

**SEFIC2018**  
**UNILASALLE**

CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA A  
REDUÇÃO DAS DESIGUALDADES

**22 A 27**  
DE OUTUBRO

## **ATIVIDADE FÍSICA PROTEGE DA INCIDÊNCIA DE ANSIEDADE? UMA META-ANÁLISE DE COORTE PROSPECTIVA**

Jonathan da Silva Felisberto

Felipe Barreto Schuch  
Universidade Lasalle

### **RESUMO**

**Objetivo:** Verificar a relação prospectiva entre atividade física (AF) e incidência de ansiedade, sintomas e / ou distúrbios e explorar possíveis moderadores. **Métodos:** Foram pesquisados nos principais bancos de dados, estudos de coorte prospectiva avaliando atividade física e incidência de ansiedade. **Resultados:** Em 12 estudos prospectivos, pessoas com alta AF tinham chances reduzidas de desenvolver ansiedade. Os resultados permaneceram robustos ao se ajustar para idade e sexo, massa corporal índice, tabagismo e viés de publicação. Nenhum moderador foi identificado.

**Palavras-chave:** *Ansiedade, Atividade física, Incidência.*

**Área Temática:** Ciências Médicas e da Saúde

### **1 INTRODUÇÃO**

Transtornos de ansiedade são comuns e recorrentes em todo o mundo, sua prevalência pontual muda de continente para continente, variando entre 2,1% (1,8-2,5%) no leste da Ásia até 6,1% (5,1-7,4%) no Norte África / Oriente Médio, sendo mais comuns na América Latina, em regiões de alta renda e regiões com história de conflito recente (VANCAMFORT et al., 2016). A prevalência mundial de sintomas de ansiedade é ainda maior, aproximadamente 11% (CHISHOLM et al., 2016). Globalmente, os transtornos de ansiedade são a sexta maior causa de incapacidade em relação a anos de vida vivida com incapacidade, em todas as idades, e a quarta maior em adultos (18-49 anos) (WALKER et al., 2015). Transtornos de ansiedade estão associados a um risco aumentado de 39% e 146% de mortalidade prematura de causas naturais e não naturais, respectivamente (WALKER et al., 2015). Pessoas com transtornos de ansiedade têm maior risco de doenças cardiometabólicas, como diabetes e eventos cardíacos agudos (CUIJPERS e BEEKMAN, 2012; HALLGREN et al. 2017). Isto é potencialmente devido a fatores biológicos e etiológicos compartilhados entre ansiedade e distúrbios cardiovasculares (por exemplo, aumento da inflamação e estresse oxidativo) (SCHUCH et al., 2017), mas também devido a comportamentos de risco modificáveis, como níveis mais baixos de atividade física (AF) e aumento de comportamento sedentário (VANCAMFORT et al., 2016; SCHUCH et al. 2017 ). Estudos transversais anteriores sugeriram que pessoas com transtornos de ansiedade ou níveis mais elevados de sintomas de ansiedade são mais propensos a terem níveis mais baixos de AF (22,9% vs. 16,6%) (CHISHOLM et al., 2016); MAMMEN e FAULKNER, 2013) e passar mais tempo em atividades sedentárias quando comparadas a pessoas sem ansiedade (SCHUCH et al. 2017; STROUP et al., 2012). Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o exercício, forma estruturada e planejada de AF, tem efeitos ansiolíticos em pessoas com e sem transtornos de ansiedade (VANCAMFORT et al.,



**SEFIC2018**  
**UNILASALLE**

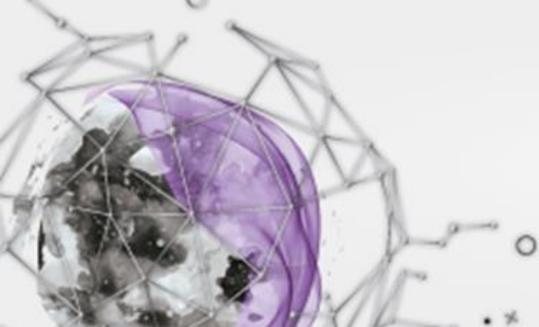
CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA A  
REDUÇÃO DAS DESIGUALDADES

**22 A 27**  
DE OUTUBRO

2014). Revisões anteriores também demonstraram que um único exercício pode ajudar a aliviar os sintomas de ansiedade em pessoas com distúrbios de ansiedade (STROHLE et al., 2008). Além disso, várias revisões narrativas anteriores, sem meta-análise, sugeriram que os níveis mais elevados de AF estão ligados a um menor risco de futuros transtornos de ansiedade (TEYCHENNE et al., 2015). A falta de meta-análises impediu maiores inferências quantitativas a serem feitas sobre essa relação, e reduziu a capacidade de investigar fontes potenciais de heterogeneidade. Ainda não está claro se/para que grau a AF confere proteção contra o surgimento da ansiedade? Considerando as lacunas acima citadas na literatura, o objetivo desse trabalho foi rever sistematicamente e analisar estudos prospectivos de coorte examinando o papel da AF na redução do risco de incidência de ansiedade. O objetivo foi explorar possíveis moderadores, incluindo idade, localização geográfica, sexo, duração de seguimento, qualidade do estudo, número de covariáveis utilizadas no modelo, tamanho da amostra do estudo e anos.

## **2 REVISÃO**

Esta parece ser a primeira meta-análise demonstrando que níveis mais altos de AF estão associados a um menor risco de sintomas de ansiedade/ transtornos de ansiedade em pessoas livres de ansiedade. Este efeito protetor da AF foi evidente em toda a Ásia, Europa e Norte América, em crianças, adolescentes e adultos, independentemente de como a AF foi mensurada e após o ajuste para viés de publicação e outros fatores de confusão, como idade, sexo, tabagismo e IMC. Especificamente, esses dados sugerem que pessoas com níveis mais altos AF têm um risco 27% e 21% menor de desenvolver ansiedade em comparação com pessoas com níveis mais baixos de AF. Em comparação a diagnósticos específicos de transtorno de ansiedade, a AF protege significativamente contra o surgimento de agorafobia e Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Estes resultados estão de acordo com estudos transversais prévios mostrando que níveis mais baixos de AF estão associados a sintomas de ansiedade (DA SILVA et al., 2014), e que o treinamento físico tem efeitos ansiolíticos em pessoas com e sem transtornos de ansiedade (HERRING et al., 2014). Os mecanismos potenciais que podem estar por trás dos efeitos protetores da AF na incidência de ansiedade não estão claros. De uma perspectiva biológica, a AF influencia alguns dos principais processos biológicos que podem estar envolvidos no aparecimento da ansiedade; por exemplo, a AF habitual pode promover neuroregeneração, demonstrado pelo aumento dos níveis de marcadores de neuroregeneração, como o fator neurotrófico derivado do cérebro ou o equilíbrio entre marcadores inflamatórios / anti-inflamatórios e oxidativos / anti-oxidantes. Pesquisas em adultos saudáveis mostraram que níveis mais altos de AF podem reduzir a IL-6 e isso pode gerar mecanismos pelo qual exerce seu efeito protetor. De uma perspectiva psicológica, a AF pode reduzir a sensibilidade à ansiedade, que é o foco principal na gênese e manutenção do pânico e outros transtornos de ansiedade. Além disso, o envolvimento em AF, particularmente exercícios estruturados, pode melhorar os fatores psicológicos, como aumentar a autoeficácia em relação à capacidade de exercer controle sobre ameaças potenciais (ANDERSON e SHIVAKUMAR, 2013), reduzindo assim o risco de desenvolver ansiedade. O presente estudo, no entanto, não está isento de limitações. Primeiro, a evidência de viés de publicação foi encontrado tanto para análise ajustada como não ajustada. No entanto, as análises permaneceram



significativas após ajuste para viés de publicação, apontando três estudos em cada análise: AOR = 0,80 (IC 95% = 0,66 a 0,98) e OR = 0,82 (IC 95% = 0,70 a 0,95). Em segundo lugar, as análises de subgrupos para muitos dos potenciais moderadores foram limitados pelo baixo número de estudos em cada categoria (por exemplo, apenas dois incluídos para muitos dos diagnósticos específicos e para avaliar os efeitos da saúde pública (recomendação de 150 minutos de AF moderada a vigorosa por semana), portanto, esses achados devem ser considerados para uma potencial falta de poder estatístico. Em terceiro lugar, os estudos incluídos avaliaram níveis de AF em um período de dias ou semanas. Assim, não está claro se estar envolvido em níveis mais altos de AF por períodos mais longos implica maior proteção em comparação com períodos mais curtos, nem se a diminuição da AF ao longo dos anos alteraria os efeitos protetores. Quarto, nenhum estudo inserido objetivou medidas de AF, o que torna as presentes análises mais vulneráveis a vieses de memória, quando comparadas com medidas objetivas (54). Dado os poucos números de estudos que poderiam ser incluídos, provavelmente não tivemos o poder de detectar moderadores lineares significativos, relação entre AF na ansiedade. No entanto, nossas análises de subgrupo mostraram que AF mais intensa tem maiores efeitos protetores do que AF menos intensa para ansiedade, indicando uma relação dose-resposta. Quinto, Os estudos incluídos nesta meta-análise não excluíram especificamente as pessoas com depressão, que é altamente comórbida com ansiedade e também associada à baixa AF. Evidências de meta-análise anterior, demonstra que a AF é protetora contra a depressão, com um AOR um pouco maior do que o observado neste estudo para ansiedade (AOR = 0,83, IC 95% = 0,79, 0,88; I<sup>2</sup> = 0,00, N = 49) (SCHUCH et al.,2015). Embora seja possível que o efeito da AF na ansiedade é em parte mediado pelo efeito da AF na depressão e que os efeitos do exercício na ansiedade são iguais e independentes dos efeitos do exercício na depressão (HILES et al.,2017). Diante dessas limitações, é proposto que: 1) estudos prospectivos melhor delineado, utilizando amostras nacionalmente representativas para confirmar a associação entre os níveis de AF e transtornos de ansiedade e ansiedade; 2) os efeitos de diferentes tipos de AF e “dosagens” no risco subsequente de transtornos de ansiedade e ansiedade devem ser investigados; 3) considerando a carga da doença e do global impacto da doença mental, estudos futuros devem avaliar o custo-efetividade da AF na prevenção de ansiedade.

A ansiedade é um distúrbio altamente prevalente e uma das principais causas de sobrecarga global e esses dados sugerem que níveis mais altos de AF podem conferir proteção contra novos casos na população em geral. Considerando os benefícios de saúde estabelecidos da AF de forma mais ampla, dados deste trabalho acrescentam mais evidências ao crescente apelo à necessidade de promover a AF a nível populacional. Este objetivo é facilitado por múltiplas camadas de intervenção e de cuidados de saúde a nível individual, mudança de comportamento de saúde, baseada no local de trabalho e na educação ou programas de AF, para mudança de política nacional em larga escala, incluindo planejamento urbano para ambientes acessíveis e limpos (PRATT et al., 2015). O aumento da AF deve ser considerado uma prioridade devido aos seus benefícios prováveis em termos de custo benefício na prevenção de condições crônicas mentais e físicas e mortalidade global.

### 3 METODOLOGIA

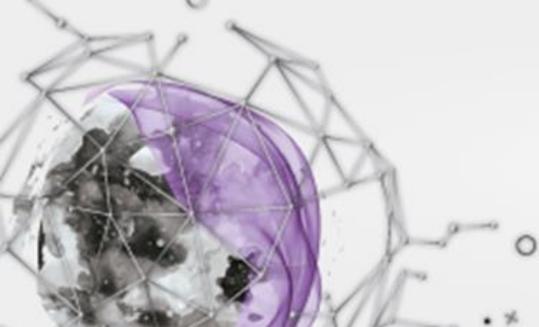


Esta revisão foi realizada após a Meta-análise de estudos observacionais em Epidemiologia (MOOSE) e os Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA).

Foram pesquisadas em bases como PubMed, Embase, Web of Science e SPORTDiscuss do início do banco de dados até 19 de maio de 2018 para estudos elegíveis. Palavras-chave incluíram uma combinação de termos relacionados à AF, ansiedade, transtornos de ansiedade e estudos longitudinais para cada banco de dados. Pesquisas manuais das listas de referência de artigos recuperados e outras revisões sistemáticas que investigam a associação entre AF, comportamento sedentário e ansiedade foram incluídos (TEYCHENNE et al., 2015).

Os artigos eram elegíveis se satisfizessem os seguintes critérios: (1) participantes avaliados, de qualquer idade, livre de ansiedade no início do estudo; (2) PA medida com um questionário de autoavaliação (SRQ), como o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), questões únicas ou múltiplas de exercício, esportes ou participação de AF, ou qualquer medida objetiva da AF (por exemplo, pedômetros, acelerômetros). A Atividade Física usada no presente estudo foi definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos e que requer energia despesas. Apenas as avaliações de AF alta versus baixa, eram elegíveis, por comparabilidade de tamanhos de efeito entre estudos; (3) Utilizou um desenho de estudo prospectivo com um período de acompanhamento de um ano ou mais. Estudos prospectivos com menos de um ano de acompanhamento não foram incluídos por não ser considerado um período suficiente para que fatores de risco e proteção exerçam uma influência significativa nos sintomas de saúde mental; (4) Avaliação da incidência de ansiedade como o resultado, ou seja, aumento da ansiedade sintomas identificados através de limites estabelecidos de instrumentos de rastreamento da ansiedade (por exemplo, ansiedade hospitalar e Escala de Depressão, módulo de ansiedade); transtornos de ansiedade, diagnosticados com uso de entrevistas de diagnóstico estruturada (por exemplo, instrumentos usando DSM ou critérios). Para a presente meta-análise, foram incluídos transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) na análise como o TEPT foi considerado um distúrbio de ansiedade até o DSM-IV; (5). Um odds ratio (OR) ajustado ou não ajustado de 95% intervalo de confiança ou o número bruto de participantes expostos e não expostos que desenvolveram ansiedade de uma forma que permita o cálculo de OR. Foram excluídos: revisões, comentários, editoriais ou qualquer outro estudo sem dados primários; apresentações em congressos ou congressos sem informações claras sobre o desenho do estudo, métodos ou resultados; estudos escritos em outras línguas que não holandês, inglês, francês, alemão, português ou Espanhol. Estudos da mesma coorte epidemiológica foram incluídos em diferentes análises quando relataram resultados com diferentes métricas (ou seja, OR ajustada e não ajustada). Quando dois ou mais estudos relataram dados da mesma coorte, foram selecionados os mais recentes publicados. Estudos relatando subamostras de coortes foram excluídos.

Um autor extraiu e um segundo avaliou os dados, incluindo a localização geográfica, nome da coorte, número de participantes incluídos no início, idade no início do estudo, % de mulheres, avaliação da AF (instrumento ou questões utilizadas, que aspectos da AF foram considerados pela medida para definir níveis de AF (por exemplo, frequência, intensidade, tempo, tipo, quantidade energética dispendida, etapas



ou outras), avaliação da ansiedade (por exemplo, instrumento e ponto de corte usados, critérios diagnósticos, registros médicos), período de acompanhamento, odds ratio e intervalo de confiança de 95%.

Uma meta-análise de efeitos aleatórios foi conduzida investigando a relação entre AF na baseline e incidência de ansiedade. Primeiro, reunimos dados em todos os estudos comparando a incidência de ansiedade no grupo com níveis mais elevados de AF (o grupo de maior frequência, intensidade, volume, gasto energético ou outro, de cada estudo, conforme definido pelos autores) versus o Grupo de níveis de AF (grupo de referência). Odds Ratio ajustado (AOR) e OR bruto foram realizados separadamente. Para o AOR agrupamos as estimativas usando o modelo com o maior número de covariáveis apresentadas pelos autores. Segundo, análises de subgrupos foram conduzidas para investigar efeitos protetores da AF em diferentes classificações de ansiedade, tais como sintomas de ansiedade apenas, todos transtornos de ansiedade em conjunto e transtornos de ansiedade específicos, sempre que houvesse dados disponíveis; continentes; grupos etários da amostra no início (por exemplo, crianças / adolescentes [ $<18$  anos], adultos [ $18-65$  anos] ou idoso [ $> 65$  anos]); avaliações de AF (por exemplo, comparação de AF alta e baixa com base na intensidade, frequência, volume (tempo gasto em AF) ou uma composição de duas ou mais variáveis, incluindo equivalentes (METS); e ajustes para potenciais fatores de confusão na análise de AOR (idade e sexo, índice de massa corporal (IMC) e tabagismo, idade e sexo e IMC ou tabagismo, idade e sexo e tanto IMC e fumar). Em terceiro lugar, avaliamos potenciais moderadores através de meta-regressão, porcentagem de homens/ mulheres (somente para OR bruto), tempo de acompanhamento, ano de publicação, pessoa-anos, total número de participantes no início do estudo, qualidade do estudo de acordo com a pontuação geral da NOS, e Escores NOS para a seleção de participantes, desfecho e comparabilidade (o último apenas para AOR), e o número de covariáveis incluídas no modelo (apenas para AOR, para avaliar se os estudos usando mais covariáveis são mais propensas a encontrar efeitos significativos ou mais fortes) (THOMPSON et al., 2010). Quarto, nós avaliamos o viés de publicação utilizando os testes Begg e Mazumdar Egger. A pesquisa inicial identificou 9.886 títulos. Após a remoção das duplicatas, 6.885 resumos foram considerados. Na etapa de revisão de texto completo, 101 estudos foram avaliados quanto à elegibilidade e 89 posteriormente excluídos. Um estudo foi encontrado usando as listas de referência de estudos publicados anteriormente. Dentre o total, 12 estudos únicos foram incluídos nesta revisão.

Entre os 12 estudos de coorte prospectivos, foram incluídos 73.226 indivíduos, com quase distribuição igual entre os sexos (50,7% do sexo masculino), seguida de uma média de 4,2 anos. O total pessoa-anos foi de 354.164. Nove coortes forneceram dados para AOR ( $n = 65.747$ ) e sete coortes fornecidos para OR ( $n = 24.276$ ). Nenhum estudo utilizou uma medida objetiva para avaliar AF. Oito estudos avaliaram distúrbios de ansiedade, utilizando instrumentos diagnósticos, estruturados ou semi-estruturados ou diagnóstico médico auto-relatado de transtornos de ansiedade, e três usando pontos de corte de instrumentos de rastreamento de ansiedade.

Níveis mais elevados de AF foram associados com diminuição da incidência de ansiedade quando comparados com menor nível de AF em bruto (AOR = 0,73, IC 95% = 0,60, 0,89,  $p = 0,002$ ,  $I^2 = 34,17$ , Q-valor = 12,27,  $N = 9$ ,  $n = 65747$ ) e análise de odds ratio bruta (OR = 0,79; IC95% = 0,67; 0,93;  $p = 0,005$ ;  $I^2 = 0,00$ ; valor-Q = 3,47;



$N = 7$ ,  $n = 24,276$ ). O viés de publicação foi evidente para a análise do AOR no Egger (intercepto =  $-1,89$ ,  $p = 0,01$ ) mas não no teste de Begg e Mazumdar (Tau =  $-0,19$ ,  $p = 0,46$ ). Ambos Egger (intercepto =  $-1,17$ ,  $p = 0,01$ ) e Begg e Mazumdar (Tau =  $-0,57$ ,  $p = 0,07$ ) demonstraram viés de publicação significativo. Os valores ajustados, de acordo com o Duval e Tweedie aparar e preencher a técnica permaneceu significativa: AOR =  $0,80$  (IC 95% =  $0,66$ ,  $0,98$ ) e OR =  $0,82$  (IC 95% =  $0,70$ ,  $0,95$ ). o número de estudos com resultados negativos necessários para anular os efeitos da AF na ansiedade incidente foram 30 e 12, nas análises AOR e OR, respectivamente.

Análises de subgrupos foram realizadas para explorar os efeitos da AF na incidência de ansiedade, somente sintomas, em transtornos de ansiedade, excluindo sintomas de ansiedade, em transtornos específicos (TEPT, Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Ansiedade Social, Pânico, Agorafobia) e explorar o potencial diferenças entre diferentes regiões geográficas, grupos etários, avaliações de AF, preenchedores do público saúde recomendada dose de AF, e o uso de potenciais fatores de confusão. Análises de subgrupos foram realizadas tanto para análise ajustada quanto bruta.

Níveis mais elevados de AF diminuiram o risco de transtornos de incidência de ansiedade, medidos por avaliações diagnósticas estruturadas (AOR =  $0,69$ , IC 95% =  $0,53$ ,  $0,91$ ). A AF teve efeitos protetores significativos contra o desenvolvimento de agorafobia (AOR =  $0,42$ , 95% CI =  $0,18$ ,  $0,98$ ) e PTSD (AOR =  $0,57$ , 95% IC =  $0,39$ ,  $0,88$ ), sem efeitos significativos entre os outros transtornos de ansiedade analisados, incluindo fobias, transtorno de pânico e transtorno de ansiedade generalizada. Os efeitos protetores foram significativos em todos os três continentes incluídos nesta revisão: Ásia (AOR =  $0,31$ , IC 95% =  $0,10$ ,  $0,96$ ), América do Norte (AOR =  $0,59$ , IC95% =  $0,39$ ,  $0,88$ ) e Europa (OR:  $0,82$ ; IC95% =  $0,69$ ;  $0,97$ ); para crianças / adolescentes (AOR =  $0,52$ , IC95% =  $0,29$ ,  $0,90$ ) e adultos (OR:  $0,79$ , IC95% =  $0,65$ ,  $0,95$ ). Instrumentos que avaliam AF de acordo com diferentes intensidades constataram que maior versus menor intensidade de AF foi significativamente associada a redução de incidência de ansiedade (AOR =  $0,58$ , IC 95% =  $0,40$ ,  $0,83$ ). Análises ajustando para idade e sexo, IMC, tabagismo, ou combinações diferentes dessas covariáveis foram todas significativas.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Níveis mais altos de AF estão associados a menores chances de desenvolvimento de ansiedade e transtorno de ansiedade no futuro. Os efeitos protetores da AF foram observados independentemente do gênero e da idade, e foram significativos em todas as regiões geográficas em análises ajustadas. Além disso, evidências preliminares sugerem que a AF parece proteger especificamente do desenvolvimento de PTSD e agorafobia. Nossos dados enfatizam ainda mais importância para políticas que visam aumentar os níveis de AF para reduzir a incidência de ansiedade



## REFERÊNCIAS

1. Baxter AJ, Vos T, Scott KM, Ferrari AJ, Whiteford HA. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med.* 2014;44:2363-2374.
2. Baxter AJ, Vos T, Scott KM, Norman RE, Flaxman AD, Blore J, Whiteford HA. The regional distribution of anxiety disorders: implications for the Global Burden of Disease Study, 2010. *International journal of methods in psychiatric research.* 2014;23:422-438.
3. Stubbs B, Koyanagi A, Hallgren M, Firth J, Richards J, Schuch F, Rosenbaum S, Mugisha J, Veronese N, Lahti J, Vancampfort D. Physical activity and anxiety: A perspective from the World Health Survey. *Journal of Affective Disorders.* 2017;208:545-552.
4. Stubbs B, Koyanagi A, Hallgren M, Firth J, Richards J, Schuch F, Rosenbaum S, Mugisha J, Veronese N, Lahti J, Vancampfort D. Physical activity and anxiety: A perspective from the World Health Survey. *Journal of Affective Disorders.* 2017;208:545-552.
5. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM, Penninx BW. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *Br J Psychiatry.* 2016;209:216-221.
6. Edmondson D, von Kanel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry.* 2017;4:320-329.
7. Smith KJ, Deschenes SS, Schmitz N. Investigating the longitudinal association between diabetes and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2018.
8. Belem da Silva CT, Costa MA, Bortoluzzi A, Pfaffenseller B, Vedana F, Kapczinski F, Manfro GG. Cytokine Levels in Panic Disorder: Evidence for a Dose-Response Relationship. *Psychosom Med.* 2017;79:126-132.
9. Vancampfort D, Stubbs B, Herring MP, Hallgren M, Koyanagi A. Sedentary behavior and anxiety: Association and influential factors among 42,469 community-dwelling adults in six low- and middle-income countries. *General hospital psychiatry.* 2018;50:26-32.
10. Dillon CB, McMahon E, O'Regan G, Perry IJ. Associations between physical behaviour patterns and levels of depressive symptoms, anxiety and well-being in middle-aged adults: a cross-sectional study using isotemporal substitution models. *BMJ Open.* 2018;8.



11. Teychenne M, Costigan SA, Parker K. The association between sedentary behaviour and risk of anxiety: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:513.
12. Vancampfort D, Richards J, Stubbs B, Akello G, Gbiri CA, Ward PB, Rosenbaum S. Physical Activity in People With Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review of Correlates. *Journal of Physical Activity and Health*. 2016;13:910 -918.
13. Herring MP, Lindheimer JB, O'Connor PJ. The Effects of Exercise Training on Anxiety. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2014;8:388-403.
14. Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170:321-331.
15. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, Salum G, Schuch F. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis *Psychiatry Res*. Submitted.
16. Strohle A, Stoy M, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Gallinat J, Lang UE, Dimeo F, Hellweg R. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35:364-368.
17. Martinsen EW. Physical activity in the prevention and treatment of anxiety and depression. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2008;62:25-29.
18. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283:2008-2012.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
20. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*. 1985;100:126.
21. Cairns KE, Yap MBH, Pilkington PD, Jorm AF. Risk and protective factors for depression that adolescents can modify: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*. 2014;169:61-75.



22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
23. Association AP: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th Edition ed. edition t, editor. Arlington, American Psychiatric Association; 2013.
24. organisation Wh: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Diagnostic Criteria for Research. 1993.
25. Wu W, Tong Y, Zhao Q, Yu G, Wei X, Lu Q. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Scientific reports*. 2015;5.
26. Thompson SG, Higgins J. How should meta regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in medicine*. 2002;21:1559-1573.
27. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50:1088-1101.
28. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-634.
29. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta- analysis. *Biometrics*. 2000;56:455-463.
30. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed)*. 2003;327:557-560.
31. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin*. 1979;86:638.
32. Baumeister SE, Leitzmann MF, Bahls M, Dörr M, Schmid D, Schomerus G, Appel K, Markus MRP, Völzke H, Gläser S, Grabe HJ. Associations of leisure-time and occupational physical activity and cardiorespiratory fitness with incident and recurrent major depressive disorder, depressive symptoms, and incident anxiety in a general population. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;78:e41-e47.
33. Beard JR, Heathcote K, Brooks R, Earnest A, Kelly B. Predictors of mental disorders and their outcome in a community based cohort. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2007;42:623-630.