinas mais estudadas foram a irisina e o BDNF, com achados heterogêneos. Enquanto alguns estudos relataram aumentos nesses marcadores após o exercício, associados a melhorias na função cognitiva e equilíbrio, outros não encontraram mudanças significativas, refletindo a variabilidade dos protocolos e população estudada. Outras miocinas, como a Catepsina B e o IGF-1 foram associadas a modulação da plasticidade sináptica e neuroproteção induzidas pelo exercício. **CONCLUSÃO:** As miocinas, especialmente Irisina e BDNF, foram associadas aos efeitos benéficos do exercício físico em parâmetros de funcionamento do SNC. Tais efeitos parecem ser influenciados pelo protocolo do exercício físico aplicado. Os resultados encontrados na revisão evidenciam um papel promissor das miocinas nos efeitos do exercício físico no SNC, elucidando como a ação muscular periférica dialoga com o funcionamento central.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The increase in neurological diseases and mental disorders has been a global concern. Recently, myokines, molecules released by active skeletal muscle, have emerged as potential mechanisms for the beneficial effects of physical exercise on the central nervous system (CNS), acting as mediators in the brain-muscle interaction.

OBJECTIVE: To analyze the myokines induced by physical exercise and their associations with the effects of exercise on the CNS, the applied protocols, and the presence of CNS dysfunctions.

METHODS: This study consisted of a scope review of randomized clinical trials that evaluated the secretion of myokines induced by physical exercise and investigated parameters of CNS functioning in healthy subjects or those with neurological disorders. The search was conducted in the PubMed, Scielo, and Embase databases, with no temporal cutoff.

RESULTS: Eleven articles were included, the studies applied aerobic and/or anaerobic exercise protocols, and were conducted in healthy subjects and/or those with CNS dysfunction (age range: 23-69 years). The most studied myokines were irisin and BDNF, with heterogeneous findings. While some studies reported increases in these markers after exercise, associated with improvements in cognitive function and balance, others found no significant changes, reflecting the variability of the protocols and studied populations. Other myokines, such as Cathepsin B and IGF-1, were associated with the modulation of synaptic plasticity and neuroprotection induced by exercise.

CONCLUSION: Myokines, especially irisin and BDNF, have been associated with the beneficial effects of physical exercise on CNS functioning parameters. These effects seem to be influenced by the applied exercise protocol. The findings of this review highlight the promising role of myokines in the effects of physical exercise on the CNS, elucidating how peripheral muscular action interacts with central functioning.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS	8
2.1) Geral.....	8
2.2) Específicos.....	8
3 REVISÃO DE LITERATURA	7
3.1) Introdução.....	9
3.2) Definição de Miocinas.....	9
3.3) Efeitos das Miocinas no SNC.....	9
3.4) Mecanismos Moleculares das Miocinas.....	9
3.5) Aplicações Terapêuticas.....	10
4 MÉTODOS	
4.1) Critérios de Elegibilidade.....	11
4.2) Estratégias de Busca.....	11
4.3) Seleção dos Estudos.....	11
4.4) Estratificação e Codificação dos Dados.....	12
5) RESULTADOS	13
6) DISCUSSÃO	23
7) CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

O mundo vivencia, nos últimos anos, um aumento na quantidade de pessoas que estão sofrendo de doenças neurológicas e mentais, atingindo, segundo dados da OMS, aproximadamente 700 milhões de pessoas no mundo, representando um terço do total de casos de doenças não transmissíveis¹. Além disso, dados recentes demonstraram que 86% dos brasileiros sofrem com algum transtorno mental, como ansiedade e depressão². Esse número possui tendência a crescer se fatores que estão expondo a população para o desenvolvimento dessas doenças², como estresse, estilo de vida sedentário, traumas na infância e, até mesmo, o isolamento social que a pandemia causou, não forem tratados.

Reconhecendo o crescimento de enfermidades que afetam o Sistema Nervoso Central - SNC, a comunidade científica busca formas de atenuar ou evitar o surgimento dessas doenças e a interconexão complexa entre os sistemas imunológico e nervoso tem sido um crescente interesse na pesquisa científica. Entre os diversos componentes do sistema imunológico que têm se destacado nesse contexto, as miocinas liberadas a partir do exercício físico emergem como moléculas multifuncionais que parecem desempenhar um papel além de seu papel tradicional na regulação metabólica e muscular.

Uma conexão entre o cérebro e o músculo através dessas moléculas tornou-se alvo de estudo no meio acadêmico³ e a contribuição das miocinas na regulação da função hipocampal e na modulação de processos neurológicos tem sido sugerida⁴. No entanto, os mecanismos moleculares por trás disso, apesar de serem de fundamental importância para a elucidação de processos patofisiológicos em condições neurológicas e metabólicas, ainda permanecem pouco compreendidos.

Nesta revisão de escopo, examinamos criticamente a literatura atual sobre as miocinas como mediadoras potenciais dos efeitos interativos entre o músculo esquelético e o SNC. O conhecimento resultante não apenas ampliará nossa compreensão das complexas interações entre esses sistemas, mas também poderá fornecer ideias valiosas para o desenvolvimento de terapias inovadoras que visam modular positivamente a saúde neurológica por meio de abordagens relacionadas à atividade muscular e ao sistema imunológico. Ao elucidar os mecanismos subjacentes aos efeitos das miocinas no SNC, esperamos contribuir para a base científica que sustenta futuras pesquisas e abordagens

terapêuticas em distúrbios neurológicos, bem como abrir novas perspectivas na interdisciplinaridade entre as áreas de neurologia e da fisiologia do exercício.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

- Analisar as miocinas induzidas pelo exercício físico e suas associações com os efeitos do exercício no SNC, os protocolos aplicados e a presença de disfunções.

2.2 Objetivos Específicos:

- Descrever as miocinas liberadas durante o exercício físico que são associadas a efeitos no SNC
- Investigar os parâmetros do funcionamento do SNC modificados pelo exercício físico e associados à liberação das miocinas
- Analisar se o protocolo de exercício físico (frequência, intensidade, tipo, volume) modera os efeitos do exercício nos níveis de miocinas
- Investigar se a presença de doenças ou disfunções do SNC modula o padrão de liberação das miocinas induzidas pelo exercício físico

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Introdução

O papel tradicional das miocinas como reguladoras da função muscular foi redefinido com descobertas recentes que sugerem implicações mais amplas, incluindo efeitos sobre o SNC. Essa breve revisão de literatura visa realizar uma análise abrangente dos efeitos das miocinas no SNC, destacando lacunas de estudo e fornecendo uma problematização crítica para orientar futuras pesquisas.

3.2 Definição de Miocinas

Miocinas são proteínas e peptídeos produzidos e liberados pelos músculos esqueléticos em resposta à contração muscular, especialmente durante o exercício físico. Elas atuam como sinais bioquímicos que podem ter efeitos locais e sistêmicos. As miocinas desempenham um papel importante na comunicação entre o músculo e outros órgãos, como o cérebro, o fígado, o tecido adiposo e o sistema imunológico.

3.3 Efeitos das Miocinas no SNC

Investigações *in vivo* destacam efeitos benéficos das miocinas no SNC, incluindo neuroproteção, estímulo à neurogênese e modulação de respostas inflamatórias. A capacidade dessas moléculas atravessarem a barreira hematoencefálica expande o alcance de seus efeitos, sugerindo implicações não apenas para a saúde muscular, mas também para a função cerebral. Apesar dessas descobertas, questões sobre a durabilidade dos efeitos e sua aplicabilidade em condições neurológicas específicas persistem.

3.4 Mecanismos Moleculares das Miocinas

As miocinas, tais como Irisina e Miostatina, têm mostrado ser mais do que simples mediadores do tecido muscular. A Irisina, uma miocina secretada durante o exercício, demonstra potencial influência sobre processos moleculares no SNC. Estudos sugerem que ela pode regular genes relacionados à plasticidade sináptica e metabolismo energético cerebral². Em contrapartida, a Miostatina, conhecida por sua ação inibitória no crescimento muscular, também pode ter efeitos sobre a sinalização neuronal. A

compreensão detalhada desses mecanismos moleculares é crucial para discernir os efeitos das miocinas no SNC.

3.5 Aplicações terapêuticas

O estudo das miocinas auxilia na compreensão dos mecanismos por meio dos quais o exercício físico proporciona benefícios para a saúde, em particular a saúde cerebral. Isto é de crucial importância uma vez que o exercício físico já é reconhecido como uma estratégia comportamental que reduz morbidade e mortalidade. Elucidar estes efeitos no SNC fortalecem a criação e aplicação de políticas públicas que incentivam a prática regular de atividade física para melhorar a saúde da população. Além disto, a caracterização destas moléculas e a compreensão dos seus mecanismos de ação podem nortear o desenvolvimento de fármacos que mimetizam os efeitos benéficos do exercício físico, condição de particular aplicabilidade para populações com limitações para a prática da atividade física.

4. MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de escopo de ensaios clínicos e teste controlado e aleatório com o objetivo de identificar a atuação das miocinas que modulam os efeitos do exercício físico no funcionamento do SNC.

4.1 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão para os estudos foram baseados nos ensaios clínicos que apresentaram um protocolo de exercício físico como intervenção, que avaliaram a secreção de miocinas, e os que investigaram parâmetros do funcionamento do SNC. Não foi delimitado recorte temporal dos estudos. Foram excluídos todos os estudos que não forneceram informações suficientes sobre o protocolo do exercício físico (os componentes de frequência, intensidade, tempo e volume), que não apresentaram acesso ao texto na íntegra, e que não estavam na língua inglesa ou portuguesa

4.2 Estratégias de busca

Para coleta de dados foram utilizadas as bases PubMed Central® (PMC), Scielo e Embase, com os termos de busca baseados na estratégia PICO de acordo com a pergunta de pesquisa: “Como as miocinas induzidas pelo exercício físico atuam no sistema nervoso central?”; P= Adultos; I= Exercício Físico; C= Não Comparação; O= Miocinas liberadas pelo exercício físico que atuam no SNC.

Foram utilizados os operadores booleanos (AND/OR) e os termos de busca MESH/DECS e suas variações: Myokine, Exerkine, Exercise.

4.3 Seleção dos estudos

Para seleção dos artigos duas fases foram seguidas analisando os critérios de elegibilidade, primeiro através da leitura dos títulos e resumos, seguindo para próxima fase com a leitura dos artigos na íntegra.

Dois revisores analisaram de forma independente cada etapa. Quaisquer discrepâncias ou divergências quanto à inclusão de um estudo foram resolvidas por meio de discussões de consenso envolvendo um terceiro revisor. Os dados foram coletados e dispostos em uma planilha do Excel®.

4.4 Estratificação e codificação dos dados

Para responder à questão levantada nos objetivos do estudo, os autores extrairam as informações dos artigos incluídos na seleção final sobre o ano de publicação do artigo, autor, número de participantes, sexo, idade, presença de patologias, parâmetro do funcionamento do SNC avaliado, protocolo de exercício (tipo, frequência, intensidade, tempo e volume), miocinas investigadas, mudanças no padrão de secreção miocinas, ações do exercício no funcionamento do SNC, descrição do mecanismo de ação das miocinas.

5. RESULTADOS

As pesquisas realizadas no PUBMED, Scielo e Embase resultaram em 3716 artigos, 728 artigos foram excluídos por duplicidade e, dos artigos que foram escolhidos para análise de título e resumo, 2026 foram excluídos por não serem artigos originais, por não terem humanos como população e por não avaliarem miocinas e/ou não aplicarem um protocolo de exercício físico. Dessa forma, 962 artigos foram definidos para a análise completa. Desses, 951 foram excluídos por não abordarem o SNC restando, com isso, 11 artigos que foram incluídos no estudo. A Figura 1 representa o fluxograma da busca e seleção dos artigos.

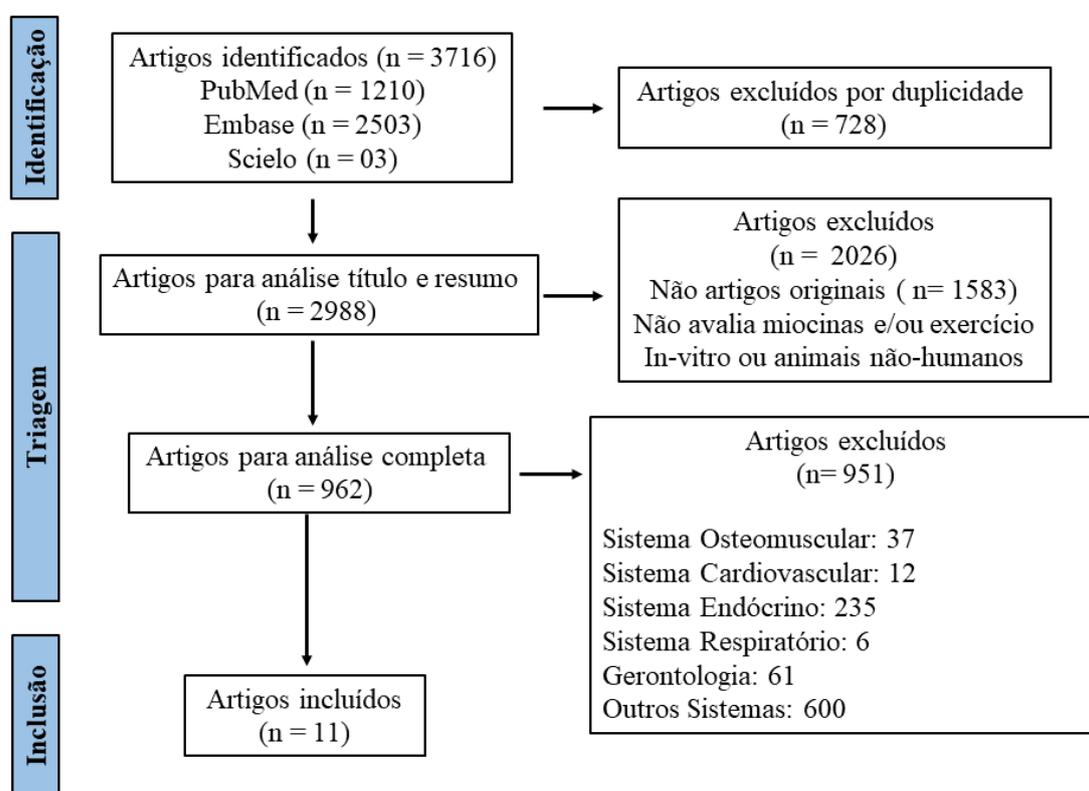


Figura 1. Fluxograma das etapas de busca e triagem dos artigos incluídos na revisão

Os onze estudos incluídos na revisão foram publicados entre 2017 e 2023, sendo todos ensaios clínicos. A faixa etária dos participantes variou de 23 a 69 anos, e todas as intervenções envolveram protocolos com exercícios aeróbicos e/ou anaeróbicos. Os desfechos primários avaliaram os níveis de miocinas, enquanto os desfechos secundários incluíram neuroproteção, cognição, função executiva, equilíbrio e qualidade de vida,

entre outros, conforme descrito na Tabela 1. Com exceção de quatro estudos^{6,7,9,12}, todos os demais incluíram ambos os sexos, embora a frequência de mulheres nas amostras tenha sido maior que a de homens. O tamanho da amostra variou significativamente, de estudos com apenas oito indivíduos a estudos com até 75 sujeitos.

A irisina foi avaliada em 7 artigos, no entanto, não houve consenso entre os estudos acerca dos efeitos do exercício nos níveis sanguíneos de irisina. Zhang⁵ et al. encontrou aumento dos níveis de irisina após treinamento físico multimodal de 12 semanas e 52 minutos realizados duas vezes por semana em pacientes com doença de Parkinson, e nesse mesmo estudo, uma associação com a melhoria da função do equilíbrio foi encontrada. Reycraft et al⁶. não encontrou alterações na concentração de irisina após a aplicação de exercícios aeróbicos em idosos saudáveis durante 4 semanas com intervalo de uma semana por sessão de exercício.

Gmiat et al⁷. detectou aumento na concentração de irisina após caminhadas nórdicas de 12 semanas no intervalo de 3 vezes por semana em mulheres saudáveis. Rodziewicz et al⁸. não detectou mudanças na concentração de irisina após aplicação de caminhadas nórdicas durante 12 semanas na frequência de 3 vezes por semana em idosos saudáveis. Esse mesmo estudo observou que o treino induziu uma melhoria significativa nas funções cognitivas e no desempenho físico. Nicolini et al⁹. também não encontrou mudanças nos níveis séricos de irisina após aplicação do protocolo de exercício em homens saudáveis, embora sedentários, enquanto Tsai et al¹⁰., em seu estudo de 2021, observou um aumento na irisina de idosos saudáveis apenas nos treinamentos intervalados de alta intensidade (HIIT).

A miocina Fator Neurotrófico do Cérebro (BDNF) foi avaliada em 8 artigos, mas, assim como a irisina, não houve consenso entre os estudos acerca dos efeitos do exercício na concentração dos níveis sanguíneos de BDNF. Gaitán et al¹¹. observaram uma diminuição dos níveis plasmáticos de BDNF após a aplicação de exercícios aeróbicos durante 26 semanas no intervalo de 3 vezes por semana em indivíduos com histórico familiar de doença de Alzheimer. Esse mesmo estudo relatou melhora no desempenho cognitivo dos participantes. De Poli et al¹². realizaram a pesquisa com mulheres saudáveis e fisicamente ativas e detectaram aumento na concentração de BDNF após aplicação de exercício aeróbio intermitente agudo de alta intensidade durante 49 dias na frequência total de 4

sessões. Esse mesmo estudo também afirmou que o BDNF periférico atenua a tensão, a depressão e a raiva, independentemente da fase menstrual.

Reycraft et al⁶. concluíram que as concentrações de BDNF aumentaram de maneira dependente da intensidade do exercício aplicado em seu protocolo, e que BDNF regula neuroproteção e a plasticidade sináptica em homens saudáveis. Hirsch et al¹³. detectaram aumento da concentração de BDNF e, também, de IL-6 após a aplicação do exercício físico em indivíduos saudáveis e com síndrome de Prader-Willi. No entanto, a diferença do aumento das miocinas após a atividade física entre os dois grupos não foi significativa. Tsai et al¹⁴. aplicaram exercícios aeróbicos e resistidos agudos durante um dia em homens e mulheres com comprometimento cognitivo leve do tipo amnésico e detectaram aumento significativo dos níveis séricos de BDNF. Nesse mesmo estudo, foi verificada melhora, após exercício, no desempenho comportamental cognitivo no teste de Flanker.

Tsai et al¹⁰., em outro estudo publicado em 2021, encontraram a mesma resposta da BDNF ao exercício após aplicação de treinamentos de alta e moderada intensidade. Esse estudo encontrou uma relação positiva do exercício na melhora da performance neurocognitiva, no entanto, essa melhora não esteve relacionada à alteração na concentração das miocinas. Gmiat et al⁷. detectaram aumento na concentração da BDNF após o exercício aplicado em mulheres saudáveis, e o estudo informa que o aumento das miocinas irisina e BDNF foi associado a uma melhora da cognição. Rodziewicz et al⁸. observaram que os níveis de BDNF não foram alterados após exercício em indivíduos sem deficiências no SNC. Nicolini et al⁹. encontraram um aumento nos níveis séricos da BDNF após realização do treino intervalado de alta intensidade (HIIT) em participantes saudáveis. Kettinen et al¹⁵. não detectaram mudanças nos níveis plasmáticos de BDNF após aplicação de exercícios aeróbicos durante duas semanas na frequência de 05 dias em indivíduos saudáveis. Esse estudo detectou uma melhora das funções cognitivas e executivas independentemente das miocinas.

Em relação às outras miocinas, Gaitán et al¹¹. detectaram que treinamento físico aeróbico aumenta o CTSB plasmático e afirmam que a Catepsina B é um marcador de mudanças cognitivas. Hirsch et al¹³. não detectaram mudanças na concentração de IL-6, Osteonectina, Miostatina e FGF-21. Tsai et al¹⁰. detectaram que os níveis séricos de FGF não se alteraram e que o exercício aeróbico aumentou significativamente os níveis séricos de IGF-1.

A análise do padrão de liberação das miocinas induzidas pelo exercício físico em indivíduos com doenças do SNC foi observada em apenas três estudos^{5,11,14}. A presença de Doença de Parkinson⁵ e de comprometimento cognitivo leve¹⁴ não interferiram na liberação de Irisina⁵, BDNF e IGF-1¹⁴ induzidas pelo exercício. Apenas um estudo comparou os níveis de liberação de miocinas entre sujeitos com doença do SNC e sujeitos saudáveis¹³. Os dados demonstraram que o exercício físico aplicado em indivíduos com Síndrome de Prader-Willi e indivíduos saudáveis não foi capaz de alterar os níveis das miocinas analisadas em ambas as populações, expondo que a presença de patologia no SNC não alterou o padrão de liberação das miocinas induzidas pelo exercício.

Na Tabela 2 é possível identificar os protocolos e desfechos de forma detalhada acerca, também, de outras miocinas.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos.

Autor, ano	Local	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	População	Intervenção	Comparador	Miocinas avaliadas	O que avaliou no sistema nervoso além das miocinas?
Zhang et al.,2023	Shangai	Ensaio Clínico	23	Homens (n=15) e Mulheres (n=08) Idade média: 68,08 Doença de Parkinson	Treinamento físico multimodal	Sem comparador	Irisina	Equilíbrio e Qualidade de vida(Escala de Equilíbrio de Berg e Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson)
Gaitán et al.,2021	Wisconsin	Ensaio Clínico	23	Homens (n=11) e Mulheres (n=12) Idade média: 65 Histórico parental de Doença de Alzheimer	Exercício Aeróbico (Esteira)	Atividade física usual (<150 minutos semanais) X Atividade física aprimorada (Aeróbicos de intensidade moderada a vigorosa)	BDNF, CTSB e Klotho	Cognição, Função executiva e Metabólitos
De Poli et al.,2021	São Paulo, Brasil.	Ensaio Clínico	14	Mulheres Idade média: 24 anos Saudáveis	Exercício aeróbio intermitente agudo de alta intensidade	Fase lútea x fase folicular	BDNF	Função cognitiva, estados de humor (POMS) e o teste de Stroop-task. Escala de prazer em atividade física.
Reycraft et al.,2020	Ontario, Canada	Ensaio Clínico*	8	Homens Idade média: 23 anos Saudáveis	Exercício aeróbio (MICT, VICT, SIT) e controle de repouso (CTRL)	MICT X CTRL X VICT X SIT	BDNF e Irisina	Neuroproteção e a plasticidade sináptica

Hirsch et al.,2020	Jerusalem, Israel.	Ensaio Clínico*	22	Homens (n=14) e Mulheres (n=8) Idade: 23-36 anos Síndrome Prader-Willi e Sujeitos saudáveis .	Exercícios resistidos	Pacientes com PWS x grupo controle	IL-6, BDNF, Irisina, Osteonectina, Miostatina e FGF-21	Creatina Quinase, Glicose, Lactato
Tsai et al, 2017	Taiwan	Ensaio Clínico Randomizado	66	Homens (n=28) Mulheres (n=38) Idade média: 66 anos Comprometimento cognitivo leve do tipo amnésico	Exercício aeróbico agudo e exercício de resistência agudo	Exercício aeróbico x exercício resistido x controle	BDNF, IGF-I, VEGF e FGF-2	Função cognitiva (Teste de Flanker)
Gmiat et al, 2018	Polônia	Ensaio Clínico	35	Mulheres Idade média: 68 Saudáveis	Caminhada nórdica	mulheres não treinadas x mulheres treinadas há pelo menos 4 anos (submetidas ao mesmo treino)	Irisina, IL-6, PCR, BDNF	Funções cognitivas
Kettinen et al.,2023	Finlândia	Ensaio Clínico Randomizado	75	Homens (n=44) e Mulheres (n=31) Idade média: 69 anos Saudáveis	Exercício aeróbico (Partida de Golfe, Caminhada Nórdica e Caminhada sem bastão)	Partida de golfe x Caminhada nórdica com bastão X Caminhada sem bastão	BDNF e Cathepsin B (CTSB)	Funções cognitivas inferiores(atenção e velocidade de processamento) e capacidade de alternância de tarefas

Rodziewicz et al, 2023	Alemanha	Ensaio Clínico	32	Homens (n=5) Mulheres (n=27) Idade média: 68,7 Saudáveis	Exercício aeróbico caminhada nórdica com bastões de resistência (BungyPump)	Participantes pré atividade X após a atividade e todo período de treinamento	BDNF e Irisina(Hormônio)	Composição corporal, Função cognitiva e Desempenho físico
Tsai et al, 2021	Taiwan	Ensaio Clínico	21	Homens (n=10) Mulheres (n=11) Idade média: 60,62 Saudáveis	Exercício contínuo de intensidade moderada (MICT) e treino intervalado de alta intensidade (HIIT)	MICT X HIIT X Controle	BDNF e Irisina	Performance neurocognitiva através das taxas de precisão e tempos de reação
Nicolini et al, 2020	Canadá	Ensaio Clínico	40	Homens Saudáveis	Exercício intervalado de alta intensidade (HIIE)	HIIE X Controle	BDNF e Irisina	Excitabilidade corticoespinhal, facilitação intracortical (ICF) e inibição intracortical de curto intervalo (SICI)

Tabela 2. Protocolo do exercício físico

Autor, ano	Tipo do exercício	Duração	Frequência	Intensidade	Tipo de Miocina	Como analisou as miocinas?	O que encontrou	Relação com o sistema nervoso
Zhang et al.,2023	Treinamento físico multimodal (aeróbico, resistido, misto, funcional)	12 semanas	2 vezes por semana	Não especificada	Irisina	Amostras de sangue coletadas antes e após a intervenção	Níveis de Irisina foram aumentados após o exercício	Aumento da irisina foi associado à melhoria da função do equilíbrio
Gaitán et al.,2021	Exercícios aeróbicos.	26 semanas	3 vezes por semana	50–60% da FCR durante as semanas um e dois, 60–70% da FCR durante as semanas três a seis, e 70–80% da FCR durante as semanas 7 a 26	BDNF, CTSB, Klotho	Amostras de sangue coletadas antes e após intervenção.	Níveis de BDNF diminuíram com o treinamento físico. Os níveis de Klotho permaneceram inalterados pelo treinamento O treinamento físico aeróbico aumenta o CTSB plasmático	Exercício correlacionou-se com o desempenho cognitivo(aumento da pontuação no teste de aprendizagem verbal da Califórnia)
De Polli et al.,2021	Exercício aeróbio intermitente agudo	49 dias (1 ciclo + 21 dias)	4 sessões (2 sessões fase folicular, 2 sessões fase lútea)	85% FC máxima.	BDNF	Amostras de sangue coletadas antes e após a intervenção.	O exercício físico aumentou os níveis de BDNF, independente da fase do ciclo menstrual. Não houve diferenças na função cognitiva, humor e prazer	A HIIE aumenta o BDNF periférico e atenua a tensão, a depressão e a raiva independentem ente da fase menstrual.
Reycraft et al.,2020	Exercício aeróbio (MICT, VICT, SIT)	4 semanas	1 sessão de cada exercício com 1 semana de intervalo.	4 intensidades: repouso, moderada, vigorosa e máxima.	BDNF e Irisina	Amostras de sangue coletadas antes e após a intervenção (30 e 90 minutos)	Os níveis plasmáticos de BDNF aumentaram de maneira dependente da intensidade, com o SIT provocando a maior concentração de BDNF imediatamente após o exercício	BDNF regula neuroproteção e a plasticidade sináptica

Hirsch et al.,2020	Exercício resistido	8 dias	2 sessões, sendo realizadas com 7 dias de intervalos	% 1RM (12 repetições máxima)	IL-6, BDNF, Irisina, Osteonectina, Miostatina e FGF-21	Amostras de sangue coletadas antes e após a intervenção (30 e 60 minutos)	Os níveis de BDNF e IL-6 após o exercício físico aumentaram em ambos os grupos	Não foi encontrada relação
Tsai et al., 2017	Exercício aeróbico e resistido	1 sessão	1 dia	Não especificado	BDNF, IGF-I, VEGF e FGF-2	Teste em três momentos (T1: antes do 1º teste de tarefa cognitiva; T2: antes da 2ª tarefa cognitiva cerca de 5 minutos após exercício agudo; e T3: imediatamente após o 2º teste de tarefa cognitiva).	Os níveis séricos de FGF-2 não se alteraram. Exercício aeróbico aumentou significativamente os níveis séricos de BDNF e IGF-1	Foi verificada melhora, após exercício, no desempenho comportamental cognitivo no teste de Flanker. Está associado ao aumento de BDNF, IGF-1, VEGF.
Gmiat et al, 2018	Exercício aeróbico: Caminhada nórdica	12 semanas	3 vezes por semana	60 a 70% da FC máxima.	Irisina, IL-6, PCR, BDNF	Amostras de sangue coletadas antes e depois da primeira e última sessões de treinamento, bem como antes e depois de 12 semanas de treinamento.	aumento da Irisina e BDNF	exercício indicou aumento das miocinas irisina e BDNF associadas a uma melhora da cognição
Kettinen et al.,2023	Exercício aeróbico (Partida de Golfe, Caminhada Nórdica e Caminhada sem bastão)	2 semanas separadas.	5 dias 1 dia de intervalo entre cada ensaio. Sendo que eram 3 ensaios diferentes um a cada dia.	Intensidade variável por participante	BDNF e Cathepsin B (CTSB)	Amostras de sangue coletadas antes e depois do exercício	Não houve alterações pós-exercício imediatas nos níveis de BDNF ou CTSB.	Melhora das funções cognitivas e executivas, independentemente das miocinas,

Rodziewicz et al, 2023	Caminhada Nórdica	12 Semanas	3 vezes por semana	60%–70% da FC máxima	BDNF e Irisina	Coleta de sangue antes e após a primeira e última sessão (1h após)	Declínio no BDNF sérico em repouso e ligeira redução na concentração de irisina. Relação entre a irisina e quinurenina (irisina caiu à medida que a quinurenina aumentou).	O treino induziu uma melhoria significativa nas funções cognitivas e no desempenho físico.
Tsai et al, 2021	Exercício contínuo e treino intervalado	3 dias não consecutivos	Intervalo de 7 dias entre as sessões	Alta e moderada	BDNF e Irisina	Coleta de sangue antes e após a intervenção	Níveis séricos de BDNF aumentaram após os dois tipos de exercícios aplicados.	O exercício induziu efeitos benéficos na performance neurocognitiva dos participantes que não está relacionada com as alterações nos níveis das miocinas
Nicolini et al, 2020	Exercício intervalado	3 dias não consecutivos	Não especificado	105–125% da potência de pico do participante	BDNF, Irisina, CTSB, IGF	Coleta de sangue antes e depois da intervenção	Níveis séricos de BDNF aumentaram. HIIE não teve efeito sobre o IGF-1 sérico, tCTSB, pró-CTSB ou irisina.	O exercício aumentou a excitabilidade corticoespinal e a osteocalcina não carboxilada.

6. DISCUSSÃO

Esse estudo de revisão teve como objetivo analisar a atuação das miocinas induzidas pelo exercício físico no SNC. Com base nos onze estudos incluídos na análise, pode-se afirmar que o exercício físico induz a liberação de miocinas, que por sua vez são associadas com alterações no SNC. No entanto, ao examinar os protocolos, é evidente que há divergências quanto ao tipo, frequência, intensidade e duração das atividades, o que impossibilita direcionar qual protocolo de exercício estaria associado com melhores desfechos. Ainda, a escassez de estudos inviabiliza analisar os efeitos das miocinas na especificidade das doenças neurológicas. Assim, as variações nos resultados acerca da resposta de cada miocina ao exercício físico são, possivelmente, decorrentes dessas diferenças metodológicas.

As miocinas mais estudadas foram a irisina e o BDNF, liberadas tanto no exercício aeróbico quanto no resistido e em diferentes intensidades. O principal desfecho identificado foi a melhora da função cognitiva. Seis artigos relataram que as miocinas influenciaram positivamente o SNC, aprimorando a função cognitiva dos participantes. A análise da função cognitiva baseou-se em testes como o teste de Flanker e o teste de aprendizado verbal da Califórnia, ambos eficazes na avaliação da cognição em estudos já publicados. Além disso, três desses artigos incluíram a caminhada nórdica como intervenção, e dois envolveram pessoas com histórico parental de Doença de Alzheimer e/ou comprometimento cognitivo leve do tipo amnésico. Os resultados encontrados nesses estudos sobre a influência do exercício físico na função cognitiva divergem de alguns estudos^{13,22} publicados que não identificaram essa relação, concluindo que o exercício físico não influencia positivamente e/ou negativamente na função cognitiva. Essas divergências podem ter sido causadas por diferenças nas intervenções, no tamanho da amostra e na saúde da população, evidenciando a necessidade de mais pesquisas sobre o tema.

Vale ressaltar que os estudos que encontraram uma relação entre a função cognitiva e o exercício físico variavam nas miocinas analisadas; contudo, todos incluíram o BDNF, o que sugere uma forte ligação desta miocina com a cognição. Apenas um estudo⁶ indicou que o BDNF regula a neuroproteção e a neuroplasticidade sináptica, ressaltando a importância de mais pesquisas nesse campo. Além da função cognitiva, outras ações do

exercício físico no SNC foram observadas. Por exemplo, um estudo⁵ mostrou que a miocina Irisina aumentou com a aplicação de um treinamento físico multimodal, o que foi associado a uma melhoria na função de equilíbrio.

Com a análise dos estudos, não foi possível ter a certeza se a presença de patologias no SNC pode ou não modular o padrão de liberação das miocinas induzidas pelo exercício. Apenas um estudo¹³ comparou grupos de indivíduos saudáveis com indivíduos com doença no SNC e o estudo não detectou diferenças na concentração de miocinas após o exercício em ambos os grupos. Dessa forma, mais estudos comparativos são necessários para termos mais clareza no que diz respeito a essa pergunta.

Atualmente, o exercício aeróbico é o mais utilizado para a inserção da atividade física no cotidiano, especialmente entre idosos, devido à sua praticidade, disponibilidade de locais para exercitar-se e à relativa facilidade em comparação com o exercício resistido. Isso é positivo, pois os artigos analisados detectaram uma influência benéfica dos exercícios aeróbicos no sistema nervoso, corroborando outros estudos científicos. Os exercícios resistidos também demonstraram uma boa influência no sistema nervoso.

Uma importante limitação do estudo a ser destacada na nossa revisão é a falta de consenso nos estudos que abordam o tema. Enquanto Zhang et al⁵. e Gmiat et al⁷. detectaram um aumento da Irisina, Rodziewicz observou uma ligeira redução na sua concentração. Essas divergências também se aplicam ao BDNF, com alguns estudos relatando aumento e outros, redução após o treinamento físico. Além disso, miocinas como a proteína Klotho e FGF-2 permaneceram inalteradas com o exercício. Diferenças na população incluída, tamanho da amostra, protocolos de exercício e métodos de análise das moléculas, como podem ser verificadas na tabela 1 e 2 podem ter contribuído para essas variações e também são limitações do estudo. Apesar de haver um crescimento nos estudos que investigam a associação das miocinas induzidas pelo exercício físico com os desfechos positivos para a saúde¹, ainda faltam estudos com maior homogeneidade na amostra e no protocolo de exercício aplicado para avaliar os reais efeitos das miocinas no SNC e o papel destas moléculas como mediadoras do diálogo cérebro-músculo.

A presente revisão limitou-se a investigar estudos que aplicaram exercício físico em seres humanos, o que reduziu a quantidade de artigos nesta temática. Ainda, limitou as análises

para a presença das miocinas no tecido periférico (análise sérica). Estudos envolvendo modelos animais não-humanos são encorajados para melhor elucidar os mecanismos envolvidos na relação cérebro-músculo. Porém, a revisão procurou evidenciar dados com maior aplicabilidade clínica e com isso a escolha por estudos em seres humanos apresenta ser a mais adequada.

8. CONCLUSÃO

Baseado nos artigos incluídos nesta revisão, pode-se afirmar que as miocinas, principalmente Irisina e BDNF, estão associadas com as melhorias na função cognitiva e executiva, no equilíbrio e no estado de humor após a prática do exercício físico. Além disso, parecem desempenhar um papel crucial na neuroproteção e na plasticidade sináptica. O tipo de exercício físico bem como a intensidade aplicada influenciam o padrão de liberação de miocinas. A escassez de estudos clínicos com populações que apresentam doenças ou disfunções do SNC limita concluir a influência destas condições na liberação das miocinas induzidas pelo exercício físico.

Os resultados encontrados na revisão evidenciam um papel promissor das miocinas nas ações benéficas do exercício físico no SNC, elucidando como a ação muscular periférica dialoga com o funcionamento central. No entanto, ainda são necessários estudos adicionais para avaliar detalhadamente como cada miocina responde ao exercício, dado às variações nos resultados observados. Os dados desta revisão abrem caminho para novas questões científicas, e reforçam a importância de estudos clínicos abordando esta temática.

REFERÊNCIAS

- 1) ALVES, B. / O. / O.-M. OMS divulga Informe Mundial de Saúde Mental: transformar a saúde mental para todos | Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/oms-divulga-informe-mundial-de-saude-mental-transformar-a-saude-mental-para-todos/>>.
- 2) Ações realizadas pela Rede Ebserh/MEC buscam conscientizar sobre a importância da saúde mental. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/acoes-realizadas-pela-rede-ebserh-mec-buscam-conscientizar-sobre-a-importancia-da-saude-mental>>.
- 3) DE POLI, R. et al. Peripheral BDNF and psycho-behavioral aspects are positively modulated by high-intensity intermittent exercise and fitness in healthy women. Scientific Reports, v. 11, n. 1, 18 fev. 2021.
- 4) ELWOOD, R. W. The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. Neuropsychology Review, v. 5, n. 3, p. 173–201, set. 1995.
- 5) ZHANG, X. et al. Irisin exhibits neuroprotection by preventing mitochondrial damage in Parkinson’s disease. npj Parkinson’s Disease, v. 9, n. 1, 31 jan. 2023.
- 6) REYCRAFT, J. T. et al. Exercise Intensity and Recovery on Circulating Brain-derived Neurotrophic Factor. Medicine & Science in Sports & Exercise, v. 52, n. 5, p. 1210–1217, maio 2020.
- 7) GMIĄT, A. et al. Improvement of cognitive functions in response to a regular Nordic walking training in elderly women – A change dependent on the training experience. Experimental Gerontology, v. 104, p. 105–112, abr. 2018.
- 8) RODZIEWICZ-FLIS, E. et al. Nordic Walking training in BungyPump form improves cognitive functions and physical performance and induces changes in amino acids and kynurenine profiles in older adults. Frontiers in endocrinology, v. 14, 11 set. 2023.

- 9) NICOLINI, C. et al. A Single Bout of High-intensity Interval Exercise Increases Corticospinal Excitability, Brain-derived Neurotrophic Factor, and Uncarboxylated Osteocalcin in Sedentary, Healthy Males. v. 437, p. 242–255, 15 jun. 2020.
- 10) TSAI, C.-L. et al. Acute effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous exercise on BDNF and irisin levels and neurocognitive performance in late middle-aged and older adults. *Behavioural Brain Research*, v. 413, p. 113472, set. 2021.
- 11) GAITÁN, J. M. et al. Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 20 maio 2021.
- 12) DE POLI, R. et al. Peripheral BDNF and psycho-behavioral aspects are positively modulated by high-intensity intermittent exercise and fitness in healthy women. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, 18 fev. 2021.
- 13) HIRSCH, H. J. et al. Myokine levels after resistance exercise in young adults with Prader–Willi syndrome (PWS). *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 182, n. 1, p. 115–121, 6 nov. 2019.
- 14) TSAI, C.-L. et al. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. *NeuroImage : Clinical*, v. 17, p. 272–284, 31 out. 2017
- 15) KETTINEN, J. et al. Cognitive and biomarker responses in healthy older adults to a 18-hole golf round and different walking types: a randomised cross-over study. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, v. 9, n. 4, p. e001629–e001629, 1 out. 2023.