

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**IL RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA  
DISTURBO BIPOLARE**

Relatore: Prof. STEFANO COMAI

Laureando: TOMMASO PASQUALETTO

N° di matricola: 1200606

Anno Accademico 2021/2022



# Indice

Introduzione e scopo della tesi.....	3
Capitolo 1: Che cos'è il disturbo bipolare .....	4
1.1 Fisiopatologia del BD .....	6
Capitolo 2: Psicofarmacologia del disturbo bipolare .....	9
2.1 Classi di farmaci .....	9
2.2 Meccanismi d'azione .....	10
2.2.1 Litio.....	10
2.2.2 Anticonvulsivanti con efficacia provata nel BD.....	11
2.2.3 Anticonvulsivanti con efficacia dubbia o non provata nel BD.....	17
2.2.4 Antipsicotici atipici usati tradizionalmente nella mania e nella depressione bipolare .....	19
2.2.5 Altri agenti utilizzati nel trattamento del BD.....	21
Capitolo 3: esercizio fisico e salute .....	23
3.1 effetti dell'esercizio fisico sul benessere psicologico e sull'umore in soggetti sani .....	23
3.2 effetti dell'esercizio fisico sul benessere psicologico e sull'umore in soggetti affetti da malattia mentale severa.....	24
3.2.1 Scheda studio Stubbs et al., 2018.....	25
3.2.2 Scheda studio He et al., 2018.....	27
3.2.3 Scheda studio Tordeurs et al., 2011 .....	29
3.3 effetti dell'esercizio fisico su pazienti affetti da BD.....	30
3.3.1 Scheda studio Carvalho et al., 2016.....	30
3.3.2 Scheda studio Carvalho et al., 2019.....	32

3.3.3 Scheda studio Garcia et al., 2020.....	34
3.3.4 Scheda studio Souza et al., 2020.....	36
Capitolo 4: Linee guida per l'esercizio nel disturbo bipolare.....	39
Conclusioni .....	44
Bibliografia .....	46

## Introduzione e scopo della tesi

Il Disturbo Bipolare (BD), anche chiamato malattia maniaco-depressiva, è un disturbo psichiatrico caratterizzato dall'alternarsi di tre fasi o periodi: la fase di cosiddetto eccitamento, caratterizzata da episodi maniacali o ipomaniacali, la fase caratterizzata da episodi di depressione, e una fase di umore normale (eutimia), che si alterna ai primi due periodi.

È un disturbo che provoca un disagio clinicamente significativo che compromette il funzionamento personale, sociale e lavorativo del paziente. Infatti, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, il BD è la sesta causa di disabilità nel mondo e colpisce circa il 5% della popolazione con pericolose ripercussioni su molteplici aspetti della vita di una persona.

Dal momento che l'esercizio fisico è stato dimostrato essere una forma di prevenzione per garantire il benessere nell'uomo, questo lavoro di tesi si propone di descrivere, dopo una accurata analisi della letteratura scientifica, i benefici che possono portare il movimento e l'allenamento a pazienti affetti da questa patologia.

## Capitolo 1: Che cos'è il disturbo bipolare

Alla fine del XIX secolo, Emil Kraepelin (1856 – 1926) professore di psichiatria all'università di Heidelberg e poi di Monaco, concettualizzò un'ampia condizione, la follia maniaco-depressiva (MDI), che includeva quelli che attualmente sono conosciuti come disturbo bipolare e disturbo depressivo. L'attuale concetto di disturbo bipolare è emerso dalla MDI a metà del XX secolo, basato, primariamente, sulla distinzione di malattie con fasi maniacali o ipomaniacali e depressioni nonché condizioni caratterizzate principalmente da episodi depressivi maggiori ricorrenti (Baldessarini, et al. 2015).

Sono stati stabiliti due sottotipi di Disturbo Bipolare (BD): tipo I (d'ora in avanti BDI) e tipo II (d'ora in avanti BDII). BDII si distingue da BDI principalmente per l'assenza di episodi maniacali conclamati (Abé, et al. 2018). La fase maniacale del BD è caratterizzata da una eccessiva attività psicomotoria. I pazienti mostrano euforia, iperattività con ridotto bisogno di sonno, sensazione di onnipotenza, ipersessualità e difficoltà nel controllare gli impulsi, spesso con scarsa capacità di giudizio caratterizzata da estremo ottimismo. Solitamente questa fase dura dai 4 ai 13 mesi e la sua presenza è sufficiente per la diagnosi di disturbo bipolare. Nel BDII la fase maniacale è presente come grado di ipomania, una condizione più lieve caratterizzata da un innalzamento dell'umore di breve durata (minimo 4 giorni), identificato dai criteri usuali per la mania ma, soprattutto, senza marcate disfunzioni dal punto di vista sociale o occupazionale (Goodwin 2002). Al contrario, la fase depressiva include condizioni neurovegetative, come un basso grado di interesse per quasi tutte le attività, un desiderio sessuale ridotto o assente, una sensazione di disperazione e anedonia, ossia l'incapacità di provare piacere. Solitamente i pazienti in questa fase pensano alla morte, aumentando il rischio di suicidio di circa 14 volte rispetto alle persone non affette da BD (Hayes, et al. 2015). I pazienti che hanno quattro o più episodi di mania o depressione all'anno sono

considerati “ciclici rapidi” e questa condizione è difficile da trattare dal punto di vista medico e farmacologico (Belmaker 2004).

Il BD sembra essere influenzato solo parzialmente dal contesto sociale del paziente. Evidenze sostengono che il primo episodio di BD è spesso associato allo stress nella vita del paziente – un classico evento stressogeno può essere la prima relazione amorosa. Tuttavia, la maggior parte degli studi concorda sul fatto che i successivi episodi maniacali spesso tendono a non essere correlati agli eventi esterni nella vita del paziente (Hlastala, et al. 2000). Ad oggi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) afferma che circa 60 milioni di persone in tutto il mondo sono affette da BD. In particolare, il BDI è una condizione relativamente meno frequente che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale (Merikangas e Yu 2013), mentre il BDII è molto più diffuso. Il BD insorge solitamente durante la tarda adolescenza o nella prima età adulta e poi è caratterizzato da frequenti recidive lungo la vita. Sebbene l'incidenza del primo episodio maniacale sia uguale tra maschi e femmine, gli studi hanno scoperto che l'età di insorgenza è di circa 5 anni prima per i maschi (Kennedy, et al. 2005). Questa patologia è una delle principali cause di disabilità a livello mondiale ed è associata ad alti tassi di mortalità prematura sia per suicidio che per comorbidità mediche tra cui malattie cardiovascolari, diabete, BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva), influenza o polmonite (Crump, et al. 2013).

Nonostante i numerosi studi effettuati nelle recenti decadi, si conosce ancora poco sui meccanismi eziopatogenetici responsabili dell'insorgenza e dello sviluppo della malattia. La ricerca più recente si sta concentrando sui possibili meccanismi biologici alla base del disturbo, comprese le componenti genetiche, le anomalie neurochimiche e le differenze morfo-strutturali del cervello, insieme a fattori psicosociali, come l'esperienza di vita e il contesto dell'ambiente sociale (Andreazza e Young 2014). Infatti, individuando i fattori diretti che causano BD, sarebbe possibile un intervento a livello di individuo o di popolazione per prevenire lo sviluppo della malattia. Pertanto, mentre alcuni fattori genetici e ambientali hanno forti evidenze a supporto della loro associazione con il BD, meno hanno prove sufficienti per stabilire la causalità.

Dal punto di vista dei fattori genetici, sono stati condotti studi su gemelli identici. L'evidenza sostiene che i tassi di concordanza di gemelli identici per BD generalmente vanno dal 40% al 70%, con l'ereditabilità stimata che raggiunge il 90% nei rapporti più recenti (Craddock e Sklar, Bipolar Disorder 1 - Genetics of Bipolar Disorder 2013), suggerendo una componente genetica del disturbo. Tuttavia, il BD chiaramente non segue un modello mendeliano di ereditarietà e gli studi di *linkage* non hanno identificato singoli geni con una forte associazione con il disturbo (Badner, et al. 2012).

Il rischio genetico per BD, probabilmente, è dovuto in parte a più polimorfismi a singolo nucleotide, che sono altamente prevalenti nella popolazione generale e conferiscono un rischio molto piccolo aumentato individualmente (Craddock e Sklar, Bipolar Disorder 1 - Genetics of Bipolar Disorder 2013), ma nessun singolo gene sembra essere necessario o sufficiente.

## 1.1 Fisiopatologia del BD

I progressi nelle tecniche di *neuroimaging* negli ultimi dieci anni hanno permesso di migliorare la comprensione della fisiopatologia del BD. Nonostante molte discrepanze, la migliore evidenza suggerisce che i sintomi clinici del BD non sembrano essere correlati a cambiamenti nella funzione o nella struttura di specifiche aree cerebrali, ma derivano da anomalie all'interno delle reti cerebrali che modulano il comportamento cognitivo ed emotivo (Goldstein, et al. 2009). Nonostante il controllo specifico della funzione emotiva nell'uomo non sia stato ancora definito, è stato dimostrato un ruolo critico di due *networks* limbici-prefrontali interconnessi, nella modulazione del comportamento emotivo.



Uno dei due *network* ha origine nella corteccia prefrontale ventrolaterale e si pensa che moduli segnali emotivi esterni, come le richieste di compiti affettivi del volto. Si chiama rete regolatoria volitiva/esterna, coinvolge la corteccia prefrontale ventrolaterale (PFC) cingolata media e dorsale, lo striato ventromediale, il globo pallido e il talamo. L'altro *network* ha origine nella corteccia ventromediale (orbitale) e si pensa che moduli gli stimoli emotivi interni, vale a dire gli stimoli che derivano da stati emotivi interni, come i paradigmi che implicano l'induzione di una risposta emotiva a un segnale specifico. Questa è comunemente indicata come la rete di regolazione emotiva automatica/interna, consistente in un ciclo iterativo, che include la corteccia prefrontale ventromediale (PFC), la corteccia

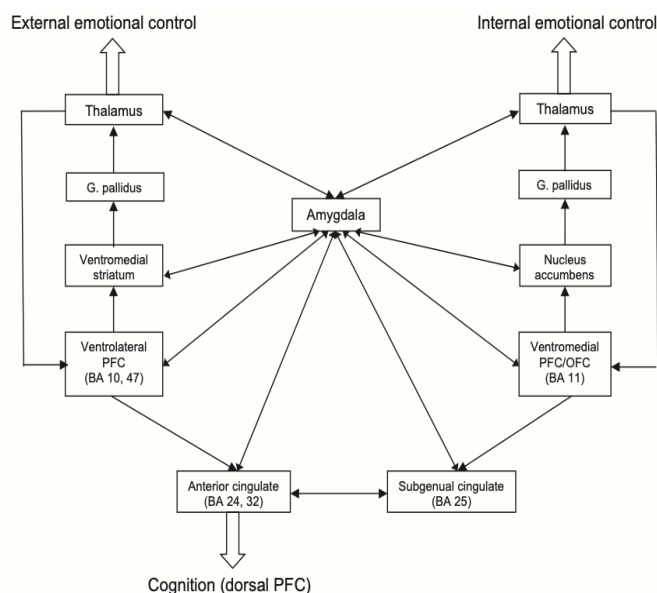


Figura 1 - Schema del network prefrontale ventrolaterale e ventromediale da cui dipende il controllo delle emozioni. G. = globo; PFC = corteccia prefrontale; OFC = corteccia orbitofrontale; BA = area di Brodmann

cingolata anteriore sottogenua (ACC), il nucleo accumbens, il globo pallido e il talamo. Queste due reti condividono alcune componenti e regolano in modo collaborativo le risposte dell'amigdala in circostanze emotive complesse (Strakowski, et al. 2012). Infatti, uno dei risultati di *neuroimaging* funzionale più coerenti nel BD è l'eccessiva attivazione dell'amigdala in risposta ai volti affettivi durante la mania, rispetto ai soggetti sani. La funzione dell'amigdala nel cervello umano è modulata dalla PFC, in particolare dalle regioni prefrontali ventrali (cioè

corteccia prefrontale orbitofrontale e ventrolaterale). Di conseguenza, coerentemente con l'evidenza dell'attività disfunzionale dell'amigdala nel BD, si osservano comunemente anche anomalie nella corteccia prefrontale ventrale (Strakowski, et al. 2012). Studi di *imaging* hanno riportato cambiamenti funzionali e strutturali nella vmPFC di adolescenti e giovani adulti bipolari rispetto ai controlli sani (Blumberg, et al. 2006). La vmPFC può appartenere a una rete integrativa coinvolta nell'elaborazione di informazioni emotivamente rilevanti, che coordina le risposte autonome ed endocrine e influenza il comportamento (Manji, Drevets e Charney 2001). L'attività aberrante della vmPFC nel contesto della malattia bipolare può, quindi, riflettersi in una capacità di adattamento ai cambiamenti nelle circostanze emotive e sociali compromessa. L'evidenza suggerisce che la disregolazione dell'amigdala può indicare il fallimento della sana modulazione della rete prefrontale ventrale e della regione limbica nel BD, fornendo potenzialmente una base neuroanatomica funzionale per i sintomi affettivi.

## Capitolo 2: Psicofarmacologia del disturbo bipolare

Questo capitolo tratterà della psicofarmacologia del disturbo bipolare per descrivere la quale è stata presa come punto di riferimento l'opera di Stahl (Stahl 2021).

### 2.1 Classi di farmaci

Il trattamento farmacologico del disturbo bipolare prevede l'utilizzo di farmaci chiamati stabilizzatori dell'umore, ossia composti che agiscono per prevenire le fluttuazioni cicliche dell'umore tipiche del disturbo e cercare di alleviare i sintomi della fase maniacale o ipomaniacale e della fase depressiva. Negli ultimi anni abbiamo assistito a una evoluzione significativa degli stabilizzatori dell'umore: essi includono agenti che trattano la mania mentre prevengono le ricadute maniacali, così come agenti che trattano la depressione bipolare mentre prevengono le ricadute depressive.

Numerosi agenti con diversi meccanismi d'azione sono stabilizzatori dell'umore ma il più classico, usato molto anche in passato, è il litio. Troviamo poi anticonvulsivanti con efficacia provata come l'acido valproico, la carbamazepina, la lamotrigina; anticonvulsivanti con efficacia non certa come oxcarbazepina/eslicarbazepina, topiramato, gabapentin e pregabalin, bloccanti dei canali del calcio (di tipo L) e riluzolo. Si utilizzano anche altri farmaci con funzione terapeutica diversa ma che hanno effetti sul BD come ormoni quali l'ormone tiroideo o prodotti naturali come acidi grassi e omega3e.

A causa dei limiti dell'efficacia e della tollerabilità degli attuali stabilizzatori dell'umore, la terapia combinata è la prassi e la monoterapia con stabilizzatori dell'umore l'eccezione. Si stanno valutando nuove combinazioni di agenti per

alleviare i sintomi del disturbo bipolare e prevenire le ricadute, ma il trattamento del disturbo rimane oggi tanto un'arte psicofarmacologica quanto una scienza, nel senso che è bastata spesso sull'esperienza del medico psichiatra o su cosiddetti tentativi con un farmaco e se questo non funziona sostituzione con un altro con diverso meccanismo d'azione, fino a trovare la molecola che dia i risultati sperati e controlli i sintomi della malattia in modo soddisfacente.

## 2.2 Meccanismi d'azione

### 2.2.1 Litio

Il meccanismo d'azione del litio è molto complesso e per parecchi aspetti ancora non del tutto chiarito. Tra i vari meccanismi sono da ricordare siti/recettori intracellulari di trasduzione del segnale oltre ai recettori di alcuni neurotrasmettitori (Figura 2). Questo include i secondi messaggeri, come il sistema del fosfatidilinositolo, in cui il litio inibisce l'enzima inositolo monofosfatasi, la modulazione delle proteine G, la regolazione dell'espressione genica per i fattori di crescita e la plasticità neuronale attraverso l'interazione con le cascate di trasduzione del segnale a valle, compresa l'inibizione della GSK-3 (glicogeno sintasi chinasi 3) e della proteina chinasi C. Il litio, inoltre, sembra essere molto efficace nel prevenire il suicidio nei pazienti con disturbi dell'umore ed è dunque utilizzato anche nel trattamento della depressione unipolare.

Gli effetti collaterali noti di questo farmaco includono sintomi gastrointestinali come dispepsia, nausea, vomito e diarrea, così come aumento di peso, perdita di capelli, acne, tremore, sedazione, diminuzione della cognizione e incoordinazione. Ci sono anche effetti avversi a lungo termine sulla tiroide e sui reni.

### Possible Mechanism of Lithium Action on Downstream Signal Transduction Cascades

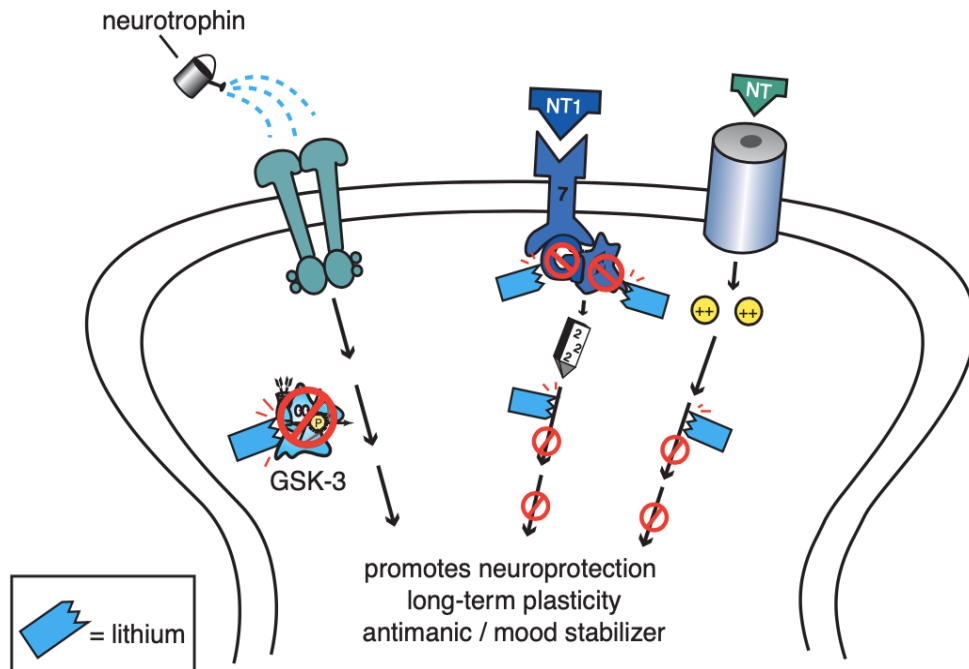


Figura 2 - Meccanismo d'azione del litio

## 2.2.2 Anticonvulsivanti con efficacia provata nel BD

### 2.2.2.1 Acido valproico

Esistono almeno tre meccanismi attraverso cui agisce l'acido valproico: la prima è l'inibizione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (Figura 3), la seconda l'incremento delle azioni del neurotrasmettitore GABA (acido  $\gamma$ -aminobutirrico) (Figura 4), e la terza la regolazione le cascate di trasduzione del segnale a valle dei recettori delle neurotrofine quali NGF (Nerve Growth Factor) e BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)(Figura 5). Non si conosce ancora se in realtà questi meccanismi spieghino le azioni stabilizzatrici dell'umore, le azioni anticonvulsivanti, le azioni antiemicrania o gli effetti collaterali dell'acido valproico.

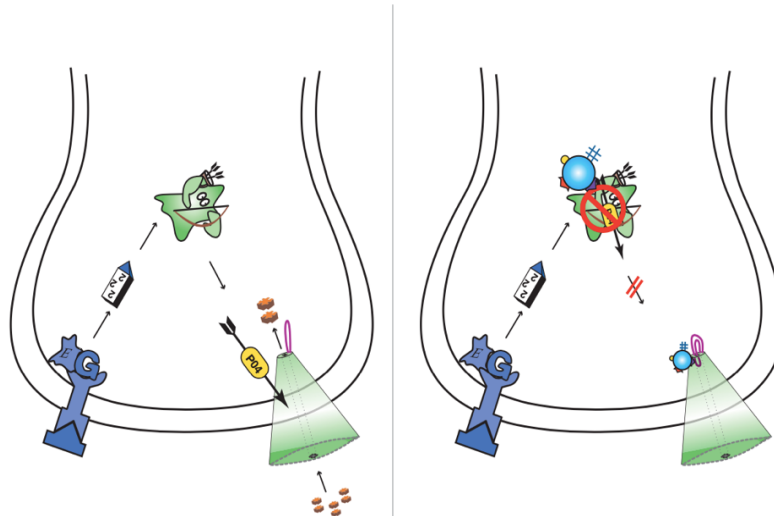


Figura 3 - Possibili siti d'azione del valproato sui VSSCs. VSSCs = canali sodio voltaggio dipendenti

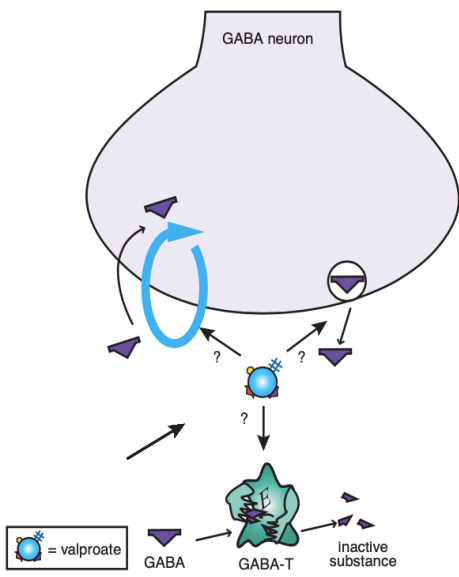


Figura 4 - Possibili siti d'azione del valproato sul GABA.

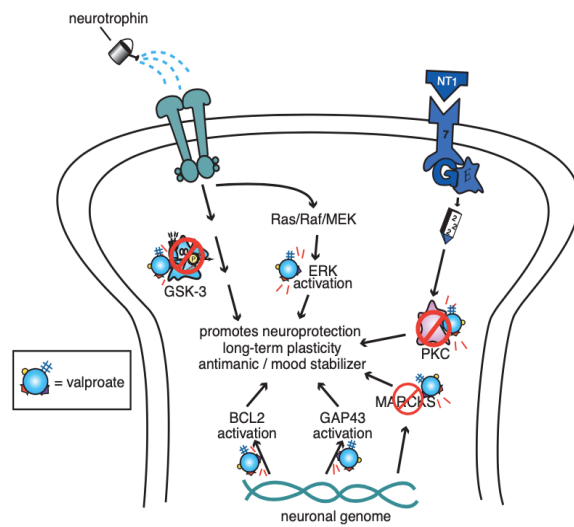


Figura 5 - Possibili siti d'azione del valproato a valle della cascata del segnale di trasduzione

Un'ipotesi per spiegare le azioni antimaniacali stabilizzanti dell'umore è la possibilità che il valproato agisca per diminuire l'abnormale attivazione neuronale diminuendo il flusso di ioni attraverso i canali del sodio voltaggio-dipendenti (VSSC) (Figura 3). Non è stato chiarito alcun sito d'azione molecolare specifico per il valproato, ma è possibile che il valproato possa cambiare la sensibilità dei canali del sodio alterando la loro fosforilazione, legandosi direttamente al VSSC o alle sue unità regolatrici o inibendo gli enzimi fosforilanti (Figura 3). Se meno sodio è in grado di passare nei neuroni, questo può portare a una diminuzione del rilascio di glutammato e quindi a una minore neurotrasmissione eccitatoria, ma questa è solo una teoria. Ci possono essere ulteriori effetti del valproato su altri canali ionici voltaggio-dipendenti, ma questi sono scarsamente caratterizzati.

Un altro possibile meccanismo è che il valproato migliori le azioni del neurotrasmettitore GABA, aumentando il suo rilascio, diminuendo la sua ricaptazione o rallentando la sua inattivazione metabolica (Figura 4). Il sito d'azione diretto del valproato che causa il potenziamento del GABA rimane sconosciuto, ma ci sono evidenze che sembrano confermare gli effetti intracellulari del valproato che alla fine si traducono in una maggiore attività del neurotrasmettitore GABA, e quindi in una maggiore neurotrasmissione inibitoria, spiegando forse le azioni antimaniacali.

Infine, negli ultimi anni è stata descritta una serie di azioni a valle dei recettori di membrana su complesse cascate di trasduzione del segnale (Figura 5). Come il litio, il valproato può inibire GSK-3, ma può anche colpire molti altri siti a valle, dal blocco della fosfochinasi C (CPK) e MARCKS (substrato della chinasi C ricca di miristoli), all'attivazione di vari segnali che promuovono la neuroprotezione e la plasticità a lungo termine, come la chinasi ERK (chinasi regolata dal segnale extracellulare), BCL2 (proteina citoprotettiva gene del linfoma a cellule B/leucemia-2), GAP43 e altri (Figura 5). Gli effetti di queste cascate di trasduzione del segnale sono stati chiariti solo ora, e quali di questi possibili effetti del valproato potrebbero essere rilevanti per le azioni di stabilizzazione dell'umore non è ancora compreso.

Per un'efficacia ottimale può essere ideale aumentarne la dose, ma nessun farmaco funziona se il paziente si rifiuta di prenderlo, e l'acido valproico ha spesso effetti collaterali inaccettabili come perdita di capelli, aumento di peso e sedazione. Alcuni problemi possono essere evitati abbassando la dose, ma questo generalmente abbasserà l'efficacia, e quindi ci può essere la necessità di combinarlo con altri stabilizzatori dell'umore quando il valproato è dato in dosi più basse. Alcuni effetti collaterali possono essere legati più alla cronicità dell'esposizione che alla dose e quindi non possono essere evitati riducendo la dose. Questo include avvertenze per effetti epatici e pancreatici, tossicità fetale come difetti del tubo neurale, preoccupazioni per l'aumento di peso e complicazioni metaboliche, e possibile rischio di amenorrea e ovaio policistico in donne con potenziale di gravidanza. Una sindrome di disturbi mestruali, ovaio policistico, iperandrogenismo, obesità e resistenza all'insulina può essere associata alla terapia con acido valproico in tali donne.

#### 2.2.2.2 Carbamazepine

La carbamazepina e il valproato agiscono entrambi efficacemente nella fase maniacale del disturbo bipolare (Tabella 1), ma sembrano avere diversi meccanismi farmacologici d'azione, inclusi diversi effetti collaterali. Si ipotizza che la

Agent	Putative clinical actions				
	Epilepsy	Mania-minded		Depression-minded	
		Treat from above	Stabilize from above	Treat from below	Stabilize from below
Valproate	++++	++++	++	+	+/-
Carbamazepine	++++	++++	++	+	+/-
Lamotrigine	++++	+/-	++++	+++	++++
Oxcarbazepine/ licarbazepine	++++	++	+	+/-	+/-
Riluzole	+			+	+/-
Topiramate	++++	+/-	+/-		
Zonisamide	++++	+/-	+/-		
Gabapentin	++++	+/-	+/-		
Pregabalin	++++	+/-	+/-		
Levetiracetam	++++	+/-	+/-		

Tabella 1 – Confronto tra i vari stabilizzatori dell'umore e anticonvulsivanti



carbamazepina agisce bloccando i canali del sodio voltaggio-dipendenti (VSSC) (Figura 6) forse in un sito all'interno del canale stesso, noto anche come subunità  $\alpha$  dei VSSC (Figura 7). L'azione ipotizzata della carbamazepina sulla subunità  $\alpha$  dei VSSC (Figura 7) è diversa dalle azioni ipotizzate del valproato su questi canali del sodio (Figura 3), ma può essere simile a come agiscono anche gli anticonvulsivanti oxcarbazepina e il suo metabolita attivo eslicarbazepina.

Questo farmaco, come il valproato, è anticonvulsivante e antimaniacale, ma ci sono molte differenze tra questi due. Per esempio, il valproato è efficace nell'emicrania, ma la carbamazepina è efficace nel dolore neuropatico. Inoltre, la carbamazepina ha un diverso profilo di effetti collaterali rispetto al valproato, compresi gli effetti soppressivi sul midollo osseo, che richiedono un monitoraggio iniziale dell'emocromo, e una notevole induzione dell'enzima 3A4 del citocromo P450. La carbamazepina è sedativa e può causare tossicità fetale come difetti del tubo neurale.

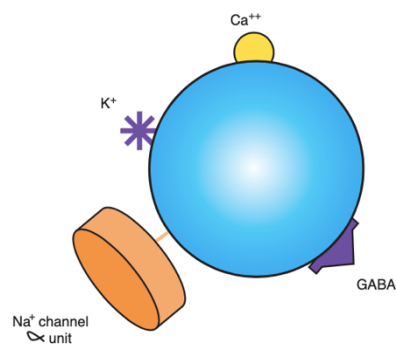


Figura 6 - Carbamazepina

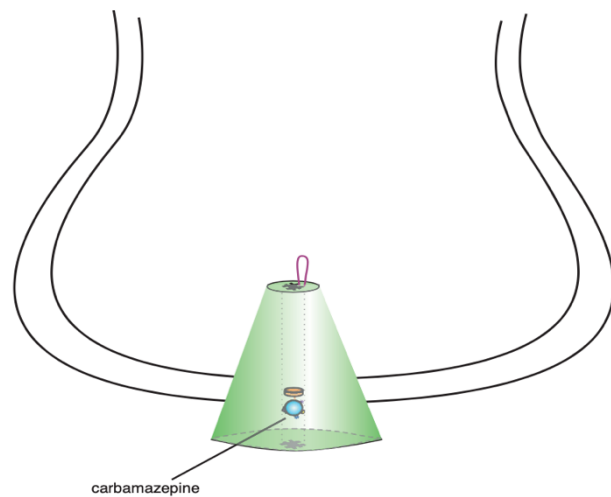


Figura 7 - Azione ipotizzata della carbamazepina sulla subunità  $\alpha$  dei VSSC

### 2.2.2.3 Lamotrigina

La lamotrigina, anche se possiede alcune azioni meccanicistiche sovrapposte alla carbamazepina, in particolare il legame alla conformazione aperta del canale delle VSSC (Figure 7 e 8), non è approvata per la mania bipolare. Forse le sue azioni non sono abbastanza potenti sui canali del sodio, o forse il lungo periodo di trattamento richiesto quando si inizia questo farmaco rende difficile verificarne un'efficacia utile per la mania, che generalmente richiede un trattamento con farmaci che possono funzionare rapidamente.

Un terzo aspetto della lamotrigina che è insolito per uno stabilizzatore dell'umore antidepressivo è il suo profilo di tollerabilità. La lamotrigina è generalmente ben tollerata come anticonvulsivo, tranne che per la sua propensione a causare eruzioni cutanee, compresa, raramente, la pericolosa sindrome di Stevens-Johnson (necrosi epidermica tossica).

Infine, la lamotrigina sembra avere alcuni aspetti unici nel suo meccanismo d'azione (Figura 8), cioè ridurre il rilascio del glutammato, neurotrasmettitore eccitatorio. Non è chiaro se questa azione sia secondaria al blocco dell'attivazione delle VSSC (Figura 8) o a qualche altra azione sinaptica. La riduzione del neurotrasmettitore glutammatergico eccitatorio, soprattutto se eccessivo durante la depressione bipolare, può essere un'azione unica della lamotrigina e spiegare perché essa possieda un profilo clinico così diverso come trattamento e stabilizzatore della fase depressiva del BD.

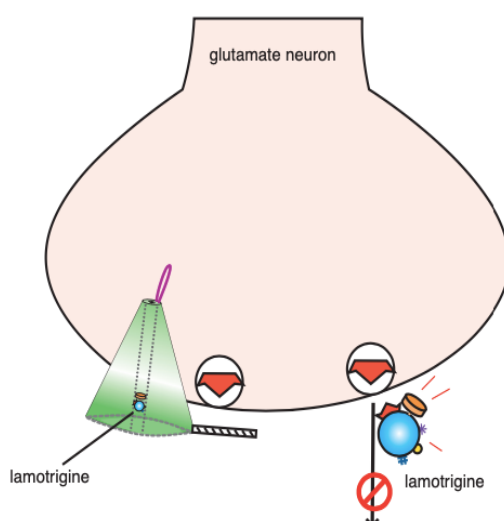


Figura 8 - Possibili siti d'azione della lamotrigina sul glutammato

## 2.2.3 Anticonvulsivanti con efficacia dubbia o non provata nel BD

### 2.2.3.1 Oxcarbazepina

L'oxcarbazepina, è ben nota come anticonvulsivante con un presunto meccanismo d'azione anticonvulsivante uguale a quello della carbamazepina, cioè il legame alla conformazione del canale aperto del VSSC in un sito all'interno del canale stesso sulla subunità  $\alpha$  (come nella Figura 7).

Essa sembra avere alcune importanti differenze rispetto alla carbamazepina, tra cui essere meno sedativa, avere meno tossicità midollare e avere meno interazioni con il CYP 3A4, rendendola un agente più tollerabile e più facile da dosare. D'altra parte, l'oxcarbazepina non ha mai dimostrato funzionare come stabilizzatore dell'umore.

### 2.2.3.2 Topiramato

Il topiramato può non essere considerato parimente efficace rispetto al valproato o alla carbamazepina nella fase maniacale, né alla lamotrigina nelle fasi depressive e di mantenimento del disturbo bipolare, questo perché possiede un meccanismo d'azione diverso da quello di ognuno di questi agenti. L'esatto sito di legame del topiramato non è noto, ma sembra migliorare la funzione del GABA e ridurre la funzione del glutammato interferendo con entrambi i canali del sodio e del calcio, ma in modo diverso e in un sito diverso rispetto agli anticonvulsivanti precedentemente discussi.

Esso è un altro composto approvato come anticonvulsivo e per l'emicrania, e recentemente in combinazione con il bupropione per la perdita di peso nell'obesità. Il topiramato è stato testato nel disturbo bipolare, ma con risultati ambigui (vedi tabella 1). Sembra essere associato alla perdita di peso ed è talvolta somministrato come coadiuvante degli stabilizzatori dell'umore che causano aumento di peso, ma può causare una sedazione inaccettabile in alcuni pazienti.

### 2.2.3.3 Gabapentin e pregabalin

Gabapentin e pregabalin, sono classificati come ligandi  $\alpha 2\delta$ , poiché sono noti per legarsi selettivamente e con alta affinità al sito  $\alpha 2\delta$  dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (VSCC). Sembra che il blocco di questi VSCCs quando sono aperti e in uso provochi un miglioramento delle convulsioni, dolore e ansia, ma non la stabilizzazione dell'umore. Cioè, il blocco "dipendente dall'uso" dei VSCC impedisce il rilascio di neurotrasmettitori come il glutammato nelle vie del dolore e dell'ansia e previene anche le convulsioni, ma non sembra influenzare il meccanismo coinvolto nel disturbo bipolare, poiché gli studi clinici con questi farmaci mostrano una stabilizzazione dell'umore poco convincente.

Molti pazienti bipolari sperimentano dolore cronico, ansia e insonnia, e gabapentin e pregabalin possono essere utili trattamenti aggiuntivi agli stabilizzatori dell'umore efficaci, anche se non sembrano essere robustamente efficaci come stabilizzatori dell'umore stessi.

### 2.2.3.4 Bloccanti dei canali del calcio

Esistono diversi tipi di canali del calcio: i canali N o P/Q legati alla secrezione di neurotrasmettitori, target dei ligandi  $\alpha 2\delta$  e i canali L localizzati sul muscolo liscio vascolare che sono invece target di vari farmaci antipertensivi e antiaritmici comunemente chiamati "bloccanti dei canali del calcio". I canali L-type sono comunque localizzati anche nei neuroni, dove la loro funzione è ancora oggetto di dibattito, e alcune prove aneddotiche suggeriscono che i bloccanti dei canali del calcio, in particolare quelli di tipo diidropiridinico, possano essere utili per alcuni pazienti con disturbo bipolare.

### 2.2.3.5 Riluzolo

Il riluzolo ha mostrato azioni anticonvulsivanti in modelli preclinici, ma è stato sviluppato per rallentare la progressione della sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Il riluzolo, teoricamente, si lega ai VSSC e impedisce il rilascio di glutammato in un'azione simile a quella postulata per la lamotrigina. Grazie, dunque, all'azione putativa del riluzolo nel prevenire il rilascio di glutammato, è

stato testato in una serie di pazienti resistenti al trattamento ipoteticamente legata a un'eccessiva attività del glutammato, tra cui non solo la depressione bipolare ma anche la depressione unipolare resistente al trattamento e i disturbi d'ansia, con alcuni risultati iniziali promettenti.

Il problema con il riluzolo è che è abbastanza costoso e ha frequenti anomalie della funzione epatica associate al suo uso.

#### 2.2.4 Antipsicotici atipici usati tradizionalmente nella mania e nella depressione bipolare

Gli antipsicotici atipici, detti anche antipsicotici di seconda generazione, sono farmaci utilizzati principalmente nel trattamento della schizofrenia, patologia psicotica caratterizzata da alterazione del comportamento e della personalità. Da quando essi sono stati approvati per la schizofrenia, non è stato sorprendente che questi agenti avrebbero funzionato anche per i sintomi psicotici associati alla mania (grazie all'antagonismo D<sub>2</sub>). Tuttavia, è stato sorprendente quando questi agenti si sono dimostrati efficaci per i sintomi non psicotici principali della mania e nel trattamento per prevenire la sua ricorrenza. Queste azioni sono simili a quelle del litio e dei vari anticonvulsivanti precedentemente descritti, che agiscono con meccanismi molto diversi. Risultò ancora più sorprendente il fatto che alcuni antipsicotici atipici risultassero efficaci per la depressione bipolare. La domanda che sorge spontanea è come agiscano gli antipsicotici atipici come stabilizzatori dell'umore, e se il meccanismo farmacologico che li guida sia lo stesso nell'attività di stabilizzatori e di cura della depressione bipolare.

Una risposta alla domanda su come gli antipsicotici atipici agiscano nella mania, al momento non c'è. Le teorie sulle azioni farmacologiche degli antipsicotici atipici nel disturbo bipolare, infatti, sono meno sviluppate rispetto a quelle nella schizofrenia ed è ancora un'incognita come il disturbo bipolare stesso possa creare sintomi apparentemente opposti durante le varie fasi della malattia, così come la combinazione di sintomi maniacali e depressivi contemporaneamente. Infatti, le idee riguardo i circuiti disfunzionali nella fase depressiva del disturbo bipolare si contrappongono a diverse disfunzioni in circuiti sovrapposti e distinti durante la

fase maniacale della malattia. Piuttosto che essere concepiti come attività semplicemente "troppo bassa" nella depressione e "troppo alta" nella mania, l'idea è che i circuiti disfunzionali, nel disturbo bipolare, siano "stonati" e caotici. Secondo questa teoria, gli stabilizzatori dell'umore hanno la capacità di "riordinare" i circuiti disfunzionali, aumentando l'efficienza della produzione di informazioni nei circuiti sintomatici, riducendo così i sintomi, sia in caso di mania che di depressione. L'utilizzo di questi farmaci potrebbe ridurre i sintomi associati all'iperattività del glutammato, che potrebbero includere sintomi maniacali e depressivi, a seconda del circuito coinvolto. Le azioni anti-glutammato degli antipsicotici atipici sono coerenti con i meccanismi farmacologici noti di diversi anticonvulsivanti che sono anche stabilizzatori dell'umore. La somma di diversi meccanismi che riducono l'eccessiva attività del glutammato potrebbe spiegare i benefici terapeutici osservati con la combinazione di antipsicotici atipici con stabilizzatori dell'umore anticonvulsivanti di provata efficacia.

Diversi altri meccanismi possono spiegare come alcuni antipsicotici atipici agiscano per migliorare i sintomi nella fase depressiva del disturbo bipolare. Pare infatti che essi possano aumentare la disponibilità dei neurotrasmettitori monoaminergici quali la serotonina, dopamina e noradrenalina, noti per essere fondamentali nell'azione degli antidepressivi nella depressione unipolare, come i farmaci inibitori della ricaptazione di serotonina. Le proprietà farmacologiche dei vari antipsicotici atipici sono molto diverse tra loro e questo potrebbe spiegare non solo perché alcuni antipsicotici atipici abbiano un'azione diversa da altri nel disturbo bipolare, ma anche perché alcuni pazienti bipolari rispondano a un antipsicotico atipico e non a un altro. Tutti gli antipsicotici atipici sono approvati per la schizofrenia e la maggior parte sono approvati per la mania, ma solo uno per la depressione bipolare (quetiapina).

Prima di conoscere il motivo per cui gli antipsicotici atipici possono funzionare nella mania o nella depressione bipolare, è necessario completare molte altre ricerche. Nel frattempo, questi agenti, come classe, forniscono un'efficacia nel disturbo bipolare tra le più ampie disponibili, più ampia di quella della maggior parte degli anticonvulsivanti e paragonabile o migliore a quella del litio. Quindi, il

trattamento del disturbo bipolare avviene con l'utilizzo di due o più agenti, di cui uno sempre più spesso è un antipsicotico atipico.

## 2.2.5 Altri agenti utilizzati nel trattamento del BD

### 2.2.5.1 Benzodiazepine

Sebbene le benzodiazepine non siano formalmente approvate come stabilizzatori dell'umore, forniscono comunque un valido trattamento aggiuntivo agli stabilizzatori dell'umore di provata efficacia, principalmente in situazioni di emergenza. La somministrazione intramuscolare o orale di benzodiazepine può avere un'azione calmante immediata e fornire tempo prezioso agli stabilizzatori dell'umore con un'insorgenza d'azione più lunga per iniziare a funzionare. Inoltre, le benzodiazepine sono molto utili al bisogno per i pazienti agitati, con insonnia e sintomi maniacali incipienti. Naturalmente, le benzodiazepine devono essere somministrate con cautela, soprattutto in fase acuta in pazienti con comorbidità di abuso di sostanze o in fase cronica in qualsiasi paziente.

### 2.2.5.2 Ormoni e prodotti naturali

Tra le sostanze naturali studiate in correlazione al trattamento del BD ad oggi sono presenti gli omega-3, l'inositolo e il folato.

Gli acidi grassi omega-3 EPA (acido eicosapentanoico) e DHA (acido docosoesanoico) sono stati proposti come stabilizzatori dell'umore o come prodotti naturali che possono potenziare l'azione di stabilizzatori dell'umore di comprovata efficacia con pochi o nessun effetto collaterale. L'EPA è un acido grasso essenziale che può essere metabolizzato in DHA ed è un componente normale di una dieta a base di pesce. Sia l'EPA che il DHA si trovano in grande quantità nel cervello, soprattutto nelle membrane cellulari. Recenti studi suggeriscono come gli omega-3 possano inibire la PKC (proteina chinasi C), non diversamente dalle azioni descritte in precedenza per il valproato e illustrate nella Figura 5, ma non sono ancora stati dimostrati risultati efficaci nel trattamento del disturbo bipolare.

L'inositolo è invece un prodotto naturale legato ai sistemi di secondi messaggeri e alle cascate di trasduzione del segnale, soprattutto per i segnali di fosfatidil inositolo legati a vari recettori neurotrasmettitoriali come il recettore 5HT<sub>2A</sub>. L'inositolo è stato studiato nel disturbo bipolare e nella depressione bipolare resistente al trattamento e potrebbe essere efficace come agente di potenziamento degli antidepressivi come gli stabilizzatori dell'umore approvati, quali ad esempio la lamotrigina, ma per questo sono necessari ulteriori studi.

L'L-metilfolato, forma attiva della vitamina folato, potrebbe teoricamente aumentare la funzione dei neurotrasmettitori monoamminergici nella depressione bipolare, ma non è ad oggi ancora stato ampiamente studiato. Questo perché pare che l'utilizzo di diversi anticonvulsivanti interferisca nel disturbo bipolare con l'assorbimento o il metabolismo dei folati. Pertanto, i pazienti bipolari che non rispondono o rispondono parzialmente agli anticonvulsivanti che stabilizzano l'umore (in particolare lamotrigina, valproato e carbamazepina) potrebbero essere considerati candidati ad assumere L-metilfolato.

Alcuni ricercatori infine hanno osservato come l'ormone tiroideo possa stabilizzare l'umore in alcuni pazienti con disturbo bipolare. Questo aspetto non è stato ben studiato ed è alquanto controverso, soprattutto per l'uso a lungo termine.



## Capitolo 3: esercizio fisico e salute

### 3.1 effetti dell'esercizio fisico sul benessere psicologico e sull'umore in soggetti sani

L'esercizio fisico è associato a una serie di cambiamenti biologici che hanno un impatto sulla salute mentale. Nello studio di Harvey pubblicato nel 2017 (Harvey, et al., 2017) un campione di 33.908 adulti è stato selezionato sulla base dell'assenza di sintomi di disturbi mentali comuni o di condizioni fisiche limitanti ed è stato seguito per 11 anni. Questo studio, tra gli obiettivi, aveva quello di verificare se l'esercizio fornisse una protezione contro la depressione e l'ansia di nuova insorgenza e il risultato è stato che “l'esercizio fisico regolare nel tempo libero è stato associato a una minore incidenza di depressione futura, ma non di ansia” (Harvey, et al., 2017). Questo effetto protettivo si è verificato anche a bassi livelli di esercizio ed è stato riscontrato in egual misura in tutti i gruppi, indipendentemente dall'intensità dell'esercizio intrapreso, dal sesso o dall'età dei partecipanti.

Un altro obiettivo di questo studio era comprendere i meccanismi alla base delle associazioni, ove presenti. A tal proposito, un meccanismo biologico ipotizzato è l'alterazione dell'attività del sistema nervoso autonomo (Rottenberg, 2007), (Zoeller, 2007). L'esercizio fisico regolare, infatti, aumenta il tono parasimpatico vagale, portando a cambiamenti fisiologici come la bradicardia a riposo (Seals & Chase, 1989). Alterazioni dell'attività del sistema nervoso autonomo sono state osservate in chi soffre di depressione e la stimolazione del nervo vagale è stata utilizzata per trattare la depressione (Rottenberg, 2007). Altre spiegazioni per l'associazione tra esercizio fisico e depressione e ansia si concentrano sulla salute fisica, sull'autostima o sui benefici sociali dell'esercizio.

Andando quindi a riassumere i risultati di questo studio, possiamo dire che “un aumento relativamente modesto della quantità complessiva di tempo dedicato all'esercizio fisico a settimana può essere in grado di prevenire un numero sostanziale di nuovi casi di depressione” (Harvey, et al., 2017) e attraverso l'attività fisica, circa il 12% (ipotizzando che non ci siano altri fattori confondenti) di casi di depressione potrebbe essere prevenuta se tutti gli adulti svolgessero almeno un'ora di esercizio fisico alla settimana.

“Sebbene l'educazione ai livelli più elevati di esercizio fisico necessari per ottenere i massimi benefici cardiovascolari e metabolici rimanga importante, informare gli individui che si possono ottenere benefici significativi per la salute mentale con piccoli cambiamenti nel loro comportamento può essere utile per facilitare un cambiamento comportamentale. Dato che l'intensità dell'esercizio non sembra essere importante, è possibile che le misure di salute pubblica più efficaci siano quelle che incoraggiano e facilitano l'aumento dei livelli di attività quotidiane, come camminare o andare in bicicletta. I risultati presentati in questo studio forniscono un forte argomento a favore di un'ulteriore esplorazione dell'esercizio fisico come strategia per la prevenzione della depressione” (Harvey, et al., 2017).

Infine, una metanalisi condotta da Rosembau et al. del 2014 sostiene quanto l'attività fisica, sebbene non si abbiano ancora tutte le informazioni a riguardo, sia molto promettente per migliorare la sintomatologia di persone affette da malattie mentali” e, grazie ai risultati di queste revisioni, l'inclusione di programmi di attività fisica e di esercizio fisico nelle strutture in cui vengono seguite persone affette da disturbi mentali è giustificato e promosso.

### 3.2 effetti dell'esercizio fisico sul benessere psicologico e sull'umore in soggetti affetti da malattia mentale severa

Si presentano tre studi che trattano il rapporto tra attività fisica e salute mentale in persone con disturbi mentali. Dopo una rapida presentazione dei dati e dello studio, ci si soffermerà sulle considerazioni che questi articoli riportano nei

confronti dell'attività fisica e dell'esercizio in diverse fasce di popolazione affette da malattie mentali.

### 3.2.1 Scheda studio Stubbs et al., 2018

La meta-analisi condotta da Stubbs e collaboratori (Stubbs, et al., 2018) aveva l'obiettivo, in primo luogo, di stabilire i benefici dell'attività fisica e dell'esercizio nelle malattie mentali gravi (SMI) e, in secondo luogo, di analizzare come questi benefici si manifestino differenze negli effetti dell'esercizio in disturbi psichiatrici diversi.

Lo studio si è focalizzato sulla schizofrenia, disturbo depressivo maggiore (MDD) e disturbo bipolare. È dimostrato che meno della metà delle persone affette da queste patologie raggiunge i livelli di attività fisica indicati dall'ACSM (American College of Sports Medicine) che prevedono 150 minuti di attività fisica alla settimana da moderata a vigorosa. Spesso, infatti, le persone affette da SMI sperimentano una serie di barriere che impediscono loro di praticare attività fisica, quali gli effetti collaterali dei farmaci, le complicazioni dovute alla scarsa salute fisica, la mancanza di risorse e supporto professionale, e vari fattori motivazionali (Vancampfort, Stubbs, Sienaert, Wyckaert, & De Hert, 2012 352–62), (Firth, et al., 2016).

Seguendo un approccio gerarchico di selezione delle fonti, la meta-analisi ha preso in considerazione 20 studi. Nell'analisi di questi studi, l'esercizio fisico è stato definito come “pianificato, strutturato e ripetitivo e ha come obiettivo finale o intermedio il miglioramento o il mantenimento della forma fisica” (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985) comprendendo, all'interno di questa definizione, l'esercizio aerobico, l'esercizio ad alta intensità, l'esercizio di resistenza e l'esercizio misto (cioè, esercizio aerobico e di resistenza); mentre l'attività fisica è stata definita come “qualsiasi movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che comporta un dispendio energetico”(Caspersen, Powell, & Christenson, 1985).

Gli outcomes primari valutavano i cambiamenti nella gravità dei sintomi caratteristici dei suddetti disturbi, mentre è stata posta l'attenzione anche su outcomes secondari quali “fattori di salute fisica, ad esempio variazioni dei

parametri cardiovascolari o metabolici, misure antropometriche (ad esempio, BMI, circonferenza vita) o misure di composizione corporea (ad esempio, quantità di tessuto adiposo intra-addominale e cardiaco); forma fisica cardiorespiratoria (espressa come percentuale di assorbimento massimo o di picco di ossigeno), forma fisica muscolare; aumentare i livelli di attività fisica o diminuire il comportamento sedentario; biomarcatori, ad esempio HbA1C, proteina C-reattiva, fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), interleuchina-6; funzionamento cognitivo, ad esempio prestazioni nei test neuropsicologici; struttura e connettività cerebrale, ad esempio, determinata attraverso la risonanza magnetica o i cambiamenti di imaging a tensione diffusiva; qualità della vita e funzionamento; tassi di abbandono e predittori degli interventi di attività fisica; eventi avversi (ad esempio, lesioni subite a causa dell'attività fisica); valutazioni economiche.” (Stubbs, et al., 2018).

Dall'analisi degli studi è emerso che l'esercizio aerobico ha migliorato la forma fisica in persone con disturbi dello spettro schizofrenico e MDD. Riguardo il disturbo dello spettro schizofrenico, nello specifico, è stato osservato come l'esercizio fisico abbia ridotto la sintomatologia quando venivano svolti almeno 90 minuti alla settimana di attività fisica moderata-vigorosa, mentre non si è notata influenza dell'esercizio fisico su parametri cardio-metabolici come la circonferenza vita, i livelli di lipoproteine ad alta intensità e i trigliceridi. Questi effetti si verificavano, infatti, solo al superamento della soglia dei 90 minuti settimanali di attività fisica da moderata a vigorosa. È stato inoltre dimostrato che, oltre alla quantità di esercizio, i miglioramenti erano favoriti anche dal fatto che gli interventi erano erogati da professionisti dell'esercizio (fisioterapisti e chinesiologi).

Anche se sembrano esserci prove ragionevoli che l'esercizio fisico migliori la cognizione nei disturbi dello spettro schizofrenico i meccanismi sottostanti non sono ancora chiari.

Per quanto riguarda la depressione maggiore, negli studi che confrontavano l'esercizio con interventi non attivi o con le cure abituali, si è riscontrato che esso era efficace nel ridurre i sintomi depressivi: “Non è stata riscontrata alcuna differenza tra l'esercizio fisico e gli interventi psicologici o il trattamento

antidepressivo, il che indica che l'esercizio fisico ha dimostrato un'efficacia comparabile rispetto a questi interventi consolidati” (Stubbs, et al., 2018). L'esercizio aerobico non si è dimostrato efficace ad intensità leggera ma solo, come in precedenza, moderata o vigorosa.

Questa raccolta di studi ci fa capire, quindi, che esiste una notevole evidenza empirica a sostegno dell'uso di interventi di attività fisica nel trattamento di schizofrenia e MDD. In particolare, si sostiene l'utilizzo di attività fisica da moderata a vigorosa con una frequenza di 2-3 volte a settimana, idealmente supervisionata da professionisti qualificati.

### 3.2.2 Scheda studio He et al., 2018

Il secondo studio è stato condotto da He e collaboratori (He, Paksarian, & Merikangas, 2018). Esso, raccogliendo i dati da 6.483 adolescenti tra i 13 e i 18 anni del National Comorbidity Survey Adolescent Supplement (USA), puntava a stimare le associazioni tra attività fisica e disturbi mentali che possono insorgere nella vita dei ragazzi e valutare se il contesto sportivo influisca su tali associazioni. L'indagine si è svolta attraverso un'intervista diagnostica modificata dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, faccia a faccia con gli adolescenti e un questionario autosomministrato a livello familiare per ottenere maggiori informazioni.

Agli adolescenti è stato chiesto quanto spesso, durante la stagione estiva, facessero attività fisica vigorosa della durata di 15 minuti o più che consentisse di percepire un innalzamento del numero di battiti del cuore. Essi potevano rispondere: circa una volta alla settimana o più, circa una volta al mese o più, meno di una volta al mese o mai. La stessa domanda è stata posta per la stagione invernale e, in estate, è stata riferita un'attività fisica più frequente rispetto all'inverno. Inoltre, gli adolescenti sono stati considerati “attivi” se l'attività superava la frequenza di una volta a settimana e “inattivi” se la frequenza era una volta alla settimana o meno in base alle attuali raccomandazioni dell'ACSM riguardo l'attività fisica da svolgere per adolescenti e bambini. L'attività fisica è stata misurata, quindi, in base all'autodichiarazione degli adolescenti ed è risultato che

due terzi di questi la svolgono grazie alla partecipazione ad attività sportiva all'interno di occasioni strutturate e regolate da associazioni e istruttori professionisti, che, quindi, si dimostra essere una delle principali fonti di attività fisica tra gli adolescenti.

Per quanto riguarda il questionario, a un genitore o a un tutore, a conoscenza della salute dell'adolescente, è stato chiesto di fornire informazioni sulla salute mentale, fisica e su altri fattori individuali e familiari dell'adolescente. Il questionario è stato condotto su un campione che comprendeva due sotto campioni: uno familiare e uno scolastico che non hanno differito di molto per tassi di risposta (82,5% e 87,9%). Sono stati presi in esame, dunque, la partecipazione sportiva durante la vita, le caratteristiche relative alla salute degli adolescenti, le problematiche di salute mentale dei genitori (autodichiarate) manifestatesi negli ultimi dieci anni e le caratteristiche sociodemografiche delle famiglie degli adolescenti. Ciò che è emerso da queste analisi è che gli adolescenti attivi avevano probabilità significativamente più basse degli adolescenti inattivi o meno attivi, di manifestare, disturbi dell'umore e disturbo bipolare di tipo 2 e disagio psicologico generale. Al contrario, adolescenti attivi avevano probabilità significativamente maggiore di manifestare disturbo da uso di alcol e bulimia rispetto agli adolescenti inattivi o meno attivi. Questo studio individua diversi meccanismi biologici e psicologici che potrebbero portare a livelli più bassi di sintomi depressivi, angoscia e a un minor rischio di disturbi dell'umore. I meccanismi biologici proposti includono livelli più bassi di infiammazione, un miglior funzionamento del sistema immunitario, un minore stress ossidativo, una maggiore espressione dei fattori di crescita e una maggiore plasticità neurale. I meccanismi psicologici proposti includono l'aumento dell'autostima o dell'autoefficacia in seguito all'esercizio fisico. L'esercizio fisico riduce i livelli di sensibilità all'ansia, diminuisce fisiologicamente lo stress, migliora il sonno e stimola un senso di padronanza e autoefficacia (He, Paksarian, & Merikangas, 2018). L'esercizio, per gli adolescenti, può costituire una via di fuga per i pensieri negativi (Salomon, 2001).

Come detto in precedenza, è stata osservata una associazione positiva tra attività fisica e bulimia e questo potrebbe essere correlato alla pressione da parte di persone importanti nell'ambiente sportivo (coetanei e adulti) e da social media. In

particolare, le atlete di sport come cheerleading, nuoto, ginnastica artistica, sono particolarmente sensibili a questo tipo di pressione esterna.

### 3.2.3 Scheda studio Tordeurs et al., 2011

Il terzo studio è stato condotto da Tordeurs e collaboratori nel 2011 (Tordeurs, Janne, Appart, Zdanowicz, & Reynaert, 2011). Si tratta di uno studio svolto su 283 pazienti ricoverati in un reparto psichiatrico e ha l'obiettivo di dimostrare che l'esercizio fisico contribuisce al miglioramento della salute mentale dei pazienti ricoverati. Di questi pazienti, 128 erano uomini e 155 donne e i disturbi erano: disturbo depressivo maggiore, disturbi d'ansia, dipendenza da alcol, tossicodipendenza, scompenso psicotico e disturbo bipolare. L'esercizio fisico comprendeva: bicicletta, passeggiate lunghe e brevi, ginnastica moderata o vigorosa e veniva indicato di essere svolto con una frequenza di tre volte alla settimana con durata di almeno 30 minuti a seduta secondo le linee guida dell'ACSM. I pazienti sono stati osservati da uno staff medico di 20 persone per circa un mese di attività (a seconda della costanza dei pazienti nello svolgere l'attività). Lungo questo arco di tempo i pazienti sono stati valutati circa sei volte.

È stato osservato che i pazienti affetti da depressione maggiore sono migliorati notevolmente grazie all'esercizio fisico e sono quelli che hanno anche trascorso più tempo a praticarlo rispetto ai pazienti tossicodipendenti, alcolisti e psicotici. Gli esercizi che sono stati individuati come quelli da cui i pazienti hanno tratto maggiori benefici sono stati il ciclismo e la ginnastica vigorosa. Dopo il periodo di attività, la valutazione da parte di tutti i componenti dello staff medico e degli psicologi era positiva. Tutti i membri dell'équipe hanno, infatti, evidenziano miglioramenti nella salute mentale dei pazienti a seguito della pratica di attività fisica. I risultati, dunque, mostrano che l'esercizio fisico, in un reparto psichiatrico, contribuisce a migliorare la salute mentale dei pazienti.

### 3.3 effetti dell'esercizio fisico su pazienti affetti da BD

Si presentano, ora, quattro studi che trattano il ruolo dell'esercizio fisico in pazienti affetti da disturbo bipolare. Dopo una presentazione dello studio, si andranno a descrivere i metodi che sono stati utilizzati per studiare gli effetti dell'esercizio in pazienti bipolari e si trarranno poi le dovute considerazioni.

#### 3.3.1 Scheda studio Carvalho et al., 2016

Lo studio in questione è una revisione sistematica sull'esercizio in pazienti con disturbo bipolare condotta da Carvalho e collaboratori nel 2016 (Carvalho, De Francesco, Albuquerque, & Meireles, 2016) considerando tutti gli studi in lingua inglese, sull'argomento, pubblicati tra il 1995 e il 2016. Considerato, come già detto in precedenza, che l'esercizio fisico associato a un miglioramento della salute, dei sintomi depressivi e a un miglioramento della qualità della vita, l'obiettivo di questo studio è indagare la pratica dell'esercizio in pazienti bipolari e le sue influenze nel disturbo bipolare. Sono stati selezionati 31 studi che in totale includevano 15587 pazienti affetti da disturbo bipolare e, a dimostrazione del fatto che lo stile di vita è spesso sedentario in persone con disturbi psichiatrici, tra questi la sedentarietà variava dal 40% al 64,9% sulla base di un questionario autocompilato.

La premessa è che l'esercizio fisico sia un'opzione non farmacologica per trattare i disturbi depressivi (Josefsson, Lindwall, & Archer, 2014) ed è inoltre stato suggerito che l'attività fisica aumenti i livelli di fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF) nell'ippocampo e stimoli la neurogenesi analogamente ai farmaci antidepressivi: questo può essere un meccanismo neurofisiologico che può spiegare le proprietà antidepressive dell'esercizio. Tuttavia, l'effetto dell'attività fisica sul disturbo bipolare non è chiaro.

Questo studio ipotizza che le proprietà antiinfiammatorie dell'esercizio siano utili per migliorare gli stati d'animo nel disturbo bipolare (Kucyi, Alsuwaidan, Liauw, & McIntyre, 2010) considerando anche che l'attività fisica, aumentando l'energia corporea, è stata associata a episodi maniacali (Sylvia, et al., 2013a), (Wright, Armstrong, Taylor, & Dean, 2012).



Nell'analizzare i lavori raccolti è emerso che i pazienti bipolari camminavano per una distanza inferiore, erano meno attivi fisicamente e riferivano un dolore muscolo-scheletrico maggiore rispetto ai controlli (Vancampfort, et al., 2015b), presentavano una minore velocità di movimento degli arti, forza esplosiva nelle gambe e resistenza muscolare addominale (Vancampfort, et al., 2015a). La maggior parte degli studi ha rilevato una durata e un'intensità dell'esercizio minore e differente dispendio energetico rispetto ai controlli (Elmslie, Mann, Silverstone, Williams, & Romans, 2001), (Hausdorff, Peng, Goldberger, & Stoll, 2004), (Shah, et al., 2007).

Di seguito si elencano i risultati benefici dell'attività e dell'esercizio fisico ricavati dagli studi presi in considerazione nell'analisi sistematica:

- È stato registrato, come premesso, un aumento del fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF) nel liquor dei pazienti bipolari prima e dopo il test fisico (Schuch, et al., 2015);
- È stata registrata una diminuzione di comorbidità con altri disturbi mentali, come disturbi del sonno, in pazienti affetti da disturbo bipolare (Strohle, et al., 2007);
- È stato valutato l'aumento di peso come conseguenza dell'assunzione di farmaci antipsicotici atipici e la necessaria consulenza riguardante la perdita di peso individuando l'attività fisica come soluzione per questi pazienti (soprattutto nei pazienti con rischio cardiovascolare) (Goodrich, Lai, Lasky, Burghardt, & Kilbourne, 2010).

Vari studi hanno indicato che l'attività fisica è associata a una riduzione dei sintomi depressivi, a una migliore qualità della vita e hanno dimostrato che, al contrario, una minore attività fisica autoriferita era associata a sintomi depressivi più gravi e a una minore qualità di vita (Sylvia, et al., 2013b). In un altro studio (Wright, Everson-Hock, & Taylor, 2009), sono stati intervistati pazienti bipolari e quasi il 50% di questi ha dichiarato di aver usato l'esercizio fisico per regolare i sintomi.

In altri lavori (Ng, Dodd, & Berk, 2007), sono stati studiati pazienti bipolari che si sono offerti volontariamente di partecipare a un gruppo di cammino durante

il ricovero. A questi pazienti sono state somministrate 12 sessioni di gruppo di 60 minuti per 14 settimane e si è osservato che il trattamento ha portato a un miglioramento dei sintomi depressivi, della qualità della vita, al funzionamento dell'organismo e diminuzione del peso.

È doveroso sottolineare però che nessuno degli studi ha valutato l'esercizio fisico come singola strategia di intervento e questo ci mostra che le prove sugli effetti dell'attività fisica specificamente sul disturbo bipolare sono incerte. Ciò che si può evincere dalle evidenze attuali è che in generale i pazienti bipolari conducono una vita sedentaria che è stata associata a un maggior rischio di malattia, peggior qualità della vita e maggiori sintomi depressivi nel disturbo bipolare e che l'esercizio, essendo associato a un miglioramento della salute, può essere considerato un'ottima soluzione. Tuttavia, sono necessarie ricerche future per chiarire il ruolo dell'attività fisica nei pazienti bipolari.

### 3.3.2 Scheda studio Carvalho et al., 2019

Questo studio è stato svolto in Brasile da Carvalho e collaboratori nel 2019 (Carvalho, et al., 2019) e si propone di valutare l'attività fisica come fattore prognostico per il disturbo bipolare analizzando la relazione tra livelli di ansia, funzionalità, sonno, episodi di umore alterato e ricoveri. Gli studi di partenza mostrano che il BD ha un importante impatto funzionale, un deterioramento cognitivo e una ridotta qualità di vita (Comes, Rosa, Reinares, Torrent, & Vieta, 2017), (Miskowiak, et al., 2018), (Sanchez-Moreno, Martinez-Aran, & Vieta, 2017). Come già detto infatti, anche in questo studio si parte dalla considerazione che i pazienti bipolari abbiano uno stile di vita sedentario definito come “pratica assente o irregolare di attività fisica” (Janney, et al., 2014) (Jewell, et al., 2015), riportino frequentemente stanchezza, scarsa motivazione e la malattia stessa come barriera allo svolgere attività (Carpiniello, Primavera, Pilu, Vaccargiu, & Pinna, 2013). Altri studi prendono in considerazione il ruolo che svolge l'esercizio sull'infiammazione, a livello metabolico, cardiovascolare (Moreira, et al., 2017) (Pedersen, 2017) (Wageck, et al., 2017) e il fatto che l'esercizio dia una strategia

efficace nel trattamento dei disturbi dell'umore (Hallgren, et al., 2017) (Krogh, Hjorthøj, Speyer, Gluud, & Nordentoft, 2017).

Lo studio è stato effettuato attraverso l'intervista, da parte di 3 psichiatri di 80 pazienti ambulatoriali affetti da disturbo bipolare in fase di umore eutimico, provenienti da 4 diverse istituzioni in Brasile, di età compresa tra 20 e 68 anni. La maggior parte di questi soffriva di disturbo bipolare di tipo 1 e con durata della malattia che andava da 1 a 41 anni. Quarantuno pazienti presentavano comorbidità cliniche quali: dislipidemia, ipotiroidismo, diabete e ipertensione. 38 pazienti erano sedentari e 42 attivi dal punto di vista fisico e questi due gruppi non differivano per sesso e durata della malattia. Dopo aver verificato lo stato di eutimia, sono state raccolte le misure antropometriche (peso, altezza e circonferenza vita) e sono stati valutati i livelli di ansia, funzionamento, sonno e attività fisica attraverso un questionario. Gli psichiatri hanno, inoltre, valutato l'intensità delle attività fisiche praticate e monitorato le cartelle cliniche dei pazienti mensilmente per 18 mesi per identificare episodi di umore e ricoveri.

Per quanto riguarda l'attività fisica, essa è stata definita come “tre o più giorni di attività vigorosa per almeno 20 minuti al giorno, cinque o più giorni di camminata o attività fisica moderata per 30 minuti al giorno, qualsiasi combinazione di camminata e attività fisica moderata o qualsiasi combinazione di camminata e attività fisica da moderata a vigorosa, raggiungendo almeno 600 MET-minuti/settimana” (Carvalho, et al., 2019) (il MET è una misura fisiologica che esprime il costo energetico delle attività fisiche ed è definito come assorbimento di ossigeno in ml/kg/min).

Al termine dell'indagine, i pazienti sedentari presentavano un IMC (Indice di Massa Corporea) e livelli più alti di ansia e insonnia, e circonferenza vita maggiore, evidenziando un funzionamento globale più scarso anche per quanto riguarda l'autonomia, le relazioni interpersonali e la gestione del tempo libero rispetto ai pazienti bipolari che facevano attività fisica. Al contrario, i pazienti con disturbo bipolare fisicamente attivi avevano una migliore autonomia, efficienza occupazionale, capacità di gestire le finanze, relazioni interpersonali e tempo libero. Inoltre, i pazienti fisicamente inattivi hanno registrato più episodi di variazione

dell'umore (sia depressione che mania). In conclusione, questo studio suggerisce che l'attività fisica è un buon fattore prognostico per il disturbo bipolare in fase di eutimia e questo rafforza la necessità di incoraggiare questa pratica da parte dei professionisti in ambito sanitario.

### 3.3.3 Scheda studio Garcia et al., 2020

L'articolo preso in esame è uno studio condotto da Garcia e collaboratori, pubblicato nel 2020 (García, et al., 2020), con l'obiettivo di verificare se l'attuazione di un programma di esercizio fisico individualizzato possa migliorare lo stato di salute di pazienti affetti da disturbo bipolare. Si è voluto quindi studiare se l'evoluzione della malattia possa essere migliorata modificando lo stile di vita dei pazienti. Questo studio parte dal fatto che, a livello biologico, l'esercizio fisico aumenta i livelli di neurotrasmettitori, cortisolo, beta-endorfine e fattori neurofici come BDNF (Phillips, 2017) e, come già detto in precedenza, è stato dimostrato che i livelli di BDNF sono ridotti in pazienti con disturbo bipolare (Fernandes, et al., 2015), (Soares, et al., 2016). Inoltre, poiché è stato riportato che i pazienti affetti da BD presentano uno stato infiammatorio a livello del sistema nervoso periferico e centrale (García-Álvarez, et al., 2018), gli effetti antinfiammatori dell'esercizio potrebbero svolgere un ruolo rilevante nel decorso della malattia (Kucyi, Alsuwaidan, Liauw, & McIntyre, Aerobic physical exercise as a possible treatment for neurocognitive dysfunction in bipolar disorder., 2016).

Lo studio ha incluso 80 pazienti bipolari, fisicamente inattivi, di età compresa tra i 18 e i 65 anni. I pazienti sono stati divisi in modo casuale in due gruppi di intervento: entrambi i gruppi erano sottoposti a un trattamento farmacologico ma solo a uno dei due veniva fatta svolgere attività fisica. L'intervento si è svolto con una durata di 4 mesi con un ulteriore controllo di aggiornamento dopo 6 mesi. A questi due gruppi, è stato, inoltre, aggiunto un gruppo di controllo sano corrispondente per età, etnia e sesso per confrontare i parametri biologici, fisici e lo stato funzionale e neuropsicologico. Inizialmente, sono stati raccolti i parametri fisici che seguono: massa corporea, altezza, indice di massa corporea, pressione arteriosa, un campione di sangue per quantificare i livelli

sierici di trigliceridi, glucosio e colesterolo. Successivamente è stato eseguito lo studio degli strati retinici e sono stati eseguiti test da sforzo cardiopolmonare. Infine, è stata valutata la composizione corporea (quantità di grasso corporeo e massa muscolare) dei partecipanti.

Il test per l'idoneità fisica si svolgeva in questo modo: inizio a 1,6 km/h con pendenza dello 0% con incrementi graduali di velocità di 0,1 km/h ogni 15 secondi fino a esaurimento con monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma. I gas espirati sono stati analizzati e i dati relativi agli scambi gassosi misurati durante l'esercizio ogni 60 secondi. La pressione arteriosa era misurata ogni 2 minuti per tutta la durata del test. Le due soglie ventilatorie venivano valutate utilizzando la pendenza e gli equivalenti ventilatori. L'identificazione delle due soglie era importante per determinare i tre diversi domini o intervalli di intensità dell'esercizio utili per la progettazione dello stesso: intensità dell'esercizio da leggera a moderata per i valori inferiori alla prima soglia; intensità da moderata a vigorosa con valori di frequenza cardiaca (FC) compresi tra le due soglie; intensità da vigorosa a severa per i valori dalla seconda soglia al picco.

Il programma di esercizio era supervisionato da professionisti dell'esercizio e si è svolto in questo modo: allenamento a intervalli ad alta intensità, alternando intensità elevate e moderate per 20 minuti. I partecipanti si sono esercitati per due giorni alla settimana non consecutivi per un periodo di 16 settimane. Tutte le sessioni di esercizio iniziavano e terminavano con la misurazione della pressione sanguigna e l'intensità dell'allenamento controllata attraverso il monitoraggio della frequenza cardiaca. Ogni sessione comprendeva un riscaldamento di 10 minuti con esercizi di mobilità articolare e coordinazione con movimento continuo delle gambe per facilitare il ritorno venoso e un periodo di raffreddamento di 10 minuti con esercizi di base di rinforzo del core ed esercizi di stretching passivo a terra per garantire un progressivo ritorno ai valori di riposo sia della pressione che della frequenza cardiaca. La parte principale dell'allenamento consisteva in 20 minuti di esercizio aerobico ad intensità progressiva sulla cyclette. La FC veniva adattata individualmente per raggiungere quella target per ogni paziente in base ai test di idoneità. Sono state, inoltre, attuate diverse strategie per massimizzare i risultati,

tra cui la musica in tutte le sessioni, l'attenzione personalizzata e le telefonate dopo le sessioni non effettuate.

Il protocollo della parte centrale dell'allenamento prevedeva, dopo un riscaldamento di alcuni minuti sulla cyclette, pedalare per 30 secondi ad alta intensità seguiti da 60 secondi a intensità moderata il tutto per 4 ripetizioni inizialmente, fino a raggiungerne 9. La sessione di allenamento terminava con un periodo di defaticamento di alcuni minuti a intensità moderata.

Esiste un'ampia variabilità nella risposta all'esercizio fisico dei soggetti con malattie psichiatriche nel modo in cui questo influenza la prognosi di ciascun paziente (MacQueen & Memedovich, 2017) ma questo programma di esercizio, anche in base all'aggiornamento dopo i 6 mesi, eseguito regolarmente per 16 settimane, fornisce ai pazienti le linee guida per migliorare lo stile di vita e la qualità della vita. L'esercizio si è rivelato "protettivo" contro gli episodi depressivi e i sintomi della depressione, ha aiutato i pazienti ad essere più stabili nel loro umore riducendo gli episodi maniacali e depressivi o almeno, li ha resi più gestibili personalmente dai pazienti stessi. In conclusione, attraverso l'esercizio, è possibile fornire ai pazienti strumenti concreti per la gestione della malattia, rendendoli co-gestori della loro situazione aumentando in loro la consapevolezza della malattia e, in ultima analisi, la loro aderenza al trattamento (García, et al., 2020).

#### 3.3.4 Scheda studio Souza et al., 2020

L'articolo in oggetto è una rassegna di Souza e collaboratori, pubblicata nel 2020 (Souza Sà Filho, et al., 2020), che evidenziava l'attuale modello di risposta dell'esercizio fisico sulla fisiopatologia del disturbo bipolare partendo dal fatto che ci sono molte ragioni per ritenere che l'intervento attraverso l'esercizio fisico svolga un ruolo di protezione e di riduzione del potenziale di danno fisico e mentale nei disturbi bipolari producendo risposte simili ai farmaci utilizzati per trattare il BD (Souza Sà Filho, et al., 2020). L'obiettivo è quello di studiare le risposte acute e croniche dell'esercizio e stabilire l'esercizio come trattamento importante e innovativo. "L'esercizio aerobico consente di modificare o migliorare il metabolismo specifico su strutture come la corteccia prefrontale (PFC) e

l'ippocampo, su vie monoaminergiche meglio regolate o su nuove connessioni sinaptiche" (Souza Sà Filho, et al., 2020). Inoltre, può fornire effetti ansiolitici, antidepressivi, antiinfiammatori e promuovere cambiamenti nella sintesi dei neurotrasmettitori monoaminergici (Herring, O'Connor, & Dishman, 2010) (Hughes, et al. 2013) (Meeusen & De Meirleir, 1995) (Meeusen, Thorre, et al. 1996) (Ouchi, et al. 2002) (Petersen & Pedersen, 2005) (Rogers, et al. 1991) dimostrandosi una valida alternativa al trattamento del disturbo bipolare senza effetti collaterali (Hawley, et al. 2014).

È noto che i pazienti affetti da disturbo bipolare presentano alterazioni del rapporto di attivazione tra la corteccia prefrontale e l'amigdala, riduzioni volumetriche delle regioni corticali, deficit in diversi domini cognitivi e alterazioni ormonali legati a processi di stress (Adler, et al., 2004) (Foland-Ross, et al. 2012) (Foland, et al. 2008) (Frazier, et al. 2005). Molti di questi pazienti sono trattati prevalentemente con terapia farmacologica e in questo studio si legge come l'esercizio fisico sia capace di influenzare i differenti parametri coinvolti nella cinetica del farmaco come le attività enzimatiche, la concentrazione di proteine plasmatiche o la funzione intestinale (Souza Sà Filho, et al., 2020).

Il sistema serotoninergico è, infatti, coinvolto nella fisiopatologia del disturbo bipolare, in particolare nella fase depressiva tramite la diminuzione della disponibilità del 5HT (5-idrossitriptamina o serotonina) e, come abbiamo visto nel capitolo 2, alcuni farmaci vanno ad agire proprio su questo neurotrasmettitore, inibendone la ricaptazione (Souza Sà Filho, et al., 2020). Dall'altra parte, l'esercizio fisico pare indurre effetti simili ai farmaci e l'intensità dell'allenamento può esercitare una certa influenza sulla concentrazione di questa sostanza nello spazio sinaptico (Souza Sà Filho, et al., 2020); tuttavia, la disponibilità più elevata della serotonina non porta necessariamente a una maggiore attività del sistema serotoninergico. Ciò che è stato evidenziato in uno studio di Dey è che l'attività fisica genera un aumento di concentrazione dei recettori della serotonina nei neuroni post-sinaptici (Dey, 1994).

Nella fase maniacale, inoltre, si ha un aumento di concentrazione di neurotrasmettitori del sistema dopaminergico e noradrenergico e l'esercizio, in

particolare quello aerobico, sembra ridurre in maniera significativa i livelli di questi neurotrasmettitori. Perciò si ipotizza che i cambiamenti del sistema nervoso autonomo “possano contribuire a innescare uno stato di anti-mania” (Souza Sà Filho, et al., 2020). Tuttavia, la letteratura non si è ancora espressa chiaramente a riguardo e sono necessari ulteriori studi per approfondire l’argomento.

Considerando, quindi, queste presunte variazioni a lungo termine che portano l’esercizio ai suddetti cambiamenti monoaminergici, potrebbero presentare potenziali benefici per la regolazione dell’umore nel disturbo bipolare. Inoltre, l’esercizio potrebbe rivelarsi un importante mezzo per mantenere lo stato di eutimia rendendo i pazienti meno vulnerabili e facendoli rimanere più a lungo nello stato di neutralità.



## Capitolo 4: Linee guida per l'esercizio nel disturbo bipolare

Sul solco tracciato dalla letteratura esistente (Stubbs, et al., 2018) (Vancampfort, et al., 2017) (He, Paksarian, & Merikangas, 2018), possiamo affermare che l'esercizio fisico si rivela una chiave importante per contribuire a gettare delle solide basi per il ripristino della salute degli individui affetti da malattie mentali: questo si verifica non solo dal punto di vista della salute fisica ma, come avviene anche per gli individui sani, ha un ruolo di rilievo anche per quanto riguarda la salute mentale stessa. Per delle persone che soffrono di questo genere di patologia, infatti, anche svolgere delle attività quotidiane può essere un ostacolo e l'esercizio fisico è uno stimolo insostituibile per permettere loro di affrontare questi semplici gesti. Oltretutto, il miglioramento che l'esercizio fisico apporta alla loro immagine corporea è un fattore che si rivela cruciale proprio per le persone che si trovano in tale stato mentale. Grazie a questo comportamento che coinvolge, quindi, il doppio aspetto, materiale e immateriale, della personalità, questi pazienti vanno incontro a un miglioramento complessivo della qualità della vita (Knapen, Vancampfort, Morien, & Marchal, 2015) anche rispetto ai placebo o agli interventi di rilassamento e meditazione (Cooney, et al., 2013).

Infatti, è rilevante sottolineare che, come affermato in (Leone, Lalande, Thériault, Kalinova, & Fortin, 2018), la presenza di disturbi dell'umore in un individuo è frequentemente associata alla compresenza di problemi di salute fisica, e, comunque, si rilevano bassi livelli di forma fisica proprio nelle persone con disturbi dell'umore (Boettger, et al., 2009) (Voderholzer, et al., 2011). Tali disturbi sono associati a un livello più basso di soddisfazione dell'immagine corporea e di autostima. Nel complesso, gli effetti positivi dell'esercizio fisico per i pazienti con disturbi dell'umore sono paragonabili a quelli ottenuti con i farmaci antidepressivi o la psicoterapia (Cooney, et al., 2013) (Rethorst, Wipfli, & Landers, 2009).

Il raggiungimento dei risultati benefici non è legato all'intensità dell'esercizio fisico (Rosenbaum, Curtis, Tiedemann, Ward, & Sherrington, 2014), dunque si può affermare che le misure di salute pubblica più efficaci in questo tipo di contesto siano quelle che incoraggiano e facilitano, come detto in precedenza, le attività quotidiane, come camminare, correre, andare in bicicletta; attività che, se per tutta la popolazione sono uno strumento fondamentale per dimezzare il rischio di malattie cardiovascolari e respiratorie e apportano benefici a livello mentale, ancor più sono necessarie ai pazienti affetti dalle malattie mentali. Infatti, nelle linee guida ACSM si afferma che gli adulti dovrebbero praticare esercizio aerobico per almeno 20-30 minuti al giorno, da 3 a 5 giorni alla settimana (a seconda dell'intensità) (Rosenbaum, Curtis, Tiedemann, Ward, & Sherrington, 2014); inoltre, si raccomanda che gli adulti eseguano esercizi di resistenza per ciascuno dei principali gruppi muscolari (da 8 a 10 esercizi, da 8 a 15 ripetizioni per esercizio) per 2 o 3 giorni alla settimana. Essendo queste le linee guida che riguardano gli individui adulti in generale e non essendoci in letteratura esplicito riferimento di linee guida con efficacia certa e specifica per combattere i sintomi del disturbo bipolare, risulta chiaro che queste si debbano applicare anche a chi è affetto da tale patologia: non è necessaria tanto un'alta specificità dell'esercizio fisico, ma è fondamentale l'interconnessione tra lo svolgimento di esercizio fisico e il miglioramento della qualità dello stato fisico e mentale. Dunque, per gli individui che potrebbero avere più difficoltà ad adattarsi a una routine come quella sopra descritta, come coloro che sono affetti da malattie mentali, tali linee guida assumono un valore ancora maggiore.

Negli studi condotti su persone con disturbi dell'umore (Leone, Lalande, Thériault, Kalinova, & Fortin, 2018) (Tordeurs, Janne, Appart, Zdanowicz, & Reynaert, 2011), si rileva una varietà di approcci: in alcuni casi si è utilizzata attività aerobica sia moderata che vigorosa, mentre in altri questa è stata affiancata anche ad un lavoro di pesi e circuiti. Con quest'ultima tipologia di trattamento, nello studio condotto da Leone e collaboratori, è stato constatato che i partecipanti hanno raggiunto valori fisici standard<sup>1</sup> in base alla loro età e al loro sesso, un risultato che non sarebbe stato ottenibile solo attraverso l'utilizzo di farmaci. Nello specifico, nello studio condotto da Leone e collaboratori nel 2018, è stata proposta una routine di esercizi per 8 settimane composta da due sessioni alla settimana con 75 minuti per sessione, con l'obiettivo di allenare la forza muscolare, la capacità funzionale e i profili cardiorespiratori dei pazienti. Per migliorare la resistenza cardiorespiratoria, era stato allestito un circuito di 200 metri quadrati comprendente una sequenza di esercizi con attrezzi come coni e ostacoli e gradini (Figura 9).

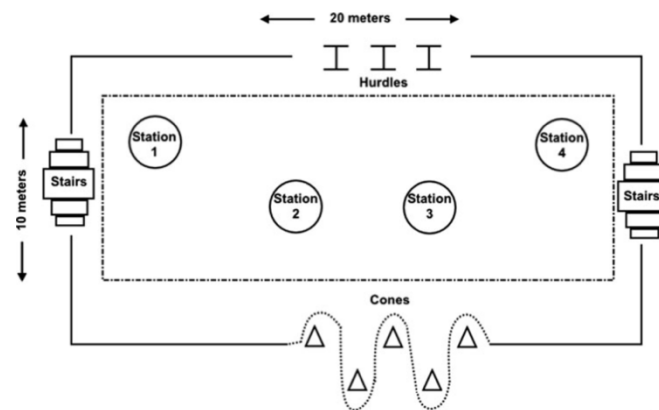


Figura 9 - Circuito proposto da Leone e collaboratori comprendente una sequenza di esercizi con attrezzi. All'interno del rettangolo tratteggiato sono situate le stazioni utilizzate per gli esercizi funzionali

Dopo un certo numero di sedute, con gli adattamenti indotti dall'allenamento, si possono aumentare volume e intensità aggiungendo gradini, pesi in mano, ulteriori ostacoli che allungano il percorso, facendo portare in mano dei pesi, aumentando il tempo di svolgimento. Il circuito può essere svolto a tempo

<sup>1</sup> Si fa riferimento ai valori fisici standard canadesi.

o si possono cercare di svolgere più giri possibili in un periodo di tempo predeterminato. Per migliorare la capacità funzionale sono stati proposti 8 esercizi raggruppati in 4 stazioni (Figura 9). Le stazioni riguardavano esercizi di equilibrio statico-dinamico, spostamento di oggetti in modi diversi (ad esempio sollevare un carico di 5 kg da un tavolo, lasciarlo cadere a terra e metterlo su una tavoletta posta a 120 cm dal suolo), velocità dei movimenti ed esercizi di coordinazione (ad esempio salire sugli scalini alternando ogni piede sulla scala). Infine, per allenare la forza, il programma riguardava principalmente i grandi gruppi muscolari attraverso l'uso delle macchine, piuttosto che i pesi liberi, per facilitare l'esecuzione corretta e diminuire i tempi di adattamento. Riguardo intensità e volume dell'allenamento della forza, "ognuno dei sette esercizi è stato eseguito all'80% dell'1RM per tre serie di sei ripetizioni con un riposo di 2 minuti tra ogni serie. A partire dalla quinta settimana, l'allenamento per la forza è stato periodicamente trasformato in un programma di resistenza muscolare, chiedendo ai partecipanti di allenarsi al 50% del loro 1RM per 25 ripetizioni" (Leone, Lalande, Thériault, Kalinova, & Fortin, 2018).

Questa tipologia di esercizi è stata presa in considerazione perché è semplice e va a riprodurre una tipologia di attività simile a quelle che una persona può svolgere nella vita quotidiana.

Tutti i pazienti esaminati hanno riscontrato miglioramenti ma c'è da dire che non tutti soffrivano di disturbo bipolare; lo studio infatti aveva come obiettivo di misurare l'impatto di questo programma di allenamento sulla qualità della vita in persone affette da disturbi dell'umore in generale e nello specifico in pazienti bipolari. Tuttavia, vista la semplicità e la funzionalità degli esercizi proposti, si vuole pensare che possano essere considerati un buon punto di partenza per migliorare i parametri dell'esercizio anche per pazienti affetti da disturbo bipolare.

A questo beneficio si aggiunge anche il miglioramento dell'autopercezione fisica dei pazienti, con probabile aumento della propria autostima e, di conseguenza, una incidenza sui sintomi dei disturbi dell'umore (Van de Vliet, et al., 2002), argomento su cui lo studio riporta delle riserve. Tale studio, inoltre, apre a eventuali ipotesi (non ancora indagate) riguardo al miglioramento della memoria

e delle funzioni esecutive dei pazienti. Da ultimo, si evidenzia che, essendo noti gli effetti negativi che una consistente terapia farmacologica apporta alla composizione corporea, la stabilità o miglioramenti della forma fisica dei pazienti, seppur non rilevanti in senso assoluto, acquisiscono nuovo rilievo. Come visto nel capitolo 3 infatti, nello studio di (Tordeurs, Janne, Appart, Zdanowicz, & Reynaert, 2011), ai partecipanti, pazienti di un reparto psichiatrico, è stata proposta dell'attività fisica moderata durante il ricovero: si è rilevato che l'esercizio fisico contribuisce a migliorare la salute mentale dei pazienti e, alla fine del ricovero, coloro che hanno riportato maggiori miglioramenti sono quelli che hanno partecipato maggiormente a queste attività. È importante menzionare che, a una valutazione su quali siano le attività che hanno permesso un maggiore miglioramento, i dati evidenziano la ginnastica "forte" e il ciclismo come preponderanti (Tordeurs, Janne, Appart, Zdanowicz, & Reynaert, 2011).

Nello studio schedato nel capitolo 3 di Souza e colleghi del 2020, si prende in considerazione l'HIIT (High Intensity Interval Training) come tipologia di allenamento. Questa tecnica prevede stimoli elevati alternati da periodi di recupero e gli studiosi sostengono che potrebbe essere una delle strategie efficaci per pazienti con disturbi dell'umore. Innanzitutto, è importante capire che il termine ad alta intensità non deve essere interpretato necessariamente come uno sforzo elevato, poiché lo sforzo dipende dal rapporto tra intensità e tempo. Pertanto, sapendo che i pazienti con BD hanno una bassa capacità fisica o tolleranza all'esercizio (Shah, et al., 2007), una strategia di allenamento adeguata, come l'HIIT, che sia efficiente dal punto di vista del tempo e possa essere composta da esercizi molto vari, potrebbe essere una buona tecnica e dovrebbe essere approfondita da studi futuri.

Dall'analisi dei risultati di questi tre studi, si può concludere che è emerso che, in ogni caso, queste attività si sono rivelate efficaci nel miglioramento della salute fisica e mentale dei pazienti, confermando l'importanza dell'attività fisica in queste circostanze.

## Conclusioni

Dalle informazioni raccolte in questo lavoro di tesi risulta evidente che il disturbo bipolare sia una patologia psichiatrica invalidante per l'individuo ma anche per i suoi cosiddetti *caregivers*, e quanto la sua cura sia complessa a causa delle informazioni limitate riguardo i meccanismi e le cause del disturbo. Ad oggi questo disturbo viene curato con l'aiuto di farmaci stabilizzanti dell'umore come litio, anticonvulsivanti o antipsicotici atipici, ma la scelta può ricadere su altri medicinali utilizzati per altre patologie che hanno mostrato efficacia anche nella cura del BD. Si sta assistendo a uno sviluppo e una crescita nella ricerca farmacologica, ma negli ultimi anni si è compreso quanto sia importante che alle cure farmacologiche venga affiancata l'attività fisica. Infatti, come osservato in questo elaborato, l'esercizio fisico, affiancato alle terapie classiche, si sta rivelando sempre di più un fattore imprescindibile per la salute dei pazienti, svolgendo anche un ruolo fondamentale nella prevenzione. Come detto nel capitolo 3, l'esercizio fisico pare influenzi fattori come l'assorbimento, la distribuzione e la clearance dei farmaci utilizzati nelle terapie di cura per il BD; parlando invece di allenamento all'esercizio, si verificano adattamenti anche nello stato di riposo. Non sembra esserci, però, correlazione tra il tipo di attività svolta e la risposta del paziente, seppur positiva. Per questo, l'attività fisica indicata nelle linee guida ACSM è sufficiente e necessaria in supporto alla terapia.

Considerato ciò, sarebbe necessario promuovere alla popolazione l'attività fisica come cura per queste patologie comportando quindi la necessità di un lavoro di equipe tra il chinesiologo e le figure che comunemente si occupano del trattamento di questi disturbi quali psichiatri e psicoterapeuti, dal momento che l'efficacia della pratica sportiva in questo ambito è ancora poco nota, per quanto si stiano facendo dei passi avanti al riguardo.

Essendo la sedentarietà una condizione molto frequente in pazienti affetti da disturbo bipolare e altre malattie mentali è evidente la complessità

dell'inserimento dell'attività fisica nella cura dei sintomi, ma risulta fondamentale considerato il fatto che, come detto nel capitolo 4, ciò può fornire al paziente in molti casi un miglioramento della propria immagine corporea, oltre che un alleviamento dei sintomi.

L'esercizio fisico, dunque, di qualsiasi intensità e volume, affiancato a un percorso farmacologico e psicologico, svolge un ruolo fondamentale per il miglioramento delle condizioni di salute dei pazienti affetti da disturbo bipolare.

## Bibliografia

- Abé, C., S. Rolstad, P. Petrovic, C. J. Ekman, T. Sparding, M. Ingvar, e M. Landén. 2018. *Bipolar disorder type I and II show distinct relationships between cortical thickness and executive function*. [http://doi: 10.1111/acps.12922](http://doi:10.1111/acps.12922).
- Adler, C. M., S. K. Holland, V. Schmithorst, et al., et al., e et al. 2004. «Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, et al. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task.» *Bipolar Disord.* 540-549.
- Andreazza, A. C., e L. T. Young. 2014. *the Neurobiology of Bipolar Disorder: Identifying Targets for Specific Agents and Synergies for Combination Treatment*. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000096>.
- Badner, J. A., D. Koller, T. Foroud, H. Edenberg, J. I. Jr. Nurnberger, P. P. Zandi, V. L. Willour, et al. 2012. *Genomewide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms*. <https://doi:10.1038/mp.2011.89>.
- Baldessarini, R. J., J. Pérez, P. Salvatore, K. Trede, e C. Maggini. 2015. *History of Bipolar Maniac-Depressive Disorder*. <http://doi:10.1093/med/9780199300532.003.0001>.
- Belmaker, R, H. 2004. *Bipolar disorder*. [http://doi: 10.1056/NEJMra035354](http://doi:10.1056/NEJMra035354). PMID: 15282355.
- Blumberg, H. P., J. H. Krystal, R. Bansal, A. Martin, J. Dziura, K. Durkin, L. Martin, E. Gerard, D. S. Charney, e B. S. Peterson. 2006. *Age, Rapid-Cycling, and Pharmacotherapy Effects on Ventral Prefrontal Cortex in Bipolar Disorder*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.031>.



- Boettger, S., F Wetzig, C. Puta, L. Donath, H. J. Muller, H. H. Gabriel, e K. J. Bar. 2009. «Physical fitness and heart rate recovery are decreased in major depressive disorder.» *Psychosomatic Medicine*.
- Carpiniello, B., D. Primavera, A. Pilu, N. Vaccargiu, e F. Pinna. 2013. «Carpiniello, B., Primavera, D., Pilu, A., Vaccargiu, N., Pinna, F., 2013. Physical activity and mental disorders: a case-control study on attitudes, preferences and perceived barriers in Italy.» *J. Ment. Health* 492–500.
- Carvalho, Matias Aguilar Melo, Elizabeth Daher De Francesco, Saulo Giovanni Castor Albuquerque, e Veralice Sales de Bruin Meireles. 2016. «Exercise in bipolar patients: A systematic review.» *Journal of Affective Disorder* 32-38.
- Carvalho, Matias Aguilar Melo, Raquel Fernandes Garcia, Carolina Freitas Cardeal de Araùjo, Deborah Rangel Moreira, Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin, e Veralice Meireles Sales de Bruin. 2019. «Physical activity as prognostic factor for bipolar disorder: An 18-month T prospective study.» *Jurnal of Affective Disorders* 100-106.
- Caspersen, C. J., K. E. Powell, e G. M. Christenson. 1985. «Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research.» *Public Health Rep* 126–31.
- Comes, M., A. Rosa, M. Reinares, C. Torrent, e E. Vieta. 2017. «Functional impairment in older adults with bipolar disorder.» *J. Nervous Mental Dis* 443–447.
- Cooney, G. M., K. Dawn, C. A. Greig, D. A. Lawlor, J Rimer, e G. E. Mead. 2013. «Exercise for depression.» *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Craddock, N., e P. Sklar. 2013. *Bipolar Disorder 1 - Genetics of Bipolar Disorder*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7).
- Crump, C., K. Sundquist, M. A. Winkleby, e J. Sundquist. 2013. *Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study*. <http://doi:10.1001/jamapsychiatry>.

- Dey, S. 1994. «Physical exercise as a novel antidepressant agent: possible role of serotonin receptor subtypes. » *Physiol Behav.* 323-329.
- Elmslie, J. L., J. I. Mann, J. T. Silverstone, S. M. Williams, e S. E. Romans. 2001. «Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder.» *J. Clin. Psychiatry* 486–491.
- Fernandes, B. S., M. L. Molendijk, C. A. Köhler, J. C. Soares, CM. GS. Leite, R. Machado-Vieira, e et al. 2015. «Leite CMGS, Machado- Vieira R, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies.» *BMC Med.* 289.
- Firth, J., S. Rosebaum, B. Stubbs, P. Gorczynski, A. R. Yung, e D. Vancampfort. 2016. «Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. » *Psychol Med (Paris).*
- Foland, L. C., L. L. Altshuler, C. A. Sugar, e et al. 2008. «Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, et al. Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium.» *Neuroreport.* 221-224.
- Foland-Ross, L. C., S. Y. Bookheimer, M. D. Lieberman, e et al. 2012. «Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia.» *Neuroimage.* 738-744.
- Frazier, J. A., S. Chiu, J. L. Breeze, e et al. 2005. «Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder.» *Am J Psychiatry* 1256-1265.
- García, Saínza, Ilargi Gorostegi-Anduaga, Edurne García-Corres, Sara Maldonado-Martín, Karina S. MacDowell, Cristina Bermúdez-Ampudia, Maria J. Apodaca, et al. 2020. «Functionality and Neurocognition in Patients With Bipolar Disorder After a Physical-Exercise Program (FINEXT-BD Study): Protocol of a Randomized Interventionist Program.» *Frontiers in Psychiatry.*
- García-Álvarez, L., J. R. Caso, M. P. García-Portilla, L. Tomas de la Fuente, L. González-Blanco, e P. Sáiz Martínez. 2018. «Sáiz Martínez P, et al.

- Regulation of inflammatory pathways in schizophrenia: a comparative study with bipolar disorder and healthy controls.» *Eur Psychiatry*. 50–59.
- Goldstein, B. I., D. E. Kemp, J. K. Soczynska, e R. S. McIntyre. 2009. *Inflammation and the Phenomenology, Pathophysiology, Comorbidity, and Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature*. <http://doi.org/10.4088/JCP.08r04505>.
- Goodrich, D. E., Z. Lai, E. Lasky, A. R. Burghardt, e A. M. Kilbourne. 2010. «Access to weight loss counseling services among patients with bipolar disorder.» *J. Affect. Disord* 75–79.
- Goodwin, G. 2002. *Hypomania: What's in a name?* <http://doi:10.1192/bjp.181.2.94>.
- Hallgren, M., B. Stubbs, D. Vancampfort, A. Lundin, P. Jääkallio, e Y. Forsell. 2017. «Treatment guidelines for depression: greater emphasis on physical activity is needed.» *Eur. Psychiatry* 1-3.
- Harvey, Samuel B., Simon Overland, Stephani L. Hatch, Simon Wessely, Arnstein Mykletun, e Matthew Hotopf. 2017. «Exercise and the Prevention of Depression: Results of the HUNT Cohort Study.» *Psychiatryonline*.
- Hausdorff, J. M., C. K. Peng, A. L. Goldberger, e A. L. Stoll. 2004. «Gait unsteadiness and fall risk in two affective disorders: a preliminary study.» *BMC. Psychiatry* 39.
- Hawley, J. A., M. Hargreaves, M. J. Joyner, e et al. 2014. «Integrative biology of exercise.» *Cell*. 738-749.
- Hayes, B. F., J. Miles, K. Walters, M. King, e D. P. Osborn. 2015. *A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder*. <http://doi: 10.1111/acps.12408>.
- He, Jian-Ping, Diana Paksarian, e Kathleen R. Merikangas. 2018. «Physical Activity and Mental Disorder Among Adolescents in the United States.» *Journal of Adolescent Health* 628-635.

- Herring, M. P., P. J. O'Connor, e R. K. Dishman. 2010. «The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review.» *Arch Intern Med.* 321-331.
- Hlastala, S. A., E. Frank, J. Kowalski, J. T. Sherrill, X. M. Tu, B. Anderson, e D. J. Kupfer. 2000. *Stressful life events, bipolar disorder, and the "kindling model"*. <http://doi:10.1037//0021-843x>.
- Hughes, C. W., S. Barnes, C. Barnes, e et al. 2013. «Depressed Adolescents Treated with Exercise (DATE): A pilot randomized controlled trial to test feasibility and establish preliminary effect sizes.» *Ment Health Phys Act.*
- Janney, C. A., A. Fagiolini, H. A. Swartz, J. M. Jakicic, R. G. Holleman, e C. R. Richardson. 2014. «Are adults with bipolar disorder active? Objectively measured physical activity and sedentary behavior using accelerometry.» *J. Affect Disord.* 498–504.
- Jewell, L., R. Abtan, A. Scavone, V. Timminis, B. Swampillai, e B. I. Goldstein. 2015. «Preliminary evidence of disparities in physical activity among adolescents with bi- polar disorder.» *Mental Health Phys. Act.* 62–67.
- Josefsson, T., M. Lindwall, e T. Archer. 2014. «Physical exercise intervention in de- pressive disorders: meta-analysis and systematic review.» *Scand. J. Med. Sci. Sports* 259–272.
- Kennedy, N., J. Boydell, S. Kalidindi, P. Fearon, P. B Jones, J. Van Os, e R. M. Murray. 2005. *Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England.* [http://doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.257](http://doi:10.1176/appi.ajp.162.2.257).
- Knapen, J., D. Vancampfort, Y Morien, e Y. Marchal. 2015. «Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression.» *Disability and Rehabilitation.*
- Krogh, J., C. Hjorthøj, H. Speyer, C. Gluud, e M. Nordentoft. 2017. «Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.» *BMJ.*

- Kucyi, A., M. T. Alsuwaidan, S. S. Liauw, e R. S. McIntyre. 2010. «Aerobic physical exercise as a possible treatment for neurocognitive dysfunction in bipolar disorder.» *Postgrad. Med. J.* 107-116.
- Kucyi, A., M. T. Alsuwaidan, S. S. Liauw, e R. S. McIntyre. 2016. «Aerobic physical exercise as a possible treatment for neurocognitive dysfunction in bipolar disorder.» *Postgrad Med.* 107-116.
- Leone, Mario, Daniel Lalande, Linda Thériault, Emilia Kalinova, e Audrey Fortin. 2018. «Effects of an exercise program on the physiological, biological and psychological profiles in patients with mood disorders: a pilot study.» *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.*
- MacQueen, G. M., e K. A. Memedovich. 2017. «Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: assessment and treatment options.» *Psychiatry Clin Neurosci.* 18-27.
- Manji, H. K., W. C. Drevets, e D. S. Charney. 2001. *The cellular neurobiology of depression.* <http://doi:10.1038/87865>.
- Meeusen, R., e K. De Meirleir. 1995. «Meeusen R and De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission.» *Sports Med.* 160-188.
- Meeusen, R., K. Thorre, F. Chaouloff, e et al. 1996. «Meeusen R, Thorre K, Chaouloff F, et al. Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food- deprived rats.» *Brain Res.* 245-252.
- Merikangas, K., e K. Yu. 2013. *Genetic epidemiology of bipolar disorder.* [https://doi.org/10.1016/S1566-2772\(02\)00038-5](https://doi.org/10.1016/S1566-2772(02)00038-5).
- Miskowiak, K., K. Burdick, A. Martinez-Aran, C. Bonnin, C. Bowie, A. Carvalho, P. Gallagher, B. Lafer, C. López-Jaramillo, e T. Sumiyoshi. 2018. «Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians.» *Bipolar Disord* 184.

- Moreira, F. P., K. Jansen, T. de Azevedo Cardoso, T. C. Mondin, P. V. da Silva Magalhães, F. Kapczinski, L. D. de Mattos Souza, R. A. da Silva, J. P. Oses, e C. D. Weiner. 2017. «Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: population-based study: metabolic syndrome in current depressive episode.» *J. Psychiatric Res.* 119–123.
- Ng, F., S. Dodd, e M. Berk. 2007. «effects of physical activity in the acute treatment of bipolar disorder: a pilot study.» *J. Affect. Disord.* 259–262.
- Ouchi, Y., E. Yoshikawa, M. Futatsubashi, e et al. 2002. «Effect of simple motor performance on regional dopamine release in the striatum in Parkinson disease patients and healthy subjects: a positron emission tomography study.» *J Cereb Blood Flow Metab.* 746-752.
- Pedersen, B. K. 2017. «Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardio-vascular disease.» *Eur. J.Clin. Investig.*
- Petersen, A. M., e B. K. Pedersen. 2005. «The anti-inflammatory effect of exercise.» *J Appl Physiol (1985)* 1154-1162.
- Phillips, C. 2017. «Physical activity modulates common neuroplasticity substrates in major depressive and bipolar disorder.» *Neural Plast.*
- Rethorst, C. D., B. M. Wipfli, e D. M. Landers. 2009. «The antidepressive effects of exercise: A meta-analysis of randomized trials.» *Sports Medicine (Auckland, N.Z.).*
- Rogers, P. J., G. M. Tyce, R. M. Weinshilboum, e et al. 1991. «Catecholamine metabolic pathways and exercise training.» *Plasma and urine catecholamines, metabolic enzymes, and chromogranin-A. Circulation.* 2346-2356.
- Rosenbaum, Simon, Jackie Curtis, Anne Tiedemann, Philip B. Ward, e Catherine Sherrington. 2014. «Physical activity interventions for people with mental illness: A systematic review and meta-analysis.» *J Clin Psychiatry.*

- Rottenberg, J. 2007. «Cardiac vagal control in depression: a critical analysis.» *Biol Psychol* 200-211.
- Salomon, P. 2001. «Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory.» *Clin Psychol Rev* 33-61.
- Sanchez-Moreno, J., A. Martinez-Aran, e E. Vieta. 2017. «Treatment of functional impairment in patients with bipolar disorder.» *Current Psychiatry Rep.* 3.
- Schuch, F. B., L. E. Da Silveira, T. C. De Zeni, D. P. Da Silva, B. Wollenhaupt-Aguiar, P. Ferrari, A. Reischak-Oliveira, e F. Kapczinski. 2015. «Effects of a single bout of maximal aerobic exercise on BDNF in bipolar disorder: a gender-based response.» *Psychiatry Res* 57–62.
- Seals, D. R., e P. B. Chase. 1989. «Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control.» *J Appl Physiol* 1886–1895.
- Shah, A., M. Alshaher, B. Dawn, T. Siddiqui, R. A. Longaker, M. F. Stoddard, e R. El-Mallakh. 2007. «Exercise tolerance is reduced in bipolar illness.» *J. Affect. Disord* 191–195.
- Soares, A. T., A. C. Andreazza, S. Rej, T. K. Rajji, A. G. Gildengers, e B. Lafer. 2016. «Decreased brain-derived neurotrophic factor in older adults with bipolar disorder.» *Am J Geriatr Psychiatry.* 596-601.
- Souza Sà Filho, Alberto, Elie Cheniaux, Carolina de Paula Cavalcante, Eric Murillo-Rodriguez, Diogo Texeira, Diogo Monteiro, Luis Cid, et al. 2020. «Exercise is medicine: a new perspective for health promotion in bipolar disorder.» *Expert Review of Neurotherapeutics.*
- Stahl, S. M. 2021. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.* Cambridge university press.
- Strakowski, S. M., C. M. Adler, J. Almeida, L. L. Altshuler, H. P. Blumberg, K. D. Chang, M. P. Delbello, et al. 2012. *The Functional Neuroanatomy of Bipolar Disorder: Neuroglial and Circadian Rhythms.* <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x>.

- Strohle, A., M. Hofler, H. Pfister, A. G. Muller, J. Hoyer, H. U. Wittchen, e R. Lieb. 2007. «Physical activity and prevalence and incidence of mental disorders in adolescents and young adults.» *Psychol. Med.* 1657–1666.
- Stubbs, Brendon, Davy Vancampfort, Mats Hallgren, Joseph Firth, Nicola Veronese, Marco Solmi, Serge Brand, et al. 2018. «EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental .» *European Psychiatry* 124-144.
- Sylvia, L. G., E. S. Friedman, J. H. Kocsis, E. E. Bernstein, B. D. Brody, G. Kinrys, D. E. Kemp, et al. 2013a. «Association of exercise with quality of life and mood symptoms in a comparative effectiveness study of bipolar disorder.» *J. Affect. Disord.* 722–727.
- Sylvia, L. G., S. Salcedo, E. E. Bernstein, J. H. Baek, A. A. Nierenberg, e T. Deckersbach. 2013b. «Nutrition, exercise, and wellness treatment in bipolar disorder: proof of concept for a consolidated intervention.» *Int. J. Bipolar Disord.* 24.
- Tordeurs, D., P. Janne, A. Appart, N. Zdanowicz, e C. Reynaert. 2011. «Efficacité de l'exercice physique en psychiatrie : une voie thérapeutique ?» *L'Encéphale*.
- Van de Vliet, P., J. Knapen, P. Onghena, K R. Fox, A. David, e Morres. 2002. «Relationships between self-perceptions and negative affect in adult Flemish psychiatric in-patients suffering from mood disorders.» *Journal of Sport & Exercise*.
- Vancampfort, D., B. Stubbs, P. Sienaert, S. Wyckaert, e M. De Hert. 2012 352–62. «A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia.» *Acta Psychiatr Scand* 352–62.
- Vancampfort, D., P. Sienaert, S. Wyckaert, M. De Hert, B. Stubbs, A. Soundy, J. De Smet, e M. Prob. 2015a. «Health-related physical fitness in patients with



- bi- polar disorder vs. healthy controls: an exploratory study.» *J. Affect. Disord.* 22–27.
- Vancampfort, D., S. Wyckaert, P. Sienaert, M. De Hert, B. Stubbs, R. Buys, A. Schueremans, e M. Probst. 2015b. «The functional exercise capacity in patients with bipolar disorder versus healthy controls: a pilot study.» *Psychiatry Res.* 194–199.
- Vancampfort, Davy, Joseph Firth, Felipe B. Schuch, Simon Rosenbaum, James Mugisha, Mats Hallgren, Michel Probst, et al. 2017. «Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis.» *World Psychiatry* 308-315.
- Voderholzer, U., R. Dersch, H. Dickhut, A. Herter, T. Freyer, e M. Berger. 2011. «Physical fitness in depressive patients and impact of illness course and disability.» *Journal of Affective Disorders.*
- Wageck, A. R., F. S. Torres, C. S. Gama, D. S. Martins, E. Scotton, R. Reckziegel, M. Costanzi, R. G. Rosa, F. Kapczinski, e M. Kunz. 2017. «Cardiovascular risk and bipolar disorder: factors associated with a positive coronary calcium score in patients with bipolar disorder type 1. » *Rev. Bras. Psiquiatria* 163–168.
- Wright, K. A., E. S. Everson-Hock, e A. H. Taylor. 2009. «The effects of physical activity on physical and mental health among individuals with bipolar disorder: a systematic review.» *Ment. Health Phys. Act.* 86–94.
- Wright, K., T. Armstrong, A. Taylor, e S. Dean. 2012. «Wright, K., Armstrong, T., Taylor, A., Dean, S., 2012. 'It's a double edged sword': a qualitative analysis of the experiences of exercise amongst people with bipolar disorder.» *J. Affect. Disord.* 634–642.
- Zoeller, R. F. 2007. «Depression, anxiety, physical activity, and cardiovascular disease: What is the connection?» *Am J Lifestyle Med* 175–180.