



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
CAMPUS URUGUAIANA**

BRUNO HENRIQUE NIESWALD

**Efeito do exercício anaeróbico sobre parâmetros bioquímicos e
comportamentais em modelo de mania induzido por ouabaína**

**Uruguaiana
2023**

BRUNO HENRIQUE NIESWALD

Efeito do exercício anaeróbico sobre parâmetros bioquímicos e comportamentais em modelo de mania induzido por ouabaína

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (Campus Uruguaiana-RS), como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Magno Rambo

**Uruguaiana
2023**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

N676e Nieswald, Bruno Henrique
Efeito do exercício anaeróbico sobre parâmetros bioquímicos
e comportamentais em modelo de mania induzido por ouabaína /
Bruno Henrique Nieswald.
58 p.

Dissertação(Mestrado)-- Universidade Federal do Pampa,
DOUTORADO EM CIÊNCIA ANIMAL, 2023.

"Orientação: Leonardo Magno Rambo".

1. Bioquímica. 2. Exercício. 3. Transtorno Bipolar. 4.
Ouabaina. 5. Depressão. I. Título.

BRUNO HENRIQUE NIESWALD

Efeito do exercício anaeróbico sobre parâmetros bioquímicos e comportamentais em modelo mania induzido por ouabaína

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (Campus Uruguaiana-RS), como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Bioquímica.

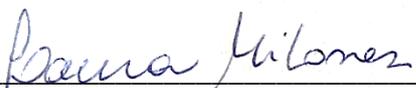
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Magno Rambo

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em: 24 de fevereiro de 2023.

Banca examinadora:



Prof. Dr. Leonardo Magno Rambo
Orientador
(UNIPAMPA)



Profa. Dra. Laura Hautrive Milanesi



Prof. Dr. Frederico Diniz Lima
(UFSM)

Dedico esse trabalho para minha família e
amigos.

AGRADECIMENTO

A vida prega peças, mostra caminhos errados e nos ensina coisas eternas. Acho que esse foi o grande aprendizado que tive nos últimos anos. E por isso agradeço primeiramente a minha família que deu todo suporte possível em todos momentos que precisei, Agradeço também a todas as pessoas que estão hoje ou passaram pelo BIOFEX, onde compartilhamos conhecimentos e vivências que me fizeram crescer tanto na área do conhecimento quanto no caráter. Agradeço ao meu orientador que sempre foi paciente e legítimo em todos os momentos, disposto sempre a sanar todas as situações e ser parceiro nos momentos de descontração, com certeza ele deixou todo processo mais leve. Agradeço a minha namorada que desde a graduação e mesmo distante sempre me apoiou e foi compreensiva nos momentos de desânimo e preocupação me motivando a continuar sempre. E por último e não menos importante agradeço a equipe do Studio 1 e Fisioterapia Karine Cardoso, que me acolheram e sempre foram compreensíveis em momentos que precisei focar em assuntos fora do trabalho. Todos sem exceção são parte disso, todos têm uma parcela em minhas conquistas e só tenho a agradecer por todos os momentos.

Obs: Só sabe quem tava lá ! Pessoal do laboratório sabe do que estou falando!

RESUMO

O transtorno bipolar é uma síndrome que acomete o sistema nervoso central, principalmente causando alterações impactantes ao humor dos indivíduos acometidos, variando entre estados de mania, hipomania, depressão e eutimia. Estudos sugerem que a fisiopatologia da síndrome está relacionada com uma diminuição da atividade da Na^+, K^+ -ATPase e aumento de GSK-3 β . No presente trabalho, utilizamos o modelo de mania em ratos para analisar os efeitos do treinamento de exercício anaeróbico sobre os déficits neuroquímicos e comportamentais induzidos pela injeção de ouabaína. O exercício anaeróbico não foi capaz de prevenir a hiperlocomoção induzida nos ratos pela injeção da ouabaína, já que não houve comportamento maníaco dos ratos, mas um comportamento depressivo. Assim, o exercício anaeróbico preveniu contra os sintomas da depressão, aumentando a atividade enzimática da Na^+, K^+ -ATPase. Além disso, treinamento com exercício anaeróbico aumentou o conteúdo de AKT e o aumento de GSK-3 β no hipocampo dos ratos pela ouabaína não foram detectados. Esse efeito antidepressivo se deu através da ativação de Na^+, K^+ -ATPase, AKT, aumentada nos ratos treinados, bem como maior ativação de mTOR, que são possíveis moduladores do efeito do treinamento sobre potenciais anti inflamatórios e de resiliência neural como o BDNF.

Palavras-Chave: mania, ouabaína, treinamento, exercício anaeróbico, Na^+, K^+ -ATPase.

ABSTRACT

Bipolar disorder is a syndrome that affects the central nervous system, mainly causing impactful changes in the mood of affected individuals, ranging from states of mania, hypomania, depression and euthymia. Studies suggest that the pathophysiology of the syndrome is related to a decrease in Na^+, K^+ -ATPase activity and an increase in GSK-3 β . In the present work, we used the model of mania in rats to analyze the effects of anaerobic exercise training on neurochemical and behavioral deficits induced by ouabain injection. Anaerobic exercise was not able to prevent the hyperlocomotion induced in rats by ouabain injection, since there was no manic behavior in rats, but depressive behavior. Thus, anaerobic exercise prevented depression symptoms by increasing the enzymatic activity of Na^+, K^+ -ATPase. Furthermore, training with anaerobic exercise increased AKT content and increased GSK-3 β in rat hippocampus by ouabain were not detected. This antidepressant effect occurred through increased Na^+, K^+ -ATPase, AKT activation in trained rats, as well as greater mTOR activation, which are possible modulators of the training effect on anti-inflammatory potentials and neural resilience such as BDNF.

Keywords: mania, ouabain, training, anaerobic exercise , Na^+, K^+ -ATPase.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Objetivos	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Transtorno bipolar	13
2.1.1 <i>História</i>	14
2.1.2 <i>Epidemiologia</i>	16
2.1.3 <i>Etiologia</i>	18
2.1.4 <i>Tratamentos</i>	18
2.1.5 <i>Modelos experimentais</i>	21
2.3 Transtorno bipolar e estresse oxidativo	24
2.4 Transtorno bipolar e suas vias	25
2.4.1 <i>Na⁺,K⁺-ATPase</i>	25
2.4.2 <i>Glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3)</i>	26
2.4.3 <i>Exercício, Transtorno bipolar e a via IGF-1/PI3K/Akt/mTOR</i>	26
2.4.5 <i>P70S6</i>	29
3 ARTIGO CIENTÍFICO	29
3.1 Materials and Methods	30
3.1.1 <i>Animals and Reagents</i>	30
3.1.2 <i>Strength training and Experimental Design</i>	31
3.1.3 <i>Stereotaxic surgery and Ouabain Injection</i>	31
3.1.4 <i>Behavioral analysis</i>	32
3.1.5 <i>Sample processing</i>	32
3.1.6 <i>Western blotting</i>	32
3.1.7 <i>Protein determination</i>	33
3.1.8 <i>Statistical analysis</i>	33
3.2 Results	
3.2.1 <i>Body weight, visceral fat, muscle development and effort</i>	Erro! Indicador não definido.
3.2.2 <i>Behavioral Analysis (Open Field)</i>	Erro! Indicador não definido.
3.2.4 <i>Immunoreactivity (Western Blotting)</i>	35
3.3 Discussion	38
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma condição que atinge o sistema nervoso central, causando mudanças repentinas e recorrentes de humor, podendo apresentar estados intensos de mania, hipomania e depressão profunda, oscilando com estados eutímicos, provocando graves consequências psicológicas, motoras e sociais nos indivíduos que possuem essa patologia (Kupfer, 2005; Savas, et al., 2003). O TB atinge cerca de 2,4% da população mundial (García-Jiménez, et al 2017 e Merikangas et al., 2011), sendo que os tratamentos farmacológicos convencionais, como o lítio, apresentam sucesso terapêutico em cerca de 60% dos casos (Brocardo, et al. 2010). Esses dados reforçam a importância da realização de estudos que investigam os processos fisiopatológicos da doença, assim como tratamentos alternativos com potencial para aliviar os sintomas e consequências do TB.

As principais causas do TB estão relacionadas a fatores de predisposição genética e influências ambientais, incluindo eventos de vida estressantes, assim como os consumos de drogas lícitas e ilícitas (Savas, et al.,2003). Pesquisas clínicas e experimentais têm relatado que a fisiopatologia do TB está envolvida com a desregulação iônica celular, com aumento de sódio intracelular (Hough et al., 1999; Shaw, 1966), aumento de retenção de lítio (Szentist, et al.,1980) e diminuição da atividade da enzima $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ (Looney e El-Mallakh, 1997). Mostrou-se que a atividade da bomba de sódio e o estresse oxidativo (EO) causado por níveis elevados de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) estão envolvidos com a fisiopatologia do TB (Andreazza, et al., 2007; Ranjekar et al., 2003). Para o estudo do TB, uma série modelos experimentais podem ser utilizados, com possibilidades de reprodução de sintomas e características das fases maníacas e/ou depressivas, sendo que cada modelo apresenta potencialidades e limitações (Frey, et al.,2006; Mello, Benetti F, 2009). Um dos modelos mais fidedignos da fase maníaca em ratos é o modelo da injeção intracerebroventricular (ICV) de Ouabaína (OUA), um inibidor da enzima $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ (Valvassori, et al., 2019).O que ajuda a reforçar a tese de Valvassori sobre a OUA ser um modelo ideal é que além dela ser o principal inibidor da $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$, se ligando à subunidade alpha da bomba de sódio, foi notado que sua administração também é capaz de aumentar os níveis de marcadores de estresse oxidativo (Lantos , et al., 1994 e Marnett , 1999), duas variáveis bem estabelecidas na fase maníaca do TB.

Tem sido demonstrado também o envolvimento da enzima Glicogênio Sintase Quinase ($\text{GSK-3}\beta$) na fisiopatologia do TB (Dal-Pont, et al., 2018; Valvassori, et al., 2017). Estudos têm

demonstrado que a GSK-3 β está ativa em ratos na fase maníaca. Mostrou-se também que o tratamento com Cloreto de Lítio e Valproato aumenta a fosforilação dessa enzima (Li e Jope, 2010). Isso sugere que a inibição da GSK-3 β tem potencial terapêutico contra sintomas do TB. A GSK-3 β é uma quinase que tem grande atividade dentro das células e tem sua atividade inibida por regulação pós-traducional por fosforilação, como pela AKT (Beurel et al., 2015 e Manning, 2007). A GSK-3 β é muito importante no processo de plasticidade sináptica e modulação dos fatores de transcrição (Bradley CA, et al., 2012 e Jope RS, Johnson GVW, 2004), assim como papel importante na sinalização de outras enzimas, como a MAPK, PI3K, através da fosforilação das mesmas (Doble BW, Woodgett JR, 2003). Estudos indicam que a ativação anormal da GSK-3 β pode estar envolvida na fisiopatologia de diversas doenças mentais como: doença de Alzheimer (DA), TB, esquizofrenia e outros (Doble BW, Woodgett JR, 2003).

A enzima GSK-3 consiste em duas isoformas, GSK-3 α e a GSK-3 β , esta última é associada à fisiopatologia dos transtornos neuropsiquiátricos. Esta isoforma tem um papel de extrema importância na regulação de processos biológicos relevantes no TB, como o estresse oxidativo, neurogênese e inflamação (Beurel E, Jope RS, 2006 e De Sousa RT, et al., 2014). O exercício físico tem a capacidade de aumentar a expressão de fatores neurotróficos, a neurogênese (Jung SY, et al., 2014 e Ying Z, et al., 2008), assim como diminui a incidência de doenças associadas com a produção aumentada de Espécies Reativas de Oxigênio (Radak, Z, et al., 2008). Isso ocorre por um processo de adaptação induzido pelo exercício físico, no qual ocorre a ativação do sistema antioxidante, sistemas de reparo, eliminação de danos oxidativos e transcrição sensível à expressão gênica e síntese de proteínas (Radak, Z, et al., 2008). O exercício físico além de ter essas e outras funções, também consegue ativar a via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)-Akt, que afeta a proliferação e migração celular durante a neurogênese (Zhang L, et al., 2013 e Tiwari SK, et al., 2015). No cérebro, a via (PI3K)-Akt tem função de modular a plasticidade sináptica, a sobrevivência neural e a função cognitiva (Gasparini L, et al., 2002). A Glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3 β) que tem efeito negativo sobre a neurogênese hipocampal, é o primeiro alvo da atividade de AKT, que quando ativada inibe GSK-3 β por um processo de fosforilação (Cross, D.A, et al., 1995 e Wu Y, et al., 2009).

Já é bem estabelecido que o treinamento de força ativa a via PI3K-AKT-mTOR no músculo esquelético ativo, que induz a síntese proteica (Egerman, Glass. 2014). Sabe-se também que a ativação dessa via no cérebro inibe a GSK-3 β (Sakamoto K, et al., 2003). Entretanto, pelo nosso conhecimento, não se sabe ainda se o treinamento de força ativa a via da PI3K-AKT-mTOR no cérebro. A hipótese desse projeto é que o treinamento físico de força em

ratos ativa a via da PI3K-AKT-mTOR no cérebro e, dessa forma, inibe a GSK-3 β , possivelmente atenuando os efeitos da injeção intracerebroventricular de ouabaína.

1.1 Objetivos

Geral: avaliar o efeito do exercício anaeróbico sobre parâmetros neuroquímicos e comportamentais em um modelo de mania induzido por ouabaína em ratos.

Específicos:

- Mensurar o efeito da ouabaína no comportamento de ratos;
- Avaliar o efeito do exercício anaeróbico no comportamento maníaco de ratos;
- Analisar o efeito do exercício anaeróbico a via bioquímica da fase maníaca em ratos;

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Transtorno bipolar

A seguir serão apresentados alguns conceitos, definições e classificações importantes para a compreensão dos termos relacionados ao TB.

Segundo a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5), o TB se diferencia em dois tipos principais: o Tipo I, em que a elevação do humor é grave e persiste (mania) se verifica a ocorrência de pelo menos um episódio maníaco, que pode ter sido precedido ou sucedido de episódios hipomaníacos ou depressivos. e o Tipo II, em que a elevação do humor é mais branda (hipomania), apresentando um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio hipomaníaco.

Estados Mistos: Estados em que há a ocorrência concomitante de sintomas maníacos e depressivos, embora estes sejam vistos como pólos opostos do humor (DSM 5). Preenche os critérios para um Episódio Depressivo Maior ou Hipomania/Mania além de apresentar ao menos 3 sintomas do pólo oposto (Stahl SM 2013).

Transtorno Ciclotímico: Distúrbio de humor fluante, envolvendo períodos com sintomas hipomaníacos que não preenchem os critérios para um episódio hipomaníaco; e períodos com sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior (Bosaipo, N. B, et al.,2017).

Espectro bipolar: Compreende pessoas com sintomas de depressão recorrente grave, tal como na depressão unipolar clássica, porém com histórico familiar de TB ou mania induzida por antidepressivos e uma série de outras características de bipolaridade relacionadas aos sintomas depressivos (Bosaipo, N. B, et al.,2017). Inclui características mistas ou melancólicas, início precoce, múltiplos episódios, baixa tolerância ou pouca resposta a antidepressivos (Ghaemi SN, et al., 2002). O espectro bipolar tem a tarefa de categorizar as diferentes formas do TB ao longo de um mesmo espectro (Akiskal HS. 2002)

Episódio Maníaco: Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária) (Bosaipo, N. B, et al.,2017) (DSM 5)

Episódio Depressivo: Humor deprimido ou perda de interesse acompanhados de 4 outros sintomas que incluem alteração no peso, sono e/ou velocidade psicomotora, sentimentos de culpa e inutilidade, fadiga e capacidade diminuída para pensar ou concentrar-se (DSM 5).

Episódio Hipomaniaco: Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (DSM 5). O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco (Bosaipo, N. B, et al.,2017).

2.1.1 História

Segundo Kapczinski e Quevedo (2016), os primeiros indícios sobre a suspeita de uma população com sintomas de alterações de humor foram evidenciados na Grécia antiga, onde as pessoas acreditavam que as doenças mentais e do corpo eram causadas pelo desequilíbrio de fluidos vitais e de estados de humor. Referente a esses desequilíbrios de humor, os gregos traziam consigo a hipótese que a depressão era causada por excesso de bílis negra, e a mania, por excesso de bílis amarela. A palavra “melancolia” se origina da palavra grega utilizada para se designar “bílis negra”. Os termos mania e melancolia já vistos pelos gregos no período antes de cristo, ainda hoje, continuam tendo seu significado original (Marneros, 2001) e mais importante que isso, esses conceitos de mania e melancolia se aproximam em seus aspectos principais ao que hoje conhecemos como Transtorno Bipolar de Humor (Marneros, 1999).

Mas foi Areateus da Capadócia (séc. I d.C.) o primeiro a classificar que os dois conceitos de mania e melancolia tinham algum tipo de ligação e que originaram alguma forma de patologia, como se os dois pólos de comportamento fossem estados diferentes de uma mesma doença, sendo assim, sintomas de estados de transtornos unipolares eram vinculados se alternando de mania para melancolia e melancolia para mania, ou seja, uma doença com dois estados antagônicos de transtornos unipolares, e a partir disso se começou a pensar em um transtorno com dois pólos de humor (bipolar) (Del Porto & Del Porto, 2005).

Ainda segundo Kapczinski e Quevedo (2016) a primeira vez que alguém trouxe os conceitos de transtorno caracterizado pela alternância entre mania e depressão foi no século XIX, onde dois estudiosos franceses, Falret e Baillarger, o primeiro designando essa alternância de “folie circulaire” e o segundo de “folie à double forme”. O conceito de Falret diferia daquele de Baillarger, por levar em conta os “intervalos lúcidos” entre as fases. Com isso surgiu os

primeiros conceitos de estados misto. Mas de acordo com Del Porto & Del Porto, (2005), por mais que este conceito tenha se difundido perante parte do mundo no final do século XIX, a maioria dos clínicos continuava a considerar a mania e a melancolia como entidades distintas, crônicas, e com curso deteriorante.

Contudo no século XX, Emir Kraepelin trouxe modificações que são usadas até hoje como linhas de conhecimento nos sistemas de classificação de nosologias psiquiátricas, separando as psicoses em dois grandes grupos: demência precoce (DP) e a psicose maníaco-depressiva (PMD). É importante ressaltar que Kraepelin e seus conceitos são de grande importância trazendo para a psiquiatria um modelo médico, alicerçado focando em observações clínicas para descrição de sintomas e evolução ao longo do tempo. Em um período pequeno suas ideias alcançaram grande aceitação, contribuindo para uma relativa unificação conceitual da psiquiatria européia que até hoje continua sendo usada como referência, pois foi ele ao contrário de vários pesquisadores que levou em consideração os fatores psicossociais da doença. (GOODWIN e JAMISON, 1990).

Posteriormente Kraepelin e seu discípulo Weigandt deram uma das mais importantes contribuições sobre o assunto de estados de humor, o conceito de “estados mistos maníacos depressivos”. No qual seriam estados de transição entre os pólos de depressão e mania, estados de humor entre os dois pólos em conjunto. Weigandt classificava os estados mistos não necessariamente nessa ordem entre: Mania; Mania furiosa; Mania improdutiva; Estupor maníaco; Mania com inibição motora; Depressão; Depressão agitada e Depressão com fuga de ideias. Usava para classificar os estados mistos com variantes como: Afeto; Atividade e Pensamento. Mas Weigandt estudou principalmente três formas de estados mistos, para ele os que tinham maior importância clínica: a depressão agitada, a mania improdutiva e o estupor maníaco. Segundo Koukopoulos e Koukopoulos(1999), Weigandt foi o primeiro a empregar o termo “depressão agitada”, dando-lhe precisa descrição clínica. (Del Porto & Del Porto, 2005).

Com o passar dos anos surgiram novos conceitos sobre os estados mistos, segundo Marneros (2001), depois de Kraepelin, a contribuição mais importante para o estudo dos estados mistos foi feita por Hagop Akiskal. De acordo com ele, os estados mistos emergem quando um comportamento afetivo se manifesta em um temperamento de polaridade oposta, por exemplo: quando uma pessoa depressiva tem um comportamento de hiperatividade. Akiskal caracteriza três estados mistos como: temperamento depressivo + episódio maníaco; temperamento ciclotímico + depressão maior; temperamento hipertímico + depressão maior.

De acordo com Kapczinski e Quevedo (2016) termo bipolar foi utilizado pela primeira vez em 1957, criado por Karl Leonhard onde o mesmo evidenciou a distinção entre as formas

monopolares e bipolares da doença. Karl Leonhard (1979) divide as psicoses fásicas em: monopolares (mania, melancolia, depressões, euforias) e bipolares (doença maníaco-depressiva e psicoses ciclóides). Del Porto & Del Porto, (2005) comentam que segundo Leonhard (1979), as formas bipolares seriam polimorfos, enquanto as monopolares seriam formas “puras”. As formas bipolares exibiram, quase sempre, mesclas de sintomas. Essa discussão sobre estados mistos e sobre doenças monopolares e bipolares foi evoluindo e persiste ainda no mundo contemporâneo, principalmente com a questão de diferenciação da depressão monopolar e fase depressiva bipolar (Del Porto & Del Porto, 2005).

Contudo, seguindo o que diz Kapczinski e Quevedo (2016) apenas em 1980 o nome transtorno bipolar foi adotado pelo DSM, em substituição ao termo maníaco-depressivo. O DSM, uma publicação da American Psychiatric Association, está atualmente em sua quinta edição. Trata-se de um manual com a classificação de todos os transtornos mentais e os respectivos critérios para diagnosticá-los de modo mais confiável. Ao longo do tempo o DSM foi se atualizando e por consequência novos conceitos e protocolos sobre o Transtorno Bipolar de Humor (que segundo Kupfer (2005), Savas, et al., (2003) e Weissman, et al., (1996) é uma doença caracterizada por mudanças repentinas e recorrentes de humor que atinge cerca de 1% da população mundial, sem cura estabelecida e sem causa específica de seu surgimento) também foram atualizados conforme novas edições, no entanto a sua grande maioria, se mantiveram estáveis, quando se referem às características clássicas e básicas desse transtorno.

2.1.2 Epidemiologia

Está evidenciado que o TB interfere na vida de pessoas que possuem essa doença de forma prejudicial, com o número de anos de prejuízos sociais, físicos e psicológicos superior a todas as formas de câncer e doenças neurológicas como o alzheimer e epilepsia (Belmaker, R. H. 2004 e Merikangas et al., 2011).

O TB atinge cerca de 2,4% da população ao redor no mundo, contabilizando aproximadamente 168 milhões de pessoas, de todas as raças, credos, sexos e condições socioeconômicas. Normalmente o TB está relacionado com episódios depressivos que se alternam entre mania, hipomania e estados mistos (García-Jiménez, J et al 2017 e Merikangas et al., 2011). É importante salientar que não há um consenso entre os dados epidemiológicos em diversos estudos populacionais. O motivo dessas discrepâncias se dá pelas diferenças entre os métodos de diagnóstico do transtorno (FL, Lopes, 2012). Alguns estudos tiveram como objetivo demonstrar a prevalência do TB em seus diferentes estados. Segundo Stovall, (2010);

Hisatugo et al., (2009) e Merikangas et al., (2011) a prevalência de TB I, varia entre 1 a 1,6 %, TB II, de 0,5 a 1,2%, sendo que também foi calculado a prevalência do Espectro Bipolar (EB), que se refere a todos os tipos de bipolaridades e seus estados, cujo o resultado variou de 2,4% a 2,6% na população de grande parte do mundo.

De acordo com Kapczinski e Quevedo (2016), pesquisas de incidência dos transtornos psiquiátricos são raras. Em uma das poucas pesquisas desse cunho com respondentes do National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), foi encontrada incidência de 1,97 e 0,65%, para TB tipo I e tipo II, respectivamente, em três anos de seguimento.

A incidência do TB varia com a idade do indivíduo, sendo que as maiores taxas ocorrem na juventude. Sendo assim, se o indivíduo iniciar a doença na fase unipolar depressiva além de ter um diagnóstico crônico e muito demorado, pelo fato de muitas vezes a fase maníaca ou hipomaníaca só aflorar depois de um longo período de tempo, também os sintomas de depressão bipolar podem ser confundidos com a depressão unipolar e novamente pode dificultar o seu diagnóstico e tratamento (Lima et al., 2005). Em um estudo de Merikangas et al., (2011) no qual foi realizada uma pesquisa de cunho multicêntrico, foi relatada a média de idade de TB em 60 mil pessoas. Os resultados evidenciaram que a doença se inicia em média aos 18 anos (BP I), 20 anos (BP II) e 22 anos (EB).

Quando se refere à prevalência de TB entre pessoas de variadas condições sociais, raciais ou locais de residência, não se viu nenhuma diferença estatística significativa (Lima et al., 2005; Tucci et al., 2001). Contudo, devido às pesquisas de Lima et al., (2005) e Merikangas et al., (2009), viu-se que há uma prevalência maior de TB em pessoas com maior nível de escolaridade e melhores condições de acesso ao serviço de saúde, fato que deve ocorrer por uma melhor e recorrente assistência médica, características que acentuam grande parte dos países desenvolvidos. No entanto, esse resultado não leva em conta o fato de os países subdesenvolvidos apresentarem uma população mais pobre sem acesso a serviços de saúde e muitas vezes os próprios serviços públicos de saúde se mostrarem ineficientes.

Também não se encontrou diferença de prevalência entre sexos masculino e feminino. (Lima et al., 2005; Stovall, 2010; Tucci et al., 2001). No entanto, foi evidenciado que os estados mistos têm uma maior prevalência em mulheres (Lima et al., 2005), resultado que normalmente pode ser explicado pelo fato de que as mulheres frequentam de forma mais rotineira as consultas médicas.

2.1.3 Etiologia

O transtorno bipolar (TB) é uma doença de cunho multifatorial, muitos estudos experimentais, pré e pós clínicos foram realizados para tentar descobrir quais são as causas específicas que originam a doença, com o objetivo de identificar proteínas, metabólitos, modificações pós-traducionais e genes que possam diferenciar pessoas bipolares de pessoas que não possuem a doença. No entanto, segundo Kapczinski e Quevedo (2016), todos esses estudos realizados durante o passar dos anos não foram capazes de identificar as reais causas do transtorno bipolar.

Conforme estabelecido na literatura específica, o TB pode ser causado por diversos fatores, dentre os quais pode-se destacar a predisposição genética e influências ambientais, incluindo eventos de vida estressantes, assim como também o consumo de drogas lícitas e ilícitas (Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F et al., 2003). Porém, as causas mais específicas sugeridas por pesquisas experimentais e clínicas dão indícios que os sintomas do TB ocorrem pela desregulação iônica, com aumento de sódio intracelular (Hough C et al., 1999 e Shaw DM et al., 1966), retenção do lítio intracelular (Szentistvany I, Janka Z, Szilard J. 1980) e diminuição da atividade da bomba de sódio (Looney SW, El-Mallakh RS. 1999). Essas possíveis causas do TB estão intimamente relacionadas com o que Kapczinski e Quevedo (2016) chamam de condições de fisiopatologia do TB. Essas condições são um conjunto de fatores que, de acordo com vários estudos, podem propiciar o surgimento do TB. Além da teoria da desregulação iônica, outros fatores podem estar associados à gênese do TB, como alterações associadas à resiliência celular (neurodegeneração e neuroplasticidade), aspectos genéticos (disfunção mitocondrial e estresse crônico), mecanismos associados a neurotransmissores (sistemas dopaminérgico e glutamatérgico), neurotrofinas (BDNF), estresse oxidativo (lipídeos, proteínas e DNA) e inflamação (citocinas).

2.1.4 Tratamentos

Ao longo dos anos surgiram diversos tipos de tratamentos para o combate e controle dos sintomas do TB, sendo que usualmente utiliza-se terapias farmacológicas, que podem ser utilizadas sozinhos (monoterapias) ou em conjunto (terapias combinadas). Além disso, os atuais tratamentos farmacológicos para o TB podem ser divididos em antimaníacos ou antidepressivos (Kapczinski e Quevedo 2016).

Antimaníacos

Lítio: Segundo Kapczinski e Quevedo (2016), o lítio foi o primeiro fármaco aprovado (1970) pela Food Drug Administration, dos Estados Unidos, para o tratamento do TB, sendo indicado há mais de 50 anos tanto para a fase aguda da doença quanto para a de manutenção. Esse fármaco tem eficácia em cerca de 50 a 70 % dos casos, com seu efeito terapêutico ligado à concentração plasmática. Segundo Sproule et al. (2002), concentrações plasmáticas altas (1,06 mmol/L) e médias (0,91 mmol/L) oferecem melhora dos sintomas maníacos se comparadas a concentrações baixas (0,43 mmol/L).

Além do Lítio, diversas outras classes de fármacos são utilizadas como estabilizadores de humor e no controle de sintomas maníacos. A seguir apresentaremos alguns desses fármacos.

Ácido Valpróico/Valproato: Utilizado como estabilizador de humor; pode ser utilizado sozinho ou em conjunto com outros medicamentos. O valproato é muito utilizado nos Estados Unidos para tratamento de mania aguda e nos casos de paciente que apresentam estados mistos (Kapczinski e Quevedo 2016).

Olanzapina: Medicamento antipsicótico muitas vezes utilizado em poli terapias (Yatham LN, et al., 2005 e Tohen M, et al., 2017).

Risperidona: Evidências apontam para efeitos positivos no tratamento do episódio de mania; em doses elevadas comporta-se como antipsicótico típico (Kapczinski e Quevedo 2016).

Quetiapina: É um fármaco antipsicótico para tratar sintomas maníacos do TB.

Aripiprazol: O papel do aripiprazol, um antipsicótico, está bem estabelecido no tratamento da mania aguda (Keck *et al.*, 2003). Acredita-se que sua eficácia anti maníaca se deva às suas propriedades agonistas dos auto receptores dopaminérgicos pré-sinápticos (Kapczinski e Quevedo 2016).

Asenapina: Medicamento antipsicótico para tratamento da mania e também muito utilizado em pacientes com esquizofrenia (Consoli A, et al., 2007; Ploske., & Deeks, 2016).

Ziprasidona: É um medicamento farmacológico utilizado como antipsicótico (Souza, 2005). Existem evidências de que a ziprasidona é eficaz no tratamento da mania aguda (Vieta E, et al., 2010).

Carbamazepina: É indicada como tratamento no início da doença e com um padrão alternativo de humor (Souza, 2005). Um estudo mostra que apenas 8% dos pacientes tratados com carbamazepina ficaram estáveis por três a quatro anos (Post *et al.*, 1990). O seu uso se torna menos utilizado pelo fato de causar efeitos adversos, principalmente gastrintestinais e autonômicos (Kapczinski e Quevedo 2016).

Haloperidol: Segundo a metanálise de Cipriani e colaboradores, o haloperidol se mostrou superior em eficácia em relação à lítio, ácido valpróico, quetiapina, aripiprazol,

ziprasidona, carbamazepina e asenapina. Entretanto, seu uso fica limitado por causa de seus efeitos extrapiramidais – distonia aguda e discinesia tardia (Kapczinski e Quevedo 2016).

Tratamentos inovadores de Mania: Durante os últimos anos novas pesquisas têm sido realizadas a respeito do tratamento de TB com medicamentos nunca antes estudados ou utilizados para tal fim. Podemos destacar a zotepina (Chan HY, et al., 2010), ácido fólico (Behzadi AH, et al., 2009), amissulprida (Kapczinski e Quevedo 2016), cariprazina (Durgam S, 2015) e a memantina (Keck PE Jr, 2009). Todos esses medicamentos tiveram resultados equivalentes ou até melhores que o lítio, Valproato e Haloperidol (Kapczinski e Quevedo 2016)

Antidepressivos

Lítio: Diversos estudos analisando a eficácia do lítio no tratamento da depressão bipolar foram realizados ainda nos anos de 1980 e 1990 (Kapczinski e Quevedo 2016). Segundo Yatham L, et al., (1997) estudos indicaram que as taxas de resposta com o tratamento para a fase depressiva podem variar de 64 a 100%.

Lamotrigina: A taxa de resposta foi de 40 a 50%, o dobro do grupo placebo (Kapczinski e Quevedo 2016).

Quetiapina: A resposta do fármaco no tratamento da depressão bipolar chega a 61% (contra 42% do placebo) (Suttajit S, et al., 2014). Segundo Kapczinski e Quevedo (2016) os principais efeitos adversos da medicação, que inclusive levaram ao abandono do tratamento nos estudos, foram sedação, perda de peso, boca seca, cefaléia, tontura, náuseas, constipação e sintomas extrapiramidais.

Divalproato: Duas metanálises (n=142) concluíram que o divalproato foi mais efetivo que o placebo para o tratamento da fase depressiva, mas a força dessa conclusão foi limitada pelo tamanho da amostra (Bond DJ, et al., 2010 e Smith LA, et al., 2010).

Carbamazepina: Segundo el-mallakh rs, et al., (2010) em ECR pequeno (n=44) demonstrou a eficácia da carbamazepina no tratamento de sintomas depressivos em pacientes bipolares.

Olanzapina: Segundo Tohen M, et al., (2012) e Kapczinski e Quevedo (2016) alguns estudos já demonstraram a eficácia da monoterapia com olanzapina no tratamento da depressão bipolar.

Tratamentos inovadores de depressão: De acordo com Kapczinski e Quevedo (2016), devido a eficácia insatisfatória dos tratamentos de depressão bipolar, novas terapias vêm sendo investigadas. Dentre elas podemos citar a N-acetilcisteína (NAC) (Berk M, et al., 2011), ômega-

3 (Stoll AL, et al., 1999), Memantina (Stevens J, et al.,2013). Todos apresentaram resultados positivos.

2.1.5 Modelos experimentais

Muitos dos modelos animais propostos focam na indução de comportamentos que mimetizam individualmente um episódio agudo de mania ou depressão. Esses modelos são de considerável valor, e muitos deles apresentam validade preditiva para identificar medicações com potencial anti maníaco ou antidepressivo (Kapczinski e Quevedo 2016).

De acordo com Kapczinski e Quevedo (2016), estudos descrevem que, para ser válido, um modelo animal em transtornos psiquiátricos deve demonstrar três características principais:

- Mimetizar os sintomas da doença determinada (validade de face);
- Reproduzir alguns aspectos fisiopatológicos da patologia (validade de construto);
- Os agentes terapêuticos usados no tratamento do determinado transtorno devem reverter os sintomas induzidos no modelo animal (validade preditiva).

Os modelos ambientais induzem comportamentos típicos por intermédio de intervenções e alterações do meio em que o animal vive, geralmente tentando reproduzir situações-gatilho em pacientes. Os modelos farmacológicos, por sua vez, induzem alterações fisiopatológicas e comportamentais por meio de alterações bioquímicas induzidas por substâncias. Já os modelos cirúrgicos baseiam-se na modificação morfológica ou retirada de uma determinada estrutura cerebral. Por último, os modelos genéticos são desenvolvidos por meio da alteração da expressão de genes relacionados ao transtorno (Kapczinski e Quevedo 2016).

Modelos ambientais de mania – Privação de sono

Segundo Gessa e colaboradores (1995), bases de observações clínicas apontam que situações de grande estresse, as quais podem incluir longos períodos de privação do sono como gatilho para o desenvolvimento do TB, bem como para a evocação de novos episódios maníacos em pacientes bipolares. Assim, o protocolo de privação do sono em ratos e camundongos é capaz de induzir comportamentos do tipo maníaco, como insônia, hiperatividade, irritabilidade, agressividade, hipersexualidade e estereotipia, comprovando a validade desse modelo.

Modelos farmacológicos de mania

- Modelo animal de mania induzida por anfetamina

O modelo animal de mania induzida por anfetamina é um dos mais clássicos e bem estabelecidos, e foi ele que iniciou os estudos com indução farmacológica dessa condição (Kapczinski e Quevedo 2016). Hoje o protocolo com anfetamina que tem mais aceitação é o de Frey e colaboradores (2006).

- Modelo animal de mania induzida por ouabaína

A ouabaína é uma substância exógena análoga a hormônios cardenólídeos, os quais são encontrados em baixas concentrações sanguíneas em seres humanos. A ouabaína pode ser extraída da planta *Strophantus gratus* ou sintetizada. A administração de ouabaína age inibindo a atividade da enzima Na^+, K^+ -ATPase e, conseqüentemente, alterando a homeostase desses íons. A diminuição da atividade dessa enzima pode ativar uma série de outras vias de sinalização intracelular, modificando funções celulares como hipertrofia, apoptose, mobilidade e metabolismo. Também podem fazer modificações bioquímicas que são encontradas em pacientes bipolares como: suprimir a plasticidade sináptica de longa e curta duração, diminuir os níveis de neurotrofinas (BDNF, NGF e GDNF), aumentar a liberação de dopamina e induzir estresse oxidativo, reforçando a validade de construto desse modelo. (Kapczinski e Quevedo 2016)

O protocolo da Ouabaína consiste em uma cirurgia estereotáxica, em que uma cânula é implantada, através do crânio, no ventrículo lateral. Estudos demonstram que imediatamente após a administração de ouabaína as cobaias já apresentam comportamento do tipo maníaco, que permanece até sete dias após uma única aplicação (Jornada LK, et al., 2010).

Valvassori e colaboradores validaram o supracitado modelo de mania induzido por ouabaína em um trabalho evidenciando os critérios necessários para considerar válido um modelo animal em transtorno psiquiátrico. Entre eles: mimetizar os sintomas do determinado transtorno (validade de face); reproduzir alguns aspectos fisiopatológicos do transtorno (validade de construção); os fármacos usados no tratamento do transtorno devem reverter os sintomas induzidos no modelo animal (validade preditiva) (VALVASSORI et al., 2019).

- Modelo animal de mania induzida por cetamina

Estudos mostram que a administração de cetamina é capaz de induzir hiperlocomoção, além de outras características comuns entre mania e esquizofrenia, como comportamento do tipo psicótico, déficit cognitivo e alterações no comportamento social (Kapczinski e Quevedo 2016).

Modelos genéticos de mania

- Gene DAT

O DAT é um transportador de dopamina, e mutações no seu gene reduzem a expressão celular desse transportador, que vem sendo relacionado com o TB em diversos estudos genéticos. Pacientes bipolares apresentam níveis reduzidos de DAT. Estudos pré-clínicos demonstram que camundongos que têm a expressão diminuída dessa proteína apresentam comportamentos do tipo maníacos, como aumento na atividade locomotora, alteração na inibição do pré-pulso e comportamento do tipo hedônico (Kapczinski e Quevedo 2016)

- Gene Na⁺,K⁺-ATPase α 3

De acordo com Kapczinski e Quevedo (2016) a enzima Na⁺ /K⁺ -ATPase é uma peça-chave na fisiopatologia do TB, uma vez que sua atividade está reduzida nestes pacientes e sua inibição farmacológica é considerada um bom modelo animal de mania. Camundongos da linhagem Myshkin apresentam uma mutação no gene que codifica a isoforma α 3 dessa enzima e apresentam uma série de comportamentos do tipo maníaco, incluindo alterações no ciclo circadiano e aumento da sensibilidade a d-anfetamina, sendo seu comportamento semelhante àquele induzido pela administração de ouabaína. (Kapczinski e Quevedo 2016).

- Genes do ciclo circadiano

Existe uma série de genes que codificam proteínas do ciclo circadiano aparentemente envolvida no TB, dois desses genes são mais vistos para que sua mutação possa levar a sintomas bipolares. O gene codificador de proteína de ligação D-box (DBP) e o gene CLOCK ambos com sua atividade reduzida causam sintomas maníacos como redução do sono, hiperatividade, aumento da sensibilidade à recompensa pelo uso de cocaína, bem como preferência por sacarose e aumento da atividade dopaminérgica (Kapczinski e Quevedo 2016).

- Gene GluR6

Segundo Kapczinski e Quevedo (2016) alterações no sistema glutamatérgico parecem estar envolvidas na fisiopatologia do TB. Foi demonstrado que camundongos knockout para GluR6, que não expressam o receptor de glutamato tipo 6, apresentaram comportamentos do tipo maníaco como hiperatividade, agressividade e redução da ansiedade (Shaltiel G. et al., 2008).

- Gene GSK-3

A proteína glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) é considerada o alvo de um modelo para mania de TB por ser alvo de estabilizadores de humor como o Lítio e o Valproato. A superexpressão de GSK-3 β em camundongos é capaz de induzir hiperatividade e prejudicar a memória de habituação, ambos considerados comportamentos do tipo maníaco (Kapczinski e Quevedo 2016). Posteriormente, foi demonstrado uma relação importante entre o comportamento maníaco induzido pela ouabaína e a via GSK-3 β . Onde o tratamento com Lítio ou VPA preveniu o comportamento maníaco e protegeu o cérebro contra alterações neuroquímicas (VALVASSORI et al., 2017). Os efeitos terapêuticos de Lítio já foram ligados com a mesma via de sinalização, uma vez que o fármaco inibiu a via da GSK-3 β através da ativação de mTOR. Além disso, a administração de AR-A014418 (um inibidor da GSK-3 β) proporcionou efeitos antimaníacos e protegeu o cérebro contra o estresse oxidativo de ratos com mania induzida por ouabaína (DAL-PONT et al., 2019).

2.3 Transtorno bipolar e estresse oxidativo

O envolvimento do estresse oxidativo no TB vem sendo investigado por diversos autores (Da Costa, et al., 2016; Vasconcelos-Moreno, et al., 2017; Rowland, et al., 2018), uma vez que diversas doenças psiquiátricas e neurológicas apresentam um importante componente oxidativo em sua gênese ou propagação, como depressão, esquizofrenia, parkinson, alzheimer, huntington, Esclerose Lateral Amiotrófica e epilepsia (Lindqvist, et al., 2017; Sawa, et al., 2016; Hauser, et al., 2013; Tönnies, et al., 2017; Kumar, et al., 2016; D'Amico, et al 2013; Pearson-Smith, et al., 2017).

Segundo Magalhães et al.,(2012) o estresse oxidativo é resultado de um desequilíbrio entre moléculas pró e antioxidantes, comumente associado a danos celulares. Portanto, o estresse oxidativo ocorre quando os níveis de espécies reativas de oxigênio excedem os mecanismos de defesa antioxidante (Dal-Pont, et al., 2018).

Vários estudos apontaram o estresse oxidativo como mediador na fisiopatologia da TB (Da Costa, et al., 2016). Estudos também mostram níveis aumentados de marcadores periféricos de estresse oxidativo em indivíduos com TB, incluindo substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), marcadores de danos ao DNA / RNA e óxido nítrico (NO) (Da Costa, et al., 2016). Fatores genéticos e não genéticos têm sido propostos para medir o aumento dos níveis celulares de ERO além da capacidade de defesa antioxidante em pacientes com TB (Pandya, et al., 2013). O aumento da ROS desencadeia dano celular oxidativo a lipídios, proteínas e DNA, levando a crescimento e diferenciação neuronal anormal (Pandya, et al., 2013).

Todos esses fatores podem levar a um aumento de toxicidade de que se acumula durante o curso da doença, apoptose precoce e redução da densidade neuronal e glial, que estão alinhadas com as alterações neuroanatômicas e a deterioração cognitiva observadas no decorso do BD (Da Costa, et al., 2016; Gigante, et al., 2011; Fries, et al., 2014).

2.4 Transtorno bipolar e suas vias

2.4.1 Na^+,K^+ -ATPase

A Adenosina trifosfatase de sódio e potássio (Na^+,K^+ -ATPase ou bomba de Na^+) é uma enzima onipresente que mantém o potencial de membrana de células excitáveis e o restabelece após cada despolarização (Skou, J. C. 1998). A enzima hidrolisa o ATP na presença de Mg^{2+} e usa a energia livre para conduzir o potássio para dentro da célula e sódio fora da célula, em uma estequiometria de 3 Na^+ , 2 K^+ e 1 ATP, contra seus gradientes eletroquímicos (Traub, N., & Lichtstein, D. 2000).

O TB tem sido consistentemente associado a anormalidades na atividade da Na^+,K^+ -ATPase em eritrócitos (Looney SW, El-Mallakh, 1997). Um dos eventos biológicos mais frequentes da mania é a desregulação iônica. Foi relatado que estados maníacos agudos apresentam aumento intracelular de cálcio, sódio e diminuição da atividade da bomba de sódio (El-Mallakh, et al., 2003). Além disso, pacientes com TB apresentam níveis endógenos aumentados de compostos digitálicos (DLCs), envolvidos na regulação da atividade de Na^+,K^+ -ATPase; cabe lembrar que a OUA é um composto digitálico capaz de inibir Na^+,K^+ -ATPase (Dal-Pont, et al., 2018). Esses achados são todos compatíveis com o modelo fisiopatológico no

qual ocorre uma redução na atividade cerebral da bomba de sódio (El-Mallakh RS, Wyatt RJ, 1995).

2.4.2 Glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3)

Tem sido demonstrado mudanças na sinalização da glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3) no modelo animal de mania induzido por OUA, sugerindo um envolvimento desta enzima com alterações na atividade da Na⁺,K⁺-ATPase (Dal-Pont et al., 2018). GSK-3 é uma serina/treonina quinase, constantemente ativa na célula e quando fosforilada por outras enzimas, como a Akt, tem sua atividade inibida. Outras pesquisas mostraram que pacientes com TB em mania apresentam aumento de níveis de GSK-3β quando comparados a controles saudáveis, sugerindo que a inibição de GSK-3β pode ser um alvo terapêutico para TB (Dal-Pont, G. C, et al., 2018).

Outro fator que coloca a GSK-3 como um possível alvo para os tratamentos de TB foi a descoberta que o lítio age sobre a GSK-3 de forma inibitória, sendo o lítio um clássico estabilizador de humor usado no tratamento do transtorno bipolar tanto na fase maníaca quanto na depressiva (Beurel, E, et al., 2015).

2.4.3 Exercício, Transtorno bipolar e a via IGF-1/PI3K/Akt/mTOR

Segundo Moylan, et al. (2013) e Ten Have, et al. (2011), o exercício físico serve como tratamento para diversos transtornos mentais, inclusive TB. Kauer-Sant'anna, (2010) comenta que pessoas com TB têm maiores níveis de estresse oxidativo comparado a pessoas que não apresentam o transtorno, sendo que um dos possíveis mecanismos para tal fato é a desregulação das enzimas antioxidantes (Ceylan, et al., 2018). De acordo com Radak et al. (2008), o processo de adaptação induzido pelo exercício envolve ativação do sistema antioxidante e dos sistemas de reparação/eliminação de danos oxidativos, estando comprovado que o exercício físico reduz a incidência de doenças associadas ao estresse oxidativo.

Do ponto de vista inflamatório, estudos prévios relataram que os níveis das citocinas pró-inflamatórias, TNF-α, interleucina IL-6 e IL-8, são elevados e os níveis da citocina anti-inflamatória IL-4, são mais baixas do que no grupo controle em indivíduos com TB, tanto nas fases maníaca e depressiva do TB (Kim et al. 2007; O'Brien et al. 2006). Quando realizamos exercício físico, as fibras musculares produzem IL-6 rapidamente após a contração, sugerindo que a produção de IL-6 pelo exercício tem função antiinflamatória (Wilund, 2007). Assim, o efeito do aumento da produção de IL-6 devido a contração muscular é a redução da inflamação.

Quando a inflamação é reduzida, há menos comprometimento da sinalização no cérebro e na periferia pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e pelo fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), ambos fatores de crescimento que induzem a neurogênese hipocampal (Cotman, et al. 2007) O BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) é um dos fatores neurotróficos mais pesquisados no TB, visto que desempenha um papel fundamental na neuroproteção e plasticidade neural. Segundo Magalhães e colaboradores (2012), uma diminuição nos níveis circulantes de neurotrofina é prejudicial para o sistema nervoso.

O exercício tem grande potencial de atuar como neuroprotetor no TB, uma vez que estudos em populações em envelhecimento demonstraram que a participação em programas de exercícios melhora funções cognitivas, incluindo aprendizado, memória e função executiva, bem como auxilia no combate a doenças relacionadas ao declínio mental e atrofia cerebral (Colcombe and Kramer, 2003). Estudos com modelos animais demonstram que o exercício induz aumento de BDNF em todas as regiões do cérebro, mas principalmente no hipocampo (Cotman and Berchtold, 2002). Os níveis de BDNF têm um aumento significativo quando o exercício físico é realizado por longos períodos e são capazes de se manter elevados por várias semanas após o exercício em modelos animais e humanos (Berchtold et al. 2005).

O IGF1 é um hormônio que é secretado pelo fígado, pelo estímulo do GH (Hormônio do crescimento, mas também pode ser liberados pelo estímulo de exercícios tanto aeróbicos quanto anaeróbicos (Zebrowska A, et al., 2009; Zebrowska A, et al., 2013). O IGF1 também tem como um de seus segmentos e alvos a fosforilação da enzima PI3K (Weeks, K. L, et al., 2017). Assim ele se torna o precursor de uma via que tem diversas funções dentro do nosso organismo como a via PI3K/Akt/mTOR, como respostas metabólicas e regula a sobrevivência celular, crescimento, diferenciação e outras funções homeostáticas (Carnero A et al., 2008)

As PI3Ks são quinases lipídicas que estão envolvidas em uma ampla gama de processos celulares, incluindo metabolismo, progressão do ciclo celular, sobrevivência celular, síntese de proteínas, polaridade e motilidade e tráfego de vesículas, sendo umas das jusantes para que a via continue, fosforilando o AKT (Engelman JA, et al., 2006)

A Akt/PKB a serina/treonina proteína quinase B, é uma sinalização a jusante da PI3-quinase que é altamente expressa no cérebro e tem um papel importante na sobrevivência celular por diminuir a atividade da GSK3 (glicogênio sintase quinase-3), por sua vez pode favorecer a condição que induz a hiperfosforilação e a morte celular neuronal e assim possivelmente reduzir a atividade em pacientes de TB. (Weeks, K. L, et al ., 2017)

A mTOR é uma proteína serina/treonina e faz parte do complexo de aminoácidos da família do PI3K. A Mtor se associa com diversas proteínas para formar dois complexos diferentes mTORC1 e mTORC2. (Bockaert, Joël, et al., 2015). A mTORC1 é um sensor de nutrientes como glicose, aminoácidos, energia (oxigênio e ATP), fatores de crescimento e alguns neurotransmissores que controlam muitas funções básicas, incluindo síntese de proteínas, metabolismo de energia, metabolismo de lipídios, autofagia e biogênese de lisossomos. mTORC2 é insensível a nutrientes, mas sensível a fatores de crescimento que controlar a sobrevivência celular, apoptose, proliferação celular e forma.

O exercício físico é capaz de iniciar a via de sinalização semelhante à insulina IGF-1/PI3K/Akt/mTOR, que por sua vez desencadeia funções muito importantes, principalmente quando focamos no final da sua via, onde ocorre a fosforilação da Mtor. (BODINE, SUE C. et al., 2006). Essa ocasião faz com que a mTOR seja um possível mediador dos efeitos benéficos do exercício físico nos parâmetros cognitivos e antidepressivos (Lloyd, Brian A, et al., 2017).

A mTOR tem sua sinalização sensível a sinais de glicose e aminoácidos, componentes em níveis aumentados no cérebro durante o exercício físico. (Lloyd, Brian A, et al., 2017; (Oshiro, N, et al., 2014). Por outro lado a mTOR pode também ser sinalizada por fatores como glutamato e (TNF α). (Zhou, J.X., et al 2015).

E também pelo fator neurotrófico de crescimento derivado do cérebro(BDNF) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) (Ying, Z., et al., 2008; Vary, T.C, et al., 2005). Fatores que podem ser vistos em aumento na atividade física trazendo benefícios cognitivos e de plasticidade sináptica. Mostrando assim que a mTOR sinalização de BDNF pelo exercício , por exemplo, pode levar à fosforilação de mTOR através da cascata intracelular PI3K/AKT. (Lloyd, Brian A, et al., 2017).

E como essa via sinalizada pelo exercício pode ter principalmente funções benéficas de neuroplasticidade e de diminuição da atividade da Glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), enzima que está em níveis elevados em pacientes de TB.

2.4.5 P70S6

A proteína quinase ribossomal S6 quinase p70 S6 tem como sua jusante a função de modulação da progressão do ciclo celular, tamanho celular e sobrevivência celular, além disso quando ativada pode realizar o papel de regulação positiva da biossíntese ribossômica e aumento dos níveis de tradução da célula (An, W.-L, et al., 2003).

A ativação ribossomal S6 quinase pode ser alcançada por fosforilação por vias de proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e fosfoinositol 3 quinase (PI3K), mesma via que também ativa a mTOR e inibe a GSK3 Mukhopadhyay (NK. et al., 1992, Jeno P, et al., 1988). A p70 S6 também pode ser ativada através do exercício físico com propósito de síntese de novas proteínas, já que foi visto que a via semelhante à insulina IGF-1 pode desencadear e iniciar a via PI3K-AKT-Mtor (BODINE, SUE C. et al., 2006, Lin, T A, et al., 1996).

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Os materiais e métodos, resultados e discussão dos dados dessa dissertação serão apresentados em formato de artigo científico redigido em inglês.

3.1 Materials and Methods

3.1.1 Animals and Reagents

Adult male Wistar rats approximately two months old (250-300 g; n=24) were purchased from the Biopampa of Federal University of Pampa (UNIPAMPA). Rats were maintained in the Animal Bioterium of the Federal University of Pampa (UNIPAMPA) in appropriate cages (3 rats per cage) in a controlled environment (12:12 h light-dark cycle, 24±1 °C, 55% relative humidity), with free access to water and food during all the experimental procedures. Animal utilization protocols followed the Official Government Ethics guidelines and were approved by the University Ethics Committee of Federal University of Pampa (#002/2021). All reagents were purchased from Sigma (St. Louis, MO, USA) or from local suppliers.

		Experiment days									
Groups		1-5	8-13	16-21	24-29	31-36	39-44	47-51	52	54	55
1											
2											
3		0%*	25%*	35%*	45%*	60%*	75%*	90%*			
4		0%*	25%*	35%*	45%*	60%*	75%*	90%*			

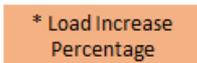
Subtitle:	 Exercise Protocol	 Stereotactic Surgery	 Administration I.C.V. Ouabain or aCSF	 Open Field
	 * Load Increase Percentage			

Figure 1. Experimental Design. Timeline.

3.1.2 Strength training and Experimental Design

To perform strength training, a vertical ladder protocol was used, totaling 51 days of 7 weeks of exercise, with 5 days of exercise per week (the weekend being the rest period of the rats) with the progressive load that will be housed. in the rats' tail, in the first week, 0% of the body weight was used as the adaptation week, in the second week it started with 25%, increasing the body overload by 10% until the 4th week and in the last three weeks, there was an increase of 15 % per week, totaling 90% overweight (Hornberger Jr, et al., 2004; Casillas, et al.,2012). In the present study, the animals received a single intracerebroventricular (i.c.v) injection of 5 μ L of artificial cerebrospinal fluid (aCSF) or ouabain 10^{-3} M dissolved in aCSF on the fourth day after surgery (VALVASSORI et al., 2019). The animals were divided into four experimental groups (n = 6 per group): 1) aCSF 2) Ouabain 3) Exercise 4) Exercise + Ouabain. To determine the work effort performed using a Progressive Maximum Workload Test of the sedentary and trained groups, the rats underwent a load progression of 0%, 25%, 50%, 75% and 100%. Each rat performed 5 sets of 5 climbs on the vertical ladder with a 1-minute rest in each load progression between sets.

3.1.3 Stereotaxic surgery and Ouabain Injection

Animals were anesthetized with intraperitoneal (i.p) of a cocktail containing ketamine, acepromazine and xylazine (60 mg/kg, 10 mg/kg, and 2 mg/kg of body weight, respectively). In a stereotaxic apparatus, the skin covering the rat skull was removed, and a 9 mm-gage guide cannula was put on the skull according to the following coordinates: 0.9 mm posterior to bregma; 1.5 mm right from the midline; and 1.0 mm above left lateral ventricle (PAXINOS; WATSON, 2013). A 2 mm orifice was made in the cranial bone, a cannula was implanted 2.6 mm ventrally to the posterior surface of the skull and fixed with dental acrylic cement. After recovery (4 days), animals received single intracerebroventricular (i.c.v) injection of ouabain dissolved in artificial cerebrospinal fluid (aCSF) or aCSF 5 μ L itself. A 30-gauge cannula was put into the guide cannula and connected to a micro syringe through a polyethylene tube. The tip of the infusion cannula protruded 1.0 mm beyond the guide cannula to reach the right lateral ventricle. Each infusion lasted 30 s, aiming to avoid the efflux of the solution (EL-MALLAKH et al., 2003; RIEGEL et al., 2009).

3.1.4 Behavioral analysis

On the 4th day of experiments, animal behavior was evaluated by Open Field (OF) (BROADHURST, 1960). In this procedure, the rats were placed on a wood floor (50 cm × 50 cm) surrounded by four 50 cm wood walls. The floor comprised nine equal squares separated by white lines. Each animal was gently put on the left rear square to explore the arena for 10 min. The locomotor and exploratory activities were assessed as numbers of crossing and rearing, respectively.

3.1.5 Sample processing

Thirty minutes after the behavioral test the animals were euthanized by decapitation and the hippocampus was collected by rapidly opening the skull at the sagittal suture and removing the parietal bones. The brain was gently irrigated with cold artificial cerebrospinal fluid (aCSF) and immediately removed from the skull into a Petri dish, with ice underneath, cold aCSF and filter paper inside to facilitate tissue adhesion and removal of the hippocampi. The hippocampus and cortex were collected and immediately frozen in liquid nitrogen and kept in a freezer at -80 °C until use. The flexor digitorum longus, latissimus dorsi and quadriceps femoris muscles were also collected and weighed. In addition, visceral fat was removed and weighed.

3.1.6 Western blotting

Western blot analysis was performed according to Funck et al. (FUNCK et al., 2014) with some modifications. Samples of total cortex were lysed on ice in RIPA (radio-immunoprecipitation assay) and centrifuged for 20 min at 12.700 × rpm and 4 °C. The protein concentration of each sample was determined by the bicinchoninic acid protein assay (Thermo Fisher Scientific). All samples were adjusted to contain the protein concentration of 2 µg/µL. Thus, a 30 µL amount of sample was used, containing 60 µg of protein were then subjected to an 7% and 10% SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, and transferred to a nitrocellulose membrane using Trans-Blot® Turbo™ Transfer System and equal protein loading was confirmed by Ponceau S solution (Sigma Aldrich - P7170). After specific blocking, the blots were incubated overnight at 4 °C with mouse antibody Na⁺,K⁺-ATPase (Sc-48345; Santa Cruz Biotechnology®), AKT (Sc-81434; Santa Cruz Biotechnology®), mTOR (Sc-517464; Santa Cruz Biotechnology®), rabbit antibody p-Na⁺,K⁺-ATPase (Ser23; SAB4504275; Sigma-Aldrich), GSK-3β (G7914; Sigma-Aldrich), p-AKT (ser-473; Sc-33437; Santa Cruz

Biotechnology®). After primary antibody incubation, membranes were washed with TBS-T (TBS plus 0.1% Tween 20) two times at room temperature for 10 min and incubated with anti-mouse (Sc-2005; Santa Cruz Biotechnology®) or anti-rabbit (A6154; Sigma Aldrich) for 2 h at room temperature. Bands were visualized by enhanced chemiluminescence using ECL Western Blotting Substrate (Pierce ECL, BioRad) and the signals were captured with ChemiDoc XRS + (BioRad). Then the bands were quantified by using Image Lab software (Bio-Rad) and normalized using the Ponceau S red total protein stain (ROMERO-CALVO et al., 2010). Values are expressed as a percentage of the control.

3.1.7 Protein determination

The Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, USA) was used to measure protein concentration.

3.1.8 Statistical analysis

Data were expressed as the mean \pm S.E.M. Data analysis was performed using two-way analyses of variance (ANOVA), followed by Tukey post-hoc test. $p < 0.05$ was considered significant.

3.2 Results

3.2.1 Body weight, visceral fat, muscle development and Progressive Maximum Workload Test

Effect of 7 weeks of vertical stair climbing training on body weight, visceral fat, muscle (*flexor digitorum longus*, *latissimus dorsi* and *quadriceps femoris*) and on the work effort test.

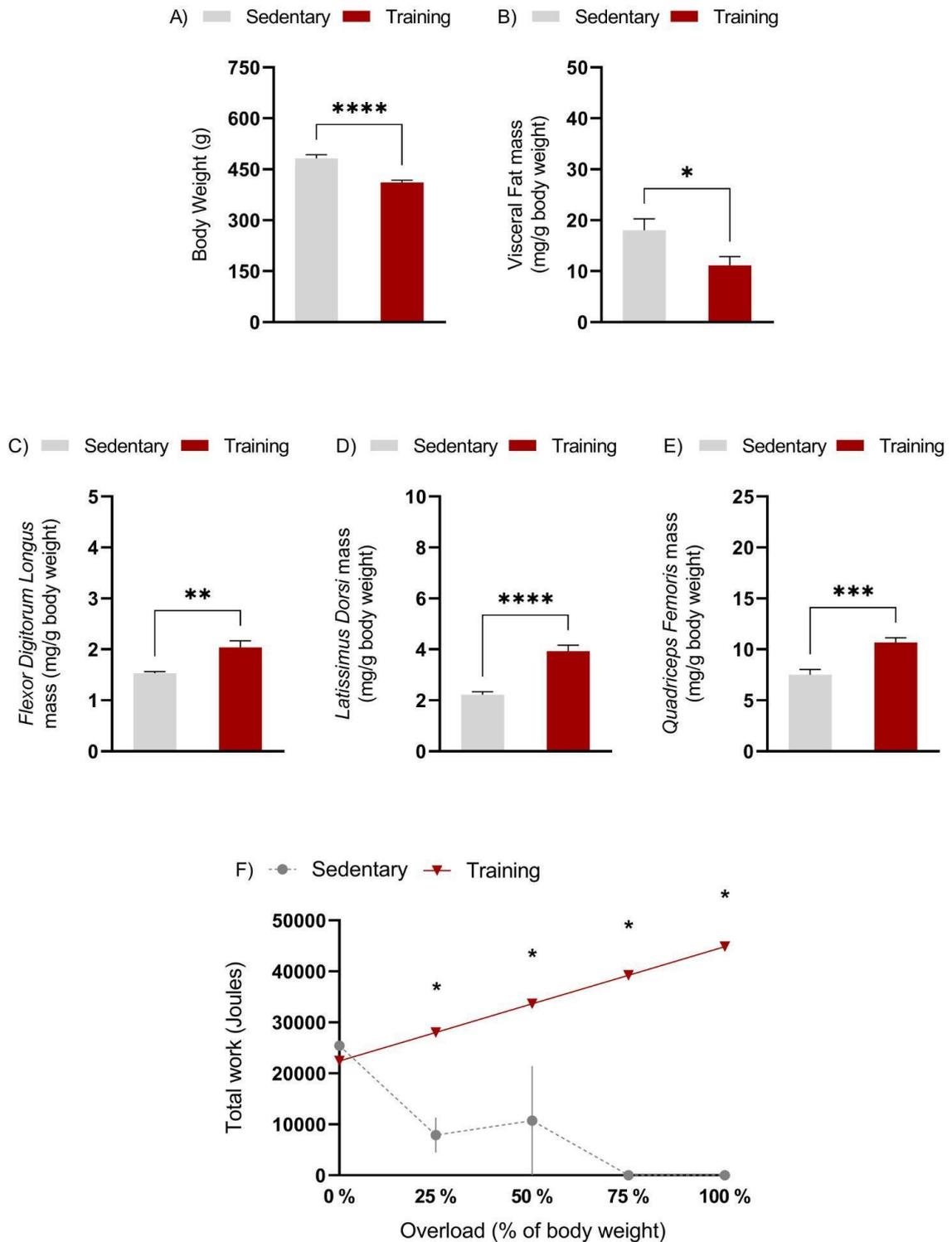


Figure 2. Effect of 7 weeks of Strength training (vertical stair climbing) on Body weight (A), Visceral fat mass (B), *Flexor Digitorum Longus* mass (C), *Latissimus Dorsi* mass (D), *Quadriceps Femoris* mass (E) and Progressive Maximum Workload Test (F). Data are mean + SEM for n = 6 in each group. Statistical analysis was performed using two-way ANOVA, followed by Tukey post-hoc test. * indicated a significant difference of $p < 0,05$, ** indicated a significant difference of $p < 0,01$, *** indicated a significant difference of $p < 0,001$, and **** indicated a significant difference of $p < 0,0001$.

body weight was higher in sedentary groups, as well as visceral fat had a positive difference in rats that did not undergo training (sedentary). The muscle mass of trained rats increased in volume in all analyzed muscles Greater work effort was observed in trained rats compared to sedentary rats.

3.2.2 Behavioral Analysis (Open Field)

Figure 2 shows the effect of ouabain injection (10^{-3} M) and seven week vertical ladder training on exploratory activity of rats in Open Field (10 min). Statistical analysis showed that administration of ouabain decreased the Number of Crossings [$F(1, 20) = 3.72$; $p < 0.01$] compared to the control group (Figure 2A). Also that vertical ladder training increased the Number of Crossings [$F(1, 20) = 15.78$; $p < 0.001$] reverted the results of the ouabain group. Figure 2B shows ouabain injection decreased Number of Rearing [$F(1, 20) = 0.84$; $p < 0.05$], and vertical ladder training also reversed this effect [$F(1, 20) = 10.63$; $p < 0.001$].

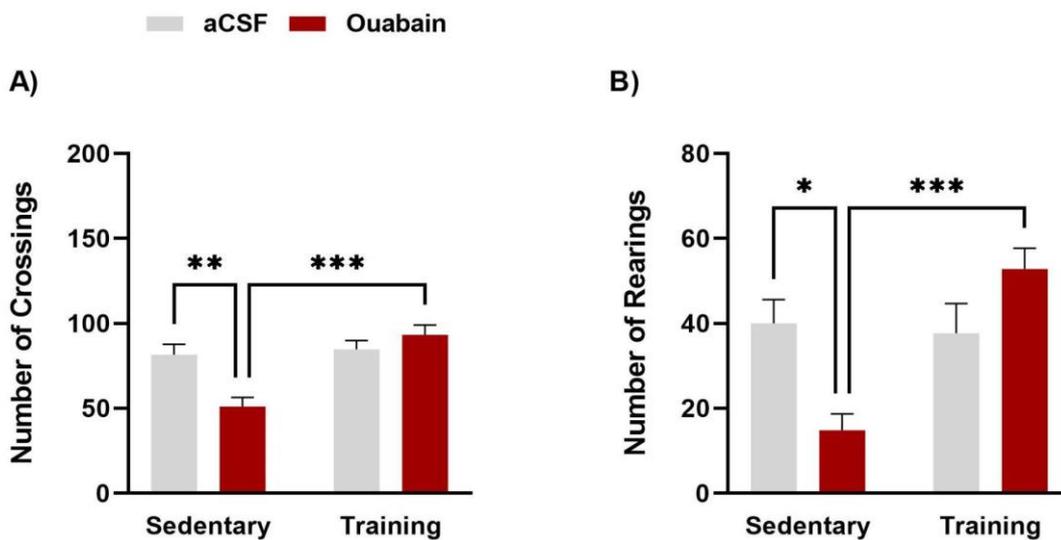


Figure 2. Effect of ouabain injection (10^{-3} M, i.c.v) and seven week vertical ladder training Behavioral Analysis of rat in Open Field (10 min). The evaluated parameters were Number of Crossing (A) and Number of Rearing (B). Data are expressed in mean \pm SEM. Statistical analysis was performed using two-way ANOVA, followed by Tukey post-hoc test. * indicates $p < 0.05$, ** indicates $p < 0.01$, and *** indicates $p < 0.001$.

3.2.3 Immunoreactivity (Western Blotting)

Figure 3 shows the effect of ouabain injection (10^{-3} M) and seven week vertical ladder training on Immunoreactivity of mTOR, GSK-3 β , p-Ser²³ Na⁺,K⁺-ATPase, Na⁺,K⁺-ATPase, p-Ser²³ Na⁺,K⁺-ATPase / Na⁺,K⁺-ATPase, p-Ser⁴⁷³ AKT, AKT, p-Ser⁴⁷³ AKT / AKT, in rat hippocampal homogenates. Statistical analysis showed that seven week vertical ladder training

increased in Na⁺,K⁺-ATPase immunoreactivity compared to sedentary groups [F(1, 20) = 33.23; $p < 0.01$] (Figure 3A). Figure 3B shows that there was no statistical difference between the groups. Figure 3C shows ladder training increase ratio of p-Ser²³ Na⁺, K⁺-ATPase / Na⁺, K⁺-ATPase [F(1, 20) = 28.89; $p < 0.05$] compared to sedentary groups. Figure 3D shows that there was no statistical difference between the groups. Figure 3E shows seven week vertical ladder training prevented the reduction caused by ouabain in AKT immunoreactivity [F(1, 20) = 19.10; $p < 0.01$]. Figure 3F shows ouabain injection reduced the immunoreactivity of p-Ser⁴⁷³ AKT compared to the control group [F(1, 20) = 30.82; $p < 0.01$]. However, the vertical ladder training increased the ratio of p-Ser⁴⁷³ AKT / AKT [F(1, 20) = 14.31; $p < 0,05$] compared to the control group (Figure 3G). Figure 3H shows interaction effects when seven week vertical ladder training together with ouabain injection increased mTOR immunoreactivity [F(1, 20) = 8.01; p

< 0,01] compared to ouabain only group. Also the only training group increased mTOR immunoreactivity [F(1, 20) = 36.52; $p < 0.01$], compared to the control group (Figure 3H).

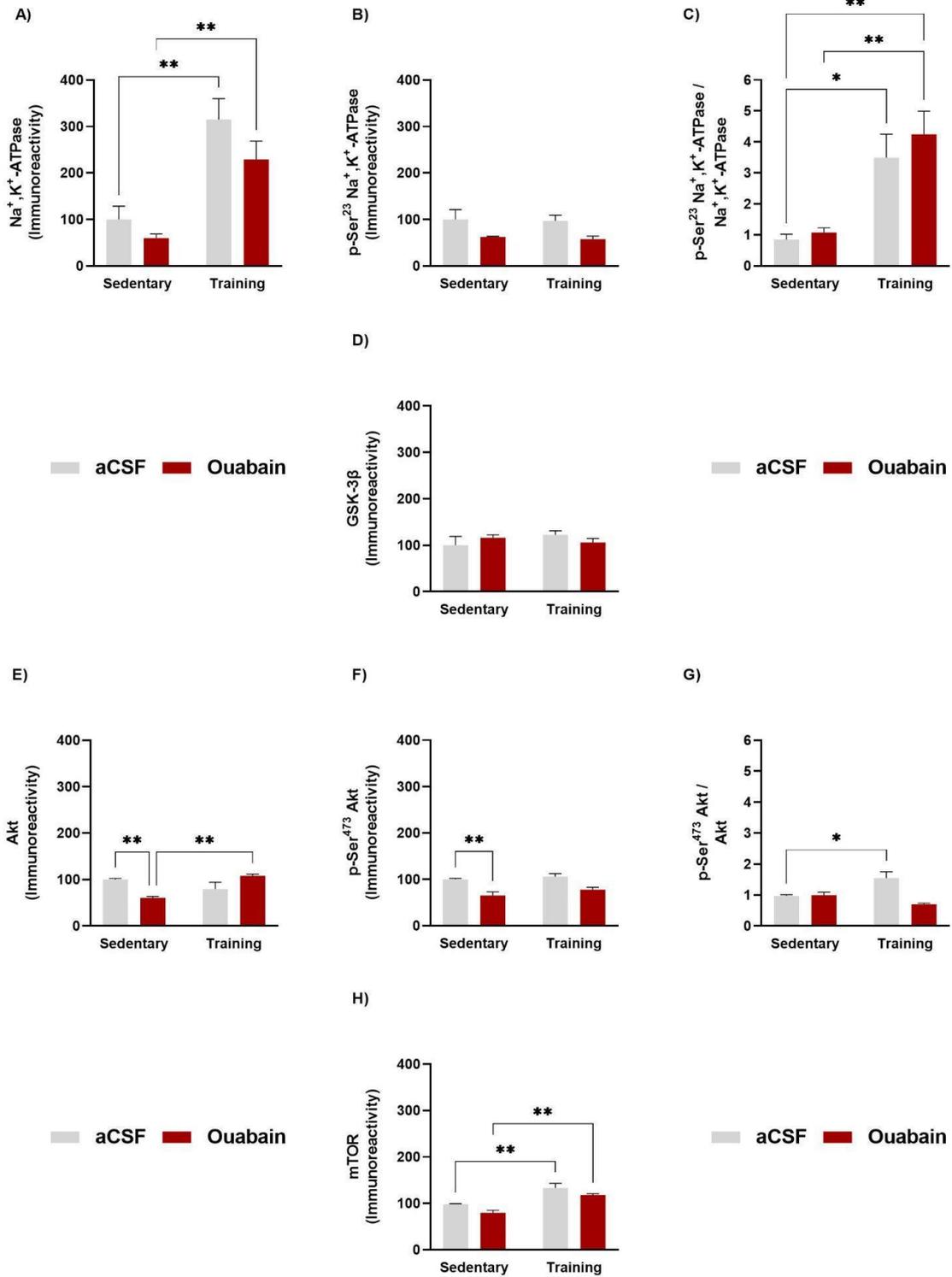


Figure 3. Effect of ouabain injection (10^{-3} M, i.c.v) and seven week vertical ladder training on Immunoreactivity of Na^+, K^+ -ATPase (A), p-Ser²³ Na^+, K^+ -ATPase (B), p-Ser²³ Na^+, K^+ -ATPase / Na^+, K^+ -ATPase (C), GSK-3 β (D), Akt (E), p-Ser⁴⁷³ Akt (F), p-Ser⁴⁷³ Akt / Akt (G), and mTOR (H) in rat hippocampal homogenates. Data are expressed in mean \pm SEM. Statistical analysis was performed using two-way ANOVA, followed by Tukey post-hoc test. * indicates $p < 0.05$, and ** indicates $p < 0.01$.

3.3 Discussion

In the present study we showed the intracerebroventricular administration of ouabain did not induce hyperlocomotion in the test open field, both crossing and rearing. His results contradict our expectations which were of a state of mania as can be seen in VALVASSORI et al., 2019. This could be due to the fact that the administration of ouabain did not reach the expected place (left/right ventricle), where the administration of ouabain, the concentration may have decreased due to some factors and methodological possibilities, such as: poor orientation of the cannula, the cannula may have been implanted and then changed places due to the action of the rats and lack of anchorage. Another possibility of reducing the administration of ouabain may have to do with the obstruction of the cannula, so the liquid would not have reached enough.

With all, we can see that this volume of ouabain, instead of causing manic symptoms, could have caused hypomanic and even depressive symptoms in rats. According to Kim, S, et. al., (2008), who made an ouabain administration curve with different volumes, the 10^{-5} administration volume group had a marked decrease in activity compared to the control. Based on this work, we can justify the results of our study where the decrease in the behavioral activity of the rats can be justified by the fact that the administration of ouabain through the cerebroventricular injection has its volume decreased and thus causing the symptoms of hypomania and depression.

Our results also showed that seven week vertical ladder training increased the numbers of crossings e rearings to ouabain+exercise compared to ouabain only group. This means that anaerobic exercise was able to reverse the symptoms of depression caused by the lower concentration of administered ouabain. Results that we can see in different researches about exercise and bipolar and unipolar depression (Zhao J-L.,2020). Luttenberger et al (2015), showed that a daily climbing exercise (bouldering) can decrease symptoms of depression by improving behavior and emotional learning. Oertel-Knochel et al. (2014) performed a 45 min

aerobic training, 3 times a week for 4 weeks and found a significant improvement in depressive behavior.

The practice of physical exercise initiates an insulin-like signaling pathway called IGF-1/PI3K/Akt/mTOR, this pathway can play very important roles, especially when we focus on the end of its pathway, where Mtor phosphorylation occurs. (BODINE, SUE C. et al., 2006). This occasion makes Mtor a possible mediator of the beneficial effects of physical exercise on cognitive and antidepressant parameters (Lloyd, Brian A, et al., 2017). In our work, we can observe that physical exercise for seven weeks on vertical stairs increased the mTOR content in the hippocampus of rats, in line with the literature cited above, and possibly collaborated as a beneficial mediator of cognitive parameters providing the antidepressant effect that we found.

Studies show that symptoms of the manic phase of bipolar disorder are linked to GSK-3 β phosphorylation and that it is at elevated levels when the manic phase of the disorder occurs (Dal-Pont et al., 2018). Other studies have shown that Lithium, a drug already well described as a mood stabilizer used in patients with bipolar disorder, has a GSK-3 β inhibitory function, giving more evidence that it has a wide interaction with the disorder (Beurel, E, et al., 2015). In our study we did not find any significant difference in GSK-3 β content. This fact can be explained by the fact that we were not able to mimic the manic state of the disorder as described above.

Studies show that the symptoms of the manic phase of bipolar disorder are linked to GSK-3 β phosphorylation and that it is at elevated levels when the manic phase of the disorder occurs (Dal-Pont et al., 2018). Other studies have shown that lithium, a drug already well described as a mood stabilizer used in patients with bipolar disorder, has a GSK-3 β inhibitory function, providing further evidence that it has a broad interaction with the disorder (Beurel, E, et al., 2015). In our study, we did not find any significant difference in GSK-3 β content. This fact can be explained by the fact that we were not able to mimic the manic state of the disorder described above.

Na⁺,K⁺-ATPase plays a fundamental role in the treatment of the manic phase of bipolar disorder, since symptomatic patients present ionic dysregulation caused by the decrease in Na⁺,K⁺-ATPase activity (JOHNSTON et al., 1980). Our results showed that there was no significant decrease in Na⁺,K⁺-ATPase activity in the ouabain group, contrary to what was predicted in our protocol and in other studies (El-Mallakh, et al., 2003). This decrease in Na⁺, K⁺-ATPase activity is crucial, as it corroborates the theory of the pathophysiology of the manic phase of bipolar disorder (EL-MALLAKH; WYATT, 1995; LOONEY; EI-MALLAKH, 1997).

On the other hand, in our work there was an increase in the immunoreactivity, proving that physical exercise can increase the activity of the Na⁺, K⁺-ATPase enzyme, which would be of great importance for reducing symptoms if there was an environment of bipolar mania and thus potentiating the neuroprotective effects of exercise, as already described by Lima, F, et al. (2009).

Physical exercise has the function of signaling the activation of the IGF-1/PI3K/Akt/mTOR pathway. Akt (PKB) is a protein that is part of this insulin-like pathway (BODINE, SUE C. et al., 2006). In our results we saw that the physical exercise of seven weeks of training on the vertical ladder were able to increase the immunoreactivity of Akt. Results that may be beneficial for the treatment of bipolar disorder, since Akt, after being phosphorylated, has the function of phosphorylating GSK-3 β , resulting in its inhibition (Weeks, K. L, et al., 2017).

GSK-3 β is the main target of our study, where it would be the main downstream of the symptoms of the manic phase of bipolar disorder, where its activity is positively altered in patients with the disorder; showing no significant difference as previously described. This can be justified, as there was no success in mimicking the symptoms of bipolar disorder, everything indicates that if there were success in mimicking the manic phase of bipolar disorder through the administration of ouabain by the ICV, the results would be of great value for the expected context where the trained subject would normalize the activities of Na⁺, K⁺-ATPase and GSK-3 β , reducing and combating the symptoms of the manic phase of bipolar disorder. However, we would have to do new research on the subject and try a new protocol to be really sure about it.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo de mania induzido por ouabaína em ratos, não apresentou os efeitos comportamentais e neuroquímicos semelhantes aos que são identificados em pacientes na fase maníaca do Transtorno Bipolar. Entretanto, apresentou efeitos hipomaníacos/depressivos. Buscamos encontrar a causa do ocorrido, responsabilizamos o fato ocorrido, por uma diminuição da dose de administração de Ouabaína, ou seja, um volume menor administrado. As sete semanas de treinamento na escada vertical, foram capazes de proteger os animais contra os déficits da situação de hipomania/depressão, aumentando o conteúdo de Akt, conseqüentemente também aumentando o conteúdo de mTOR e por fim normalizando positivamente a atividade de Na^+, K^+ -ATPase, designada uma das chaves na fisiopatologia do transtorno.

REFERÊNCIAS

Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. JAMA 2005; 293: 2528–2530.

Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F et al. Toward an understanding of bipolar disorder and its origin. J Clin Psychiatry 2003; 64: 4–8.

García-Jiménez, J., Álvarez-Fernández, M., Aguado-Bailón, L., & Gutiérrez-Rojas, L. (2017). Factores asociados a la polaridad predominante en el trastorno bipolar: una revisión sistemática. Revista de Psiquiatría y Salud Mental.

Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Archives of General Psychiatry, 68(3), 241.

Brocardo, P. S., Budni, J., Pavesi, E., Franco, J. L., Uliano-Silva, M., Trevisan, R., ... Rodrigues, A. L. S. (2010). Folic acid administration prevents ouabain-induced hyperlocomotion and alterations in oxidative stress markers in the rat brain. Bipolar Disorders, 12(4), 414–424.

Hough C, Lu S-J, Davis CL, Chuang D-M, Post RM. Elevated basal and thapsigargin-stimulated intracellular calcium of platelets and lymphocytes from bipolar affective disorder patients measured by a fluorometric microassay. Biol Psychiatry 1999; 46: 247–255.

Shaw DM. Mineral metabolism, mania, and melancholia. Br Med J 1966; 2: 262–267.

Szentistvány I, Janka Z, Szilárd J. Clinical significance of sodium-dependent lithium transport in affective psychoses. Psychiatria Clin 1980; 13: 57–64.

Looney SW, El-Mallakh RS. Meta-analysis of erythrocyte Na,K-ATPase activity in bipolar illness. Depr Anxiety 1997; 5: 53–65.

Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B et al. DNA damage in bipolar disorder. Psychiatry Res 2007; 153: 27–32.

Ranjekar, P. K., Hinge, A., Hegde, M. V., Ghate, M., Kale, A., Sitasawad, S., Mahadik, S. P. (2003). Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. Psychiatry Research, 121(2), 109–122..

Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Martins MR, Valvassori SS, Réus GZ, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. Life Sci. 2006;79(3):281-6.

Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Physical exercise can reverse the deficit in fear memory induced by maternal deprivation. Neurobiol Learn Mem. 2009;92(3):364-9.

Valvassori, S. S., Dal-Pont, G. C., Resende, W. R., Varela, R. B., Lopes-Borges, J., Cararo, J. H., & Quevedo, J. (2019). Validation of the animal model of bipolar disorder induced by Ouabain: face, construct and predictive perspectives. Translational Psychiatry, 9(1).

Lantos J, Temes G, Roth R, Morvay G (1994) Alterations in malondialdehyde concentration of jugular vein blood following transient brain ischemia. The effect of lactic acidosis. Acta Physiol Hung 82:229–236

Marnett LJ (1999) Lipid peroxidation and DNA damage by malondialdehyde. Mutat Res 424:83–95

Dal-Pont, G. C., Resende, W. R., Varela, R. B., Menegas, S., Trajano, K. S., Peterle, B. R., ... Valvassori, S. S. (2018). Inhibition of GSK-3 β on Behavioral Changes and Oxidative Stress in an Animal Model of Mania. Molecular Neurobiology.

Valvassori, S. S., Dal-Pont, G. C., Resende, W. R., Jornada, L. K., Peterle, B. R., Machado, A. G., ... Quevedo, J. (2017). Lithium and valproate act on the GSK-3 β signaling pathway to reverse manic-like behavior in an animal model of mania induced by ouabain. *Neuropharmacology*, 117, 447–459.

Li X, Jope RS. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology*. 2010 Oct;35(11):2143-54.

Beurel, E., Grieco, S. F., & Jope, R. S. (2015). Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Regulation, actions, and diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 148, 114–131.

Manning BD, Cantley LC (2007) AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 129:1261–1274

Bradley CA, Peineau S, Taghibiglou C, Nicolas CS, Whitcomb DJ, Bortolotto ZA, Kaang B-K, Cho K, Wang YT, Collingridge GL. A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci*.2012; 5:1–11.

Jope RS, Johnson GVW. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3 (GSK3).*Trends Biochem Sci* 2004; 29:95–102.

Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci*. Apr 2003; 7:1175-86.

Beurel E, Jope RS. The paradoxical pro- and anti-apoptotic actions of GSK3 in the intrinsic and extrinsic apoptosis signaling pathways. *Prog Neurobiol*. 2006 Jul;79(4):173-89.

De Sousa RT, Zarate CA Jr, Zanetti MV, Costa AC, Talib LL, Gattaz WF, MachadoVieira R. Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. *J Psychiatr Res*. 2014 Mar;50:36-41.

Jung SY, Kim DY, Yune TY, Shin DH, Baek SB, Kim CJ. Treadmill exercise reduces spinal cord injury-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway in rats. Exp Ther Med. 2014;7:587–593.

Ying Z, Roy RR, Zhong H, Zdunowski S, Edgerton VR, Gomez-Pinilla F. BDNF-exercise interactions in the recovery of symmetrical stepping after a cervical hemisection in rats. Neuroscience. 2008;155:1070–1078.

Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radical Biology and Medicine, 44, 153–159.

Zhang L, Hu X, Luo J, Li L, Chen X, Huang R, Pei Z. Physical exercise improves functional recovery through mitigation of autophagy, attenuation of apoptosis and enhancement of neurogenesis after MCAO in rats. BMC Neurosci. 2013;14:46.

Tiwari SK, Seth B, Agarwal S, Yadav A, Karmakar M, Gupta SK, Choubey V, Sharma A, Chaturvedi RK. Ethosuximide Induces Hippocampal Neurogenesis and Reverses Cognitive Deficits in an Amyloid- β Toxin-induced Alzheimer Rat Model via the Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Akt/Wnt/ β -Catenin Pathway. J Biol Chem. 2015;290:28540–28558.

Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? Trends Pharmacol Sci. 2002;23:288–293.

Cross, D.A., Alessi, D.R., Cohen, P., Andjelkovich, M., and Hemmings, B.A. (1995). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. Nature 378, 785–789.

Wu Y, Peng H, Cui M, Whitney NP, Huang Y, Zheng JC. CXCL12 increases human neural progenitor cell proliferation through Akt-1/FOXO3a signaling pathway. J Neurochem. 2009;109:1157–1167.

Egerman MA, Glass DJ. 2014. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology 49:59–68.

Sakamoto K, Aschenbach WG, Hirshman MF, Goodyear LJ. Akt signaling in skeletal muscle: regulation by exercise and passive stretch. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;285:E1081–1088.

APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.

Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.

Bosaipo, N. B., Borges, V. F., & Juruena, M. F. (2017). Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. Medicina, 50(Supl 1), 72-84.

Ghaemi SN, Dalley S. The bipolar spectrum: conceptions and misconceptions. Aust N Z J Psychiatry. 2014;48:314- 24.

Akiskal HS. The bipolar spectrum—the shaping of a new paradigm in psychiatry. Curr Psychiatry Rep. 2002;4:1-3.

Kapczinski, F. and Quevedo, J. (2016). Transtorno bipolar. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda.

MARNEROS, A .- Origin and Development of Concepts of Bipolar Mixed States. Journ Affective Disorders 67: 229-240,2001. •.

MARNEROS, A. - Handbuch der Unipolaren und Bipolaren Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, 1999

Del-Porto JA, Del-Porto KO. História da caracterização nosológica do Transtorno Bipolar. Rev.Psiq.Clín. 2005; 32:07-14.

Goodwin, F., & Jamison, K. (1990). Manic-Depressive Illness. Oxford: Oxford University Press.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA. 1996;276:293-299.

Belmaker, R. H. (2004). Bipolar Disorder. New England Journal of Medicine, 351(5), 476–486.

Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Archives of General Psychiatry, 68(3), 241.

Lopes, Frederico Lacerda. Transtorno Bipolar do Humor na atualidade: resultados preliminares de um centro especializado em transtornos afetivos/ Frederico Lacerda Lopes. – Salvador: FL, Lopes, 2012

Stovall J. Bipolar Disorder: Epidemiology and diagnosis. Up to Date. 2010.

Hisatugo CLC, Yazigi L, Del-Porto JA. Cognição, Afeto e Relacionamento Interpessoal de Mulheres com Transtorno Afetivo Bipolar. Psicologia: Reflexão e Crítica. 2009; 22(3):377-385.

Lima MS, Tassi J, Novo IP, Mari JJ. Epidemiologia do Transtorno Bipolar. Rev. Psiq. Clin. 2005; 32(1):15-20.

Tucci AM, Kerr-Corrêa F, Dalben I. Ajuste social em pacientes com Psiquiatr. 2001; 23(2):79-87

Hough C, Lu S-J, Davis CL, Chuang D-M, Post RM. Elevated basal and thapsigargin-stimulated intracellular calcium of platelets and lymphocytes from bipolar affective disorder patients measured by a fluorometric microassay. Biol Psychiatry 1999; 46: 247–255.

Szentistvány I, Janka Z, Szilárd J. Clinical significance of sodium-dependent lithium transport in affective psychoses. Psychiatria Clin 1980; 13: 57–64.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013;15(1):1-44.

Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. Am J Psychiatry. 2007;164(10):1547-56.

KECK JR., P.E.; MARCUS, R.; TOURKODIMITRIS, S. et al. - Placebo Controlled, Double Blind Study of the Efficacy and Safety of Aripiprazole in Patients with Acute Mania. Aripiprazole Study Group. Am J Psychiatry 160: 1651-1658, 2003.

Consoli A, Bouzamondo A, Guilé JM, Lechat P, Cohen D. Comorbidity with ADHD decreases response to pharmacotherapy in children and adolescents with acute mania: evidence from a metaanalysis. Can J Psychiatry. 2007;52(5):323-8.

Plosker, G. L., & Deeks, E. D. (2016). Asenapine: A Review in Schizophrenia. CNS Drugs, 30(7), 655–666.

Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD, Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. J Psychopharmacol. 2010;24(4):547-58.

SOUZA, Fábio Gomes de Matos e. Tratamento do transtorno bipolar: eutimia. Rev. psiquiatr. clín., São Paulo , v. 32, supl. 1, p. 63-70, 2005

POST, RM.; LEVERICH, G.S.; ROSOFF, A.S. et al. - Carbamazepine Prophylaxis in Refractory Affective Disorders: a Focus on Long-term Follow-Up. J Clin Psychopharmacol 10: 318-327, 1990.

Chan HY, Jou SH, Juang YY, Chang CJ, Chen JJ, Chen CH, et al. A single-blind, comparative study of zotepine versus haloperidol in combination with a mood stabilizer for patients with moderate-to-severe mania. Psychiatry ClinNeurosci. 2010;64(2):162-9.

Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a doubleblind randomized controlled trial. Acta Psychiatr Scand. 2009;120(6):441-5.

Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. Bipolar Disord. 2015;17(1):63-75.

Keck PE Jr, Hsu HA, Papadakis K, Russo J Jr. Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation. Clin Neuropharmacol. 2009;32(4):199-204.

Yatham L, Kusumakar V, Parikh S, Haslam DR, Matte R, Sharma V, et al. Bipolar depression: treatment options. Can J Psychiatry. 1997;42 Suppl 2:S87-91.

Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2014;8:827-38.

Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2010;124:228-34.

Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2010;122(1-2):1-9.

El-Mallakh RS, Salem MR, Chopra A, Mickus GJ, Penagaluri P, Movva R. A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. Ann Clin Psychiatry. 2010;22(1):3-8.

Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. J Affect Disord. 2011;135(1-3):389-94.

Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(5):407-12

Stevens J, Bies RR, Shekhar A, Anand A. Bayesian model of Hamilton Depression Rating Score (HDRS) with memantine augmentation in bipolar depression. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(3):791-8.

Gessa GL, Pani L, Fadda P, Fratta W. Sleep deprivation in the rat: an animal model of mania. Eur Neuropsychopharmacol. 1995;5 Suppl 1:89-93.

Jornada LK, Moretti M, Valvassori SS, Ferreira CL, Padilha PT, Arent CO, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus and amygdala BDNF levels in an animal model of mania induced by ouabain. J Psychiatr Res. 2010;44(8):506-10.

Shaltiel G, Maeng S, Malkesman O, Pearson B, Schloesser RJ, Tragon T, Rogawski M, et al. Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania. Mol Psychiatry. 2008;13:858-872.

VALVASSORI, Samira S. et al. Lithium and valproate act on the GSK-3 β signaling pathway to reverse manic-like behavior in an animal model of mania induced by ouabain. Neuropharmacology, [S. l.], v. 117, p. 447–459, 2017. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.015.

DAL-PONT, Gustavo C.; RESENDE, Wilson R.; VARELA, Roger B.; MENEGAS, Samira; TRAJANO, Kerolen S.; PETERLE, Bruna R.; QUEVEDO, João; VALVASSORI, Samira S. Inhibition of GSK-3 β on Behavioral Changes and Oxidative Stress in an Animal Model of Mania. Molecular Neurobiology, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 2379–2393, 2019. DOI: 10.1007/s12035-018-1226-2.

Da Costa, S. C., Passos, I. C., Réus, G. Z., Carvalho, A. F., Soares, J. C., & Quevedo, J. (2016). The Comorbidity of Bipolar Disorder and Migraine: The Role of Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress. Current Molecular Medicine, 16(2), 179–186.

Vasconcelos-Moreno, M. P., Fries, G. R., Gubert, C., dos Santos, B. T. M. Q., Fijtman, A., Sartori, J., ... Kauer-Sant'Anna, M. (2017). Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging. International Journal of Neuropsychopharmacology, 20(6), 445–454.

Rowland, T., Perry, B. I., Upthegrove, R., Barnes, N., Chatterjee, J., Gallacher, D., & Marwaha, S. (2018). Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. The British Journal of Psychiatry, 213(3), 514–525.

Lindqvist, D., Dhabhar, F. S., James, S. J., Hough, C. M., Jain, F. A., Bersani, F. S., ... Mellon, S. H. (2017). Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. Psychoneuroendocrinology, 76, 197–205.

Sawa, A., & Sedlak, T. W. (2016). Oxidative stress and inflammation in schizophrenia. Schizophrenia Research, 176(1).

Hauser, S. L., Chan, J. R., & Oksenberg, J. R. (2013). Multiple sclerosis: Prospects and promise. Annals of Neurology, 74(3), 317–327. doi:10.1002/ana.24009

Tönnies, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease, 57(4), 1105–1121. doi:10.3233/jad-161088

Kumar, A., & Ratan, R. R. (2016). Oxidative Stress and Huntington's Disease: The Good, The Bad, and The Ugly. Journal of Huntington's Disease, 5(3), 217–237. doi:10.3233/jhd-160205

D'Amico, E., Factor-Litvak, P., Santella, R. M., & Mitsumoto, H. (2013). Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Free Radical Biology and Medicine, 65, 509–527.

Pearson-Smith, J., & Patel, M. (2017). Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy. International Journal of Molecular Sciences, 18(11), 2365.

Plosker, G. L., & Deeks, E. D. (2016). Asenapine: A Review in Schizophrenia. CNS Drugs, 30(7), 655–666.

MAGALHÃES, P. V. S; FRIES, G. R; KAPCZINSKI, F. Marcadores Periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. Revista de Psiquiatria Clínica. São Paulo, 2012, p. 60- 67.

Dal-Pont, G. C., Resende, W. R., Varela, R. B., Menegas, S., Trajano, K. S., Peterle, B. R., ... Valvassori, S. S. (2018). Inhibition of GSK-3 β on Behavioral Changes and Oxidative Stress in an Animal Model of Mania. Molecular Neurobiology.

Pandya, C., Brown, S., Pieper, U., Sali, A., Dunaway-Mariano, D., Babbitt, P. C., ... Allen, K. N. (2013). Consequences of domain insertion on sequence-structure divergence in a superfold. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(36), E3381–E3387. doi:10.1073/pnas.1305519110

Gigante AD, Young LT, Yatham LN, et al. Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis. Int J Neuropsychopharmacol 2011; 14(8): 1075-89.

Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, et al. Early apoptosis in peripheral blood mononuclear cells from patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2014; 152-154: 474-7.

Moylan, S., Eyre, H.A., Maes, M., Baune, B.T., Jacka, F.N., Berk, M., 2013. Exercising the worry away: how inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours. Neurosci.Biobehav.Rev. 37, 573-584.

Ten Have, M., de Graaf, R., Monshouwer, K., 2011. Physical exercise in adults and mental health status findings from the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). J.Psychosom.Res. 71, 342-348.

KAUER-SANT'ANNA, M. Marcadores Biológicos no transtorno bipolar: dano neural progressivo. Neurociências - psicologias. São Paulo, v.6, n.4, out/dez 2010, p. 210-214.

Ceylan, D., Tuna, G., Kirkali, G., Tunca, Z., Can, G., Arat, H. E., ... Özerdem, A. (2018). Oxidatively-induced DNA damage and base excision repair in euthymic patients with bipolar disorder. DNA Repair, 65, 64–72

Kim, Y. K., Jung, H. G., Myint, A. M., Kim, H., & Park, S. H. (2007). Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders, 104, 91–95.

O'Brien, S. M., Scully, P., Scott, L. V., & Dinan, T. G. (2006). Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. Journal of Affective Disorders, 90, 263–267. Oxford, Oxford University Press, 1990

Wilund, K. R. (2007). Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? Clinical Science (London), 112, 543–555.

Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. Trends in Neurosciences, 30, 464–472.

MAGALHÃES, P. V. S; FRIES, G. R; KAPCZINSKI, F. Marcadores Periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. Revista de Psiquiatria Clínica. São Paulo, 2012, p. 60- 67.

Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. Psychological Science, 14, 125–130.

Cotman, C.W. and Berchtold, N.C. (2002) Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends in Neurosciences, 25, 295-301. doi:10.1016/S0166-2236(02)02143-4

Berchtold, N. C., Chinn, G., Chou, M., Kessler, J. P., & Cotman, C. W. (2005). Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. Neuroscience, 133, 853–861

Skou, J. C. (1998). The Identification of the Sodium-Potassium Pump (Nobel Lecture). Angewandte Chemie International Edition, 37(17), 2320–2328.

Traub, N., & Lichtstein, D. (2000). The Mood Cycle Hypothesis: Possible Involvement of Steroid Hormones in Mood Regulation by Means of Na⁺, K⁺-ATPase Inhibition. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, 11(4).

El-Mallakh RS, El-Masri MA, Uhf MO, Li XP, Decker S, Levy RS (2003) Intracerebroventricular administration of ouabain as a model of mania in rats. Bipolar Disorder 5:362–365

El-Mallakh RS, Wyatt RJ. The Na,K-ATPase hypothesis for bipolar illness. Biol Psychiatry 1995; 37: 235–244

Dal-Pont, G. C., Resende, W. R., Varela, R. B., Menegas, S., Trajano, K. S., Peterle, B. R., ... Valvassori, S. S. (2018). Inhibition of GSK-3 β on Behavioral Changes and Oxidative Stress in an Animal Model of Mania. Molecular Neurobiology.

Beurel, E., Grieco, S. F., & Jope, R. S. (2015). Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Regulation, actions, and diseases. Pharmacology & Therapeutics, 148, 114–131.

Moylan, S., Eyre, H.A., Maes, M., Baune, B.T., Jacka, F.N., Berk, M., 2013. Exercising the worry away: how inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours. Neurosci.Biobehav.Rev. 37, 573-584.

KAUER-SANT'ANNA, M. Marcadores Biológicos no transtorno bipolar: dano neural progressivo. Neurociências - psicologias. São Paulo, v.6, n.4, out/dez 2010, p. 210-214.

Ceylan, D., Tuna, G., Kirkali, G., Tunca, Z., Can, G., Arat, H. E., ... Özerdem, A. (2018). Oxidatively-induced DNA damage and base excision repair in euthymic patients with bipolar disorder. DNA Repair, 65, 64–72.

Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radical Biology and Medicine, 44, 153–159.

Kim, Y. K., Jung, H. G., Myint, A. M., Kim, H., & Park, S. H. (2007). Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders, 104, 91–95.

O'Brien, S. M., Scully, P., Scott, L. V., & Dinan, T. G. (2006). Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. Journal of Affective Disorders, 90, 263–267.
Oxford, Oxford University Press, 1990

Wilund, K. R. (2007). Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? Clinical Science (London), 112, 543–555.

Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. Trends in Neurosciences, 30, 464–472.

.

Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. Psychological Science, 14, 125–130.

Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends in Neurosciences, 25, 295–301.

Berchtold, N. C., Chinn, G., Chou, M., Kessler, J. P., & Cotman, C. W. (2005). Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. Neuroscience, 133, 853–861.

Zebrowska A, Gasior Z, Langfort J (2009) Serum IGF-I and hormonal responses to incremental exercise in athletes with and without left ventricular hypertrophy. J Sports Sci Med 8(1):67–76

Zebrowska A, Waskiewicz Z, Zajac A et al (2013) IGF-1 response to arm exercise with eccentric and concentric muscle contractions in resistance-trained athletes with left ventricular hypertrophy. Int J Sports Med 34(2):116–122

32. Weeks, K. L., Bernardo, B. C., Ooi, J. Y. Y., Patterson, N. L., & McMullen, J. R. (2017). *The IGF1-PI3K-Akt Signaling Pathway in Mediating Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy and Protection. Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment*,187–210.

Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, Link W, Leal JF. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8(3):187-98.

Engelman JA, Luo J, Cantley LC (2006) The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 7(8):606–619

Bockaert, Joël; Marin, Philippe (2015). *mTOR in Brain Physiology and Pathologies. Physiological Reviews*, 95(4), 1157–1187. doi:10.1152/physrev.00038.2014

Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 149: 274–293,

BODINE, SUE C. (2006). *mTOR Signaling and the Molecular Adaptation to Resistance Exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(11), 1950–1957. doi:10.1249/01.mss.0000233797.24035.35

Lloyd, Brian A.; Hake, Holly S.; Ishiwata, Takayuki; Farmer, Caroline E.; Loetz, Esteban C.; Fleshner, Monika; Bland, Sondra T.; Greenwood, Benjamin N. (2017). *Exercise increases mTOR signaling in brain regions involved in cognition and emotional behavior. Behavioural Brain Research*, 323(), 56–67. doi:10.1016/j.bbr.2017.01.033

Oshiro, N., J. Rapley, and J. Avruch, *Amino Acids Activate Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Complex 1 without Changing Rag GTPase Guanyl Nucleotide Charging. Journal of Biological Chemistry*, 2014. 289(5): p. 2658-2674

Zhou, J.X., et al., *TNFalpha signaling regulates cystic epithelial cell proliferation through Akt/mTOR and ERK/MAPK/Cdk2 mediated Id2 signaling. PLoS One*, 2015. 10(6): p. e0131043.

Ying, Z., et al., *BDNF-exercise interactions in the recovery of symmetrical stepping after a cervical hemisection in rats.* Neuroscience, 2008. 155(4): p. 1070-8.

Vary, T.C. and C.H. Lang, *IGF-I activates the eIF4F system in cardiac muscle in vivo.* Mol Cell Biochem, 2005. 272(1-2): p. 209-20.

An, W.-L., Cowburn, R. F., Li, L., Braak, H., Alafuzoff, I., Iqbal, K., ... Pei, J.-J. (2003). *Up-Regulation of Phosphorylated/Activated p70 S6 Kinase and Its Relationship to Neurofibrillary Pathology in Alzheimer's Disease.* The American Journal of Pathology, 163(2), 591–607. doi:10.1016/s0002-9440(10)63687-5

Mukhopadhyay NK., Price DJ., Kyriakis JM., Pelech S., Sanghera J., Avruch J. An array of insulin-activated, proline-directed serine/threonine protein kinases phosphorylate the p70 S6 kinase. J Biol Chem. 1992; 267: 3325-3335

Jeno P., Ballou LM., Novak-Hofer I., Thomas G. Identification and characterization of a mitogenic-activated S6 Kinase. Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85: 406-410

Bodine, S. C., Stitt, T. N., Gonzalez, M., Kline, W. O., Stover, G. L., Bauerlein, R., ... Yancopoulos, G. D. (2001). *Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo.* Nature Cell Biology, 3(11), 1014–1019. doi:10.1038/ncb1101-1014

Lin, T.-A. & Lawrence, J. C. Jr J. Biol. Chem. 271, 30199–30204 (1996)

Hornberger Jr., T. A., & Farrar, R. P. (2004). *Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat.* Canadian Journal of Applied Physiology, 29(1), 16–31. doi:10.1139/h04-002

Cassilhas, R. C., Lee, K. S., Fernandes, J., Oliveira, M. G. M., Tufik, S., Meeusen, R., & de Mello, M. T. (2012). *Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms.* Neuroscience, 202, 309–317. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.11.029

Kim, S. H., Yu, H.-S., Park, H. G., Jeon, W. J., Song, J. Y., Kang, U. G., ... Kim, Y. S. (2008). Dose-dependent effect of intracerebroventricular injection of ouabain on the phosphorylation of the MEK1/2-ERK1/2-p90RSK pathway in the rat brain related to locomotor activity. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 32(7), 1637–1642. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.05.0

Vasques PE, Moraes H, Silveira H, Deslandes AC, Laks J. Acute exercise improves cognition in the depressed elderly: the effect of dual-tasks. Clinics (Sao Paulo). 2011;66:1553-1557.

Oertel-Knochel V, Mehler P, Thiel C, et al. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2014;264:589-604.

Luttenberger K, Stelzer EM, Forst S, Schopper M, Kornhuber J, Book S. Indoor rock climbing (bouldering) as a new treatment for depression: study design of a waitlist-controlled randomized group pilot study and the first results. BMC Psychiatry. 2015;15:201.

Zhao J-L, Jiang W-T, Wang X, Cai Z-D, Liu Z-H, Liu G-R. Exercise, brain plasticity, and depression. CNS Neurosci Ther. 2020;00:1–11. <https://doi.org/10.1111/cns.13385>

Lima, F. D., Oliveira, M. S., Furian, A. F., Souza, M. A., Rambo, L. M., Ribeiro, L. R.,... Royes, L. F. F. (2009). Adaptation to oxidative challenge induced by chronic physical exercise prevents Na⁺,K⁺-ATPase activity inhibition after traumatic brain injury. Brain Research, 1279, 147–155. doi:10.1016/j.brainres.2009.04