

Manuscrito apresentado de acordo com as normas editoriais da *Acta Médica Portuguesa*

Ritmos Circadianos: qual o papel nas perturbações psiquiátricas?

Circadian rhythms: what role in psychiatric disorders?

M. Oliveira-Ferreira

Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina

Avenida de S. Silvestre n.º2773, 4770-459 Requião, V.N. Famalicão

Ritmos Circadianos: qual o papel nas perturbações psiquiátricas?

Resumo

À semelhança do que acontece com todos os organismos vivos, as funções biológicas e o comportamento do ser humano obedecem a ritmos cíclicos de natureza endógena, que se aproximam do ciclo luz/dia, e se designam por ritmos circadianos.

Com o presente trabalho pretende-se fazer uma revisão bibliográfica sobre o papel dos ritmos circadianos nas perturbações psiquiátricas, tendo como base os artigos publicados na PubMed entre Janeiro de 2000 e Novembro de 2009.

O sistema circadiano consiste numa organização hierárquica na qual o relógio principal, localizado no núcleo supra-quiásmático do hipotálamo, sincroniza a rede de osciladores circadianos que lhe são subordinados e que se localizam no cérebro e à periferia. Neste complexo sistema de coordenação participam projecções neuronais e neuropeptídeos, com a participação provável de mediadores neuronais (sistema nervoso simpático), endócrinos (corticosteróides, melatonina, adrenalina) e comportamentais (actividade locomotora, alimentação).

Há evidências que sugerem que as alterações dos ritmos circadianos podem repercutir-se seriamente no comportamento emocional e na saúde mental dos seres humanos. A alteração dos osciladores circadianos poderá, pelo menos, modular a gravidade das doenças e, em determinadas situações, pode assumir um papel primário na sua etiopatogenia. Têm sido estudadas várias perturbações psiquiátricas, destacando-se as perturbações do humor, as alterações do ritmo sono/vigília, as demências, os comportamentos aditivos, a esquizofrenia, as perturbações alimentares e o suicídio.

A cronoterapia psiquiátrica consiste num conjunto de procedimentos baseados na exposição controlada a estímulos ambientais, com o intuito de obter efeitos terapêuticos com utilidade no tratamento das perturbações psiquiátricas. Tais procedimentos incluem a privação do sono ou terapia de vigília, a terapia de sono de fase avançada e a terapia luminosa e de escuridão.

Conclui-se que o mundo actual, que nos inunda permanentemente de estímulos das mais variadas índoles, pode contribuir para a disfunção dos ritmos circadianos. Neste desafio permanente em que o meio envolvente nos coloca, o cronotipo individual não deverá ter efeitos na saúde individual, a não ser que se tente adoptar um estilo de vida que desafie os nossos relógios biológicos.

O conhecimento da cronobiologia poderá, assim, melhorar a compreensão da patofisiologia das perturbações psiquiátricas e permitir a adaptação das modalidades terapêuticas já existentes ou o desenvolvimento de novas estratégias.

Palavras-chave: ritmos circadianos; perturbações cronobiológicas; perturbações mentais; psiquiatria

Circadian rhythms: what role in psychiatric disorders?

Abstract

Like happens with all living organisms, the biological and behavior functions of the human being obey to cyclic rhythms with endogenous nature, that are close to the light/day cycle, and are called circadian rhythms.

With this work, is intended to do a bibliographic review about the circadian rhythms on the psychiatric disturbances, based on the articles published in PubMed between January 2000 and November 2009.

The circadian system consists in a hierarchical organization where the main clock, localized in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, synchronizes the net of the circadian oscillators subordinated to it, that are localized in the brain and at the periphery. In this complex system of coordination, participate neuronal projections and diffusible peptides, with the participation of neuronal (sympathic nervous system), endocrine (corticosteroids, melatonin, adrenalin) and behavioral mediators (locomotor activity, food).

There are evidences that suggest that the alterations of the circadian rhythms may have seriously repercussions at the emotional behavior and at the mental health of the human beings. The alteration of the circadian oscillators may, at least, modulate the severity of the diseases and, in certain situations, may assume the primary paper in their etiology. There have been studied several psychiatric disturbances, with distinction to the humor perturbations, the alterations of the sleep/wake cycle, the dementias, the addictive behavior, the schizophrenia, the eating disturbances and the suicide.

The psychiatric chronotherapy consists in a set of procedures based on the controlled exposition to environmental stimuli, with the intention of obtaining therapeutic effects with utility in the treatment of the psychiatric disturbances. Such procedures include the sleep privation or wake therapy, the phase advanced sleep therapy and the light/dark therapy.

In concluding, at the present world, that permanently flood us with various stimuli, may contribute for the dysfunction of the circadian rhythms. In this continuing challenge in which the environment puts us, the individual

chronotype should not have effects in the health state, unless we try to adopt a life style that challenges our biological clocks.

The knowledge of the chronobiology may improve the comprehension of the psychiatric disturbances and allow the adaptation of the therapeutic modalities existents or the development of new strategies.

Key-words: circadian rhythm; cronobiology disorders; mental disorders; psychiatry

Introdução

A maioria das funções fisiológicas e comportamentais do ser humano obedece a uma ritmicidade que é fundamental para a adaptação adequada às constantes variações do meio envolvente.¹ Deste modo, à semelhança do que acontece com todos os organismos vivos, as funções biológicas e o comportamento do ser humano obedecem a ritmos cíclicos de natureza endógena.² Tais ritmos, que se aproximam do ciclo luz/dia, geralmente compreendem 24 horas e recebem a designação de ritmos circadianos (do latim *circa diem*), mas existem também ritmos infradianos (com duração inferior a 24 horas) e supradianos (mais de 24 horas).²

De entre a panóplia de funções fisiológicas que exibem variações cíclicas ao longo do dia, o ciclo sono/vigília é aquele cuja ritmicidade é, provavelmente, mais óbvia.² A temperatura corporal, a secreção hormonal e a função de diversos órgãos também revelam variações cíclicas no ser humano, assim como alguns traços do comportamento dos quais o humor é um bom exemplo.²

Os ritmos circadianos baseiam-se na reacção aos estímulos provenientes do meio, como a luz ou a disponibilidade de alimento, que se designam por *zeitgebers* ou “*time-givers*”.³

O correcto funcionamento deste verdadeiro relógio circadiano permite que os organismos antecipem as constantes variações do ambiente, alcançando assim um mecanismo que possibilita a adaptação atempada das funções biológicas e do comportamento às novas circunstâncias.⁴

Tem-se assistido a um interesse crescente na análise dos mecanismos envolvidos na geração e sincronização dos ritmos circadianos.² O conhecimento existente é auspicioso para a compreensão da patofisiologia de inúmeras perturbações psiquiátricas, sendo as perturbações do humor das mais estudadas, possibilitando a abertura de novos trilhos para a abordagem cronoterapêutica destas perturbações.²

Com o presente trabalho pretende-se fazer uma revisão bibliográfica sobre a relação existente entre os ritmos circadianos e as perturbações psiquiátricas, tendo como base as revistas publicadas na PubMed entre Janeiro de 2000 e Novembro de 2009. Deste modo, tem-se como objectivo a resenha da evidência científica no que respeita à neurobiologia dos ritmos circadianos e à genética do sistema circadiano, mencionando o papel da melatonina, procurando relacioná-los com perturbações psiquiátricas e alvitrando possíveis implicações terapêuticas.

Material e métodos

Realizou-se uma pesquisa na PubMed com o objectivo de identificar estudos científicos e artigos de revisão que analisassem o sistema circadiano e suas relações com as perturbações psiquiátricas.

A pesquisa decorreu em Novembro de 2009, tendo-se utilizado diferentes associações das seguintes palavras-chave: *circadian rhythms, biological clock, clock genes, chronotherapy, psychopathology, psychiatry*.

Foram incluídos nesta revisão 30 artigos, publicados em língua inglesa na PubMed entre 2000 e 2009.

Resultados

1. Neurobiologia do sistema circadiano

Os ritmos circadianos alicerçam-se num sistema que, num período de 24 horas, é capaz de identificar as oscilações do meio e manifestá-las nos organismos.⁵ Assim, de acordo com a sua condição ou estado a cada momento, este sistema sinaliza a resposta “tempo-específica” apropriada, seja ela de natureza bioquímica, metabólica ou comportamental.⁵ Alcançou-se, deste modo, uma sincronia entre o metabolismo dos organismos e o ambiente que os envolve, que se assume como uma vantagem de sobrevivência e que contribuiu para o desenvolvimento dos sistemas circadianos ao longo da história da evolução dos seres vivos.⁵

Uma vez criado este relógio endógeno, a evolução das espécies conduziu à constituição de uma entidade autónoma, capaz de gerar ritmos biológicos mesmo na ausência de “sinais do tempo” ou *zeitgebers*.⁵ Na sua essência, o funcionamento deste relógio endógeno regula-se pela flutuação, repetida a cada 24 horas, dos níveis de moléculas que interagem entre si e com os organismos, sendo determinado momento do ciclo circadiano especificado pelas concentrações dessas moléculas no citoplasma e no núcleo das células.⁵

Nos seres humanos, à semelhança do que também ocorre noutros mamíferos, os ritmos circadianos são gerados por um relógio interno ou marca-passo, que constitui o centro do sistema circadiano, e que se demonstrou estar localizado no núcleo supra-quiasmático (NSQ) do hipotálamo.^{1, 4} O “relógio principal” do NSQ coordena também a activação e a actividade de osciladores localizados quer noutras áreas cerebrais (como o bulbo olfactivo, a glândula pineal e a hipófise) quer em órgãos periféricos (como os rins ou o fígado).^{3,4}

Deste modo, os relógios circadianos distribuem-se por todo o corpo, regulando uma grande variedade de ritmos metabólicos e comportamentais, orquestrados através dos produtos neuronais e humorais do NSQ.^{3,4}

As células dos vários relógios endógenos partilham o mesmo sistema de codificação a nível molecular, através da coordenação autorregulada de ansas de retro-acção de transcrição e translação de genes, num mecanismo esquematizado na figura 1.⁴

Um dos principais alvos do NSQ é a glândula pineal, cuja estimulação resulta na libertação de melatonina.³ O próprio NSQ expressa níveis elevados dos receptores MT1 e MT2 da melatonina.⁶

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma hormona de distribuição ubíqua na natureza, sintetizada a partir do triptofano.⁷ No ser humano, a melatonina está envolvida na sinalização do “momento do dia” e do “momento do ano” para todos os tecidos do corpo, revelando uma participação crucial em fenómenos de neurogénese, imunomodulação e regulação dos ciclos circadiano e ritmos sono/vigília.⁷ A actividade desta hormona é mediada pela sua interacção com receptores de membrana acoplados à proteína G (MT1 e MT2) e com receptores nucleares (RZR/ROR).⁸

O NSQ exerce as suas principais acções no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo e, através de uma via multissináptica, atinge a glândula pineal, na qual a melatonina é sintetizada de acordo com a duração do período de luz, pelo que a secreção é estimulada durante a noite e inibida durante o dia.¹

Deste modo, a luz é um *zeitgeber major* e o sistema circadiano depende de uma pequena população de células ganglionares fotossensíveis presentes na retina que detectam as variações da luminosidade durante períodos de 24 horas de cada dia.⁵

O exercício, a disponibilidade de alimento, a temperatura, o trabalho, as solicitações sociais são exemplos de *zeitgebers* que actuam de forma directa ou indirecta sobre o NSQ no sentido de sincronizar a sua actividade rítmica.¹

Tal como esquematizado na figura 2, em condições normais o NSQ funciona como coordenador principal do sistema circadiano, assimilando os vários estímulos do meio, veiculados por diversos *zeitgebers*, e sincronizando os ritmos circadianos que, a cada momento específico, predominam nos diferentes órgãos.¹

O sistema circadiano consiste numa organização hierárquica na qual o relógio principal localizado no NSQ sincroniza a rede de osciladores circadianos que lhe são subordinados e que se localizam no cérebro e à periferia.⁹ Pensa-se que estes relógios periféricos controlam, de forma específica em cada tecido onde se encontram, as flutuações diárias na actividade celular e as respostas funcionais daí resultantes.⁹ Neste complexo sistema de coordenação participam projecções neuronais e peptídeos difusíveis, com a participação provável de mediadores

neuronal (sistema nervoso simpático), endócrinos (corticosteróides, melatonina, adrenalina) e comportamentais (actividade locomotora, alimentação), todos eles sob controlo do NSQ (ver figura 2).⁹

2. Ritmos circadianos e perturbações psiquiátricas

Há cada vez mais evidência de que alterações nos ritmos circadianos podem repercutir-se seriamente no comportamento emocional e na saúde mental dos seres humanos.¹⁰

Várias perturbações que afectam o sistema nervoso central (SNC) revelam uma provável associação com alterações de vários parâmetros circadianos (ver quadro I).⁴

É difícil determinar até que ponto as variações do sistema circadiano contribuem para as perturbações do SNC, permanecendo a dúvida de que tais variações não passarão de sintomas do processo patológico subjacente.⁴ De qualquer modo, a alteração dos osciladores circadianos poderá, pelo menos, modular a gravidade das doenças e, em determinadas situações, pode assumir um papel primário na sua etiologia.⁴

Devido às dificuldades no diagnóstico e à falência dos tratamentos das perturbações psiquiátricas, os autores têm procurado novos modelos explicativos deste tipo de perturbações, na tentativa de melhorar os resultados da sua abordagem. A cronobiologia é exemplo de uma área de estudo cujos resultados têm vindo a revelar-se promissores na compreensão das perturbações psiquiátricas e no melhor acompanhamento e orientação dos doentes.¹⁰

As perturbações do humor (responsáveis por cerca de 1% de todas as mortes e constituindo uma causa importante de absentismo laboral) têm sido amplamente estudadas, havendo evidências de uma relação entre a Perturbação Depressiva *Major* (PDM) e Perturbações Bipolares (PB) maníaco-depressivas, e os relógios biológicos que sincronizam os ritmos circadianos.¹¹

Estas alterações dos ritmos circadianos nas perturbações do humor foram descritas pela primeira vez, em 1986, por *Van Cauter e Turek*.¹ Anteriormente, alguns estudos já realizados por diversos autores sugeriam a existência de alterações dos ritmos circadianos nos doentes com perturbações de humor (ver quadro II).^{11, 12}

Baseados nas evidências publicadas, *Soreca* e colaboradores (2009) propõem um novo modelo de conceptualização das PB, postulando um conceito multidimensional destas perturbações.¹³ Estes autores defendem que as PB apresentam um conjunto de sintomas essenciais (que abrangem alterações circadianas, instabilidade do humor e disfunção cognitiva) que podem apresentar-se com diferentes intensidades em cada indivíduo, contribuindo para a variedade de apresentações clínicas que as caracteriza.¹³ A cada um dos factores apontados estará associada

uma vulnerabilidade inata do indivíduo, que pode contribuir e precipitar um conjunto de co-morbilidades médicas que afectarão a longo prazo a evolução da perturbação psiquiátrica.¹³

Entre as perturbações mais comuns dos ritmos circadianos encontra-se o *Jet lag*, fenómeno que se demonstrou estar relacionado com a exacerbação de perturbações do humor pré-existentes.⁷

As evidências existentes e as observações listadas no quadro 2 levaram a que tenham sido propostas várias hipóteses circadianas para a depressão.² A hipótese da mudança de fase defende que na génese das perturbações do humor estão avanços ou atrasos de fases do marca-passo central e, conseqüentemente, dos ritmos circadianos por ele regulados.² Já o modelo de coincidência de fase interna explica a depressão pelo despertar do sono durante um período sensível do período circadiano.² A hipótese do encurtamento da latência do sono REM (*Rapid Eye Movement*) foi levantada pela observação de que os doentes com depressão apresentam uma fase de sono REM mais curta.² Por último, a hipótese dos ritmos sociais relaciona a alteração dos ritmos sociais, e conseqüentes repercussões nos ritmos fisiológicos, com a etiopatogenia da depressão, embora tal associação não esteja consistentemente demonstrada.²

O sistema circadiano exerce a sua influência no ritmo sono/vigília.⁵ Em doentes com diversas perturbações neuro-psiquiátricas observam-se alterações no padrão de sono e nos ritmos circadianos que o regulam.¹⁰ Deste grupo de perturbações fazem parte não só as perturbações de humor, já mencionadas, mas também doenças que conduzem à demência em adultos, entre as quais a Doença de *Alzheimer* e a Doença de *Parkinson*.¹⁴

Acredita-se na existência de uma relação dinâmica entre a modulação do sono pelo NSQ e outros estímulos homeostáticos, que, em conjunto, exercem influências em estruturas subcorticais que podem ser lesadas na sequência de doenças neurodegenerativas (Doença de *Alzheimer*, Demência Fronto-temporal Degenerativa).¹⁵ Tal lesão pode explicar as alterações na arquitectura do sono que estes doentes manifestam.¹⁵ Os doentes que sofrem de demência apresentam alterações do sistema circadiano endógeno, que promovem alterações na actividade normal em repouso e nos ritmos sono-vigília.¹⁵

O estudo da influência dos ritmos sono-vigília nos ritmos circadianos é dificultado pelo desafio em discernir os efeitos provocados pela insónia das conseqüências das condições patológicas subjacentes (como a depressão ou dor) ou das co-morbilidades crónicas associadas (doença cardíaca isquémica, diabetes *mellitus*, falência renal, artrite, patologia pulmonar).¹⁴

Pode-se afirmar que a insónia/perturbações do sono terão uma relação com a morbilidade psiquiátrica nos indivíduos de idade avançada com demência, nos quais as perturbações do humor podem constituir um sintoma ou um elemento preditivo de insónia.¹⁴

Em crianças e adolescentes, as alterações do sono e dos ritmos circadianos foram implicadas como factores de risco não só para depressão e PB, mas também para as perturbações de défice de atenção e autismo.¹⁰

Nos doentes com esquizofrenia também se tem estudado o papel dos ritmos circadianos e dos genes *CLOCK*.^{16, 17, 18}

Além de relatos e observações que objectivam perturbações do sono em indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia, estudos realizados nestes doentes apontam, também, para alterações dos ritmos circadianos e do padrão de actividade de algumas hormonas.¹⁹ Na esquizofrenia parece haver uma diminuição significativa da secreção de melatonina pela glândula pineal, que se mantém após o tratamento da psicose.⁷ A administração de melatonina aos doentes esquizofrénicos revelou benefícios no alívio das alterações do sono, embora se tenha verificado que a administração intra-venosa desta hormona pode agudizar os sintomas psicóticos de doentes em remissão, facto provavelmente explicado pela semelhança estrutural entre a melatonina e algumas substâncias alucinogénicas.⁷ Há, contudo, a salientar que os resultados dos estudos realizados com o objectivo de compreender o papel dos ritmos circadianos na esquizofrenia têm revelado resultados pouco consistentes e algo controversos.⁷

A adição a drogas, que se caracteriza pela compulsão para o consumo de substâncias de abuso que o indivíduo não controla, tem sido estudada quanto à relação com o sistema circadiano.³ Evidências recentes permitiram propor a hipótese de que o relógio circadiano exerce um papel relevante no comportamento aditivo.³

Na sua maioria, os indivíduos com comportamentos aditivos apresentam perturbações na ritmicidade do seu sistema circadiano, pelo que se supõe que tais alterações podem aumentar a vulnerabilidade para a dependência de drogas.³ As alterações biológicas observadas podem, também, contribuir para a vulnerabilidade individual para a recaída após o tratamento de desintoxicação.²⁰

A estas observações acresce, ainda, a evidência de que as drogas têm a capacidade de agir nos ritmos moleculares e biológicos ao alterar a função de relógios biológicos localizados na região límbica que podem actuar de modo independente do NSQ.³ As drogas parecem, também, actuar sobre a expressão dos genes circadianos responsáveis por diferentes sensibilidades aos vários tipos de drogas.³

As perturbações alimentares incluem-se também nas perturbações psiquiátricas estudadas quanto à influência das alterações dos ritmos circadianos. Tanto a anorexia nervosa como a bulimia parecem ter um padrão sazonal, mais evidente na última.⁷ Nos doentes com bulimia, os níveis diurnos de serotonina apresentam-se aumentados, aparentemente devido à estimulação da sua síntese pela ingestão de hidratos de carbono.⁷ Relativamente aos doentes com anorexia não tratada, observa-se o aumento dos níveis sanguíneos diurnos e nocturnos de melatonina, o que pode ser explicado pela hemoconcentração ou pelo hipogonadismo hipotalâmico que acompanham a anorexia.⁷

Os síndromes de ingestão nocturna de comida são um grupo de perturbações psiquiátricas que constituem uma excepção à saciedade nocturna que ocorre durante o sono nos seres humanos.²¹ Algumas formas destes síndromes estão associadas a perturbações do ritmo circadiano do tempo das refeições, não associadas a alterações da regulação circadiana do sono/vigília.²¹

Existem indícios da variação diurna na ocorrência de suicídio, com diferenças entre grupos etários (adolescentes *versus* idosos).²² O período luminoso, isto é, a variação entre luz e escuridão durante o dia, parece influenciar o comportamento suicida, observando-se que a ocorrência de suicídios sofre alterações de acordo com as horas do dia.²² Esta variação circadiana poderá não ter uma relação tão consistente com factores do sistema circadiano, mas associar-se antes à variação de outros factores que também variam ao longo do dia, tais como o humor, a disponibilidade por parte de outrem ou a intensidade do impulso suicida.²² A análise da influência destes factores na ocorrência de suicídio poderá possibilitar uma vigilância mais eficaz dos indivíduos com ideação suicida.²²

3. Cronoterapia psiquiátrica e outros tratamentos cronobiológicos

A cronoterapia psiquiátrica consiste num conjunto de procedimentos, baseados na exposição controlada a estímulos ambientais, com o intuito de obter efeitos terapêuticos com utilidade no tratamento das perturbações psiquiátricas.²³ De acordo com o que foi estabelecido no segundo encontro da Sociedade Internacional das Perturbações Afectivas (2004) “o termo cronoterapia refere-se às intervenções clínicas não farmacológicas, com base biológica, incluindo a privação do sono ou terapia de vigília, sono de fase avançada, terapia luminosa e de escuridão.”²³

A utilização deste tipo de terapias na prática clínica diária é de aplicação recente, havendo maior experiência da sua aplicação no tratamento de perturbações do humor.²³ A cronoterapia emanou não só do conhecimento empírico decorrente da observação clínica de melhorias dos sintomas psiquiátricos após a exposição a determinados estímulos, mas também do estudo de modelos neurobiológicos do comportamento, tendo sofrido uma evolução significativa e sido alvo de um interesse crescente.²³ Graças ao progresso da biologia psiquiátrica, compreendem-se agora alguns dos mecanismos de acção da cronoterapia, que se assume actualmente como um conjunto de intervenções clínicas cujo emprego é legitimado pelas evidências do avanço da neurociência.²³

A terapia da privação do sono nas perturbações do humor leva à melhoria do quadro clínico, que, embora seja de curta duração, é de grande importância e de instalação rápida.²⁴ A resposta terapêutica à terapia de privação do sono pode ser melhorada pelo uso combinado com outros agentes terapêuticos (lítio, inibidores selectivos da recaptção da serotonina, e terapia luminosa).² O objectivo da terapia luminosa passa pela acção sobre a homeostasia do ciclo sono/vigília.²⁴

Na terapia luminosa a luz é aplicada com o objectivo de promover a sincronização dos ritmos circadianos alterados.²⁴ É aplicada no tratamento de perturbações do humor, isoladamente ou em associação com fármacos antidepressivos.²⁴ A terapia luminosa demonstrou também ter benefícios na diminuição da ideação suicida.² Os efeitos adversos da terapia luminosa, que são globalmente mais ligeiros do que os associados aos fármacos antidepressivos, incluem fadiga ocular, cefaleias, náuseas, agitação e, eventualmente, hipomania.²

A terapia de ritmo social é uma nova terapêutica que visa regular a ritmicidade circadiana, cujos resultados em doentes com PB têm sido promissores.² A sua aplicação é justificada pela aparente relação entre vulnerabilidade genética, factores de *stress* de natureza psicossocial e ritmos circadianos, realçando-se também a sua influência sobre a adesão à terapêutica farmacológica.² A terapia de ritmo social compreende a identificação dos ritmos circadianos alterados, seguida da definição de objectivos estabilizadores.²

A terapêutica antidepressiva convencional, que inclui fármacos de várias classes, revelou ter efeitos no sistema circadiano, provavelmente justificados pela relação íntima entre a regulação de tais sistemas e as perturbações do humor, com regulação por uma complexa rede de neuromediadores.²

Comparativamente com a terapêutica farmacológica antidepressiva, a cronoterapia psiquiátrica visa actuar nos mesmos neuromediadores (serotonina, noradrenalina e dopamina), nas mesmas estruturas cerebrais e nos mesmos factores biológicos (farmacogenética dos polimorfismos dos genes promotores do transporte da

serotonina).²³ São também coincidentes as taxas de resposta a ambas as formas terapêuticas, embora se tenha observado que a cronoterapia apresenta um início de acção mais precoce e efeitos laterais mais ligeiros.²³

A melatonina já demonstrou desempenhar uma miríade de funções fisiológicas, que passam pela remoção de radicais livres de oxigénio, modulação neurológica e imunológica, neurogénese, ritmicidade circadiana e regulação do sono, e controlo do humor e do comportamento.⁸ Deste modo, justifica-se a utilização desta hormona no tratamento de perturbações psiquiátricas, mesmo que associada a outras formas terapêuticas.⁸

O papel da melatonina no tratamento de perturbações dos ritmos circadianos, como o *jet lag*, está bem documentado.⁷ Trata-se de uma opção terapêutica segura e efectiva no tratamento da insónia, mesmo quando é necessário o seu uso prolongado.⁷

Ainda que a melatonina em monoterapia não seja efectiva no tratamento da depressão, evidências recentes demonstram a eficácia de agentes agonistas dos receptores da melatonina (como a agomelatina) em sinergia com antagonistas da serotonina.⁷ A melatonina poderá, também, ser útil no tratamento de outras perturbações neuropsiquiátricas, nomeadamente na diminuição da incidência e recorrência de perturbações mentais, ao reduzir a deterioração neuronal.^{7,8}

Discussão e conclusão

Apesar dos relatos de anormalidades na função dos ritmos circadianos em indivíduos que padecem de perturbações psiquiátricas, permanece controverso se a disfunção circadiana verificada representa um factor específico da sua patogénese.¹⁷ Questiona-se, por exemplo, se as alterações dos ritmos circadianos estão na base da patogenia da depressão ou, pelo contrário, se é a depressão *per se* que conduz a essas alterações.¹

Conclui-se, deste modo, que embora esta área tenha despertado bastante interesse e tenha vindo a ser muito estudada, permanece por demonstrar inequivocamente o papel dos ritmos circadianos na génese ou evolução das perturbações psiquiátricas.

Imune a esta discussão, a cronoterapia psiquiátrica tem adquirido importância, implementando-se com sucesso no tratamento das perturbações do humor, assumindo-se como uma estratégia promissora, já com provas dadas da sua eficácia.²³

Os genes *CLOCK* terão, possivelmente, uma acção patofisiológica na esquizofrenia, embora os estudos até agora realizados não permitam concluir consistentemente tal relação.¹⁸

A dificuldade em demonstrar a relação entre os ritmos circadianos e as perturbações psiquiátricas pode ser explicada por vários factores. Por um lado, é difícil desenhar e aplicar estudos que possibilitem a avaliação contínua, ao longo das 24 horas do dia, das complexas redes de regulação que compõem o sistema circadiano.¹⁷ Por outro lado, existem factores de confundimento, como a medicação prescrita ou as características da perturbação psiquiátrica em estudo.¹⁷ O perfil genético das populações também pode influenciar a reprodutibilidade dos estudos.¹⁷

O estudo da influência dos ritmos circadianos nas perturbações psiquiátricas levanta várias questões de interesse e propõe-se explicar fenómenos até agora não compreendidos. Um exemplo diz respeito à compreensão dos efeitos benéficos do lítio nas perturbações do humor, sendo estes aparentemente explicados por um modelo cujos intervenientes principais são os genes circadianos.²⁵ De acordo com esta teoria, a acção do lítio é modulada por uma complexa rede de interacção na qual o estímulo luminoso pode desempenhar um papel importante.²⁵

A compreensão das interacções entre o sistema circadiano e as perturbações psiquiátricas poderá ser facilitada pela identificação dos elementos moleculares perturbados na disfunção dos ritmos circadianos, não esquecendo a sua relação com a expressão dos genes circadianos.²⁶ Verifica-se que a estrutura molecular do sistema circadiano é resistente a perturbações genéticas, como mutações e deleções, pelo que para haver repercussões nos ritmos celulares e/ou comportamentais é necessário que ocorram alterações em vários genes circadianos.²⁶

A aplicação clínica destes conhecimentos não se restringe às perturbações psiquiátricas, podendo também beneficiar as pessoas que sofrem de perturbações do sono relacionadas com os ritmos circadianos, como, por exemplo, o *jet lag* ou o trabalho por turnos.⁵

Pode concluir-se que existem alterações da ritmicidade circadiana num conjunto de distúrbios psiquiátricos, sendo, todavia, difícil demonstrar a contribuição dos genes circadianos como os genes *CLOCK* ou variantes genéticas dos genes *Per3*, da família dos genes *period*.^{4, 27} Para superar estas limitações, a investigação científica deverá incidir em três aspectos fundamentais: caracterização sistemática dos fenótipos comportamentais em modelos animais com mutações dos genes circadianos, identificação de outros factores genéticos intervenientes na função circadiana e comportamental e, ainda, estudo dos polimorfismos genéticos em todas as perturbações psiquiátricas.⁴

O conhecimento assim produzido poderá ser muito útil, não só para a melhor compreensão da patofisiologia das perturbações psiquiátricas, mas também para a adaptação das modalidades terapêuticas já existentes ou desenvolvimento de novas estratégias com melhor perfil de tolerabilidade, segurança e resultados satisfatórios.

Conclui-se que variações do padrão de secreção da melatonina podem conduzir a alterações sintomáticas do sono e de perturbações do humor.⁶ Deste modo, a aplicação da agomelatina, um agonista melatoninérgico, como agente antidepressivo, com capacidade de melhorar a qualidade do sono, constitui um bom exemplo da aplicação do conhecimento do sistema circadiano na psiquiatria.⁶

Verifica-se que o estudo dos ritmos circadianos permite encarar as perturbações psiquiátricas numa perspectiva multidimensional, o que trará benefícios na abordagem dos doentes e na forma como estas perturbações são estudadas.¹³

As dificuldades mencionadas não devem desmotivar o interesse por esta área de conhecimento, até porque são vários os aspectos que carecem de maior investigação. A caracterização do cronotipo de cada indivíduo e a observação das suas variações com a idade podem permitir compreender melhor algumas das perturbações da ritmicidade circadiana.

Será interessante estudar a correlação entre as respostas à terapêutica com antidepressivos convencionais e a recuperação de disfunções do sistema circadiano.²⁸

Os resultados promissores dos estudos em modelos animais, conduziram à observação clínica dos possíveis efeitos terapêuticos da terapia luminosa nos doentes com perturbação afectiva sazonal.²⁹ Não se pode, contudo, ignorar que este tipo de abordagem poderá ter efeitos não circadianos, que serão possivelmente mais notórios quando aplicada em perturbações com mecanismos circadianos menos evidentes, como é o caso da depressão não sazonal, da perturbação depressiva pré-menstrual e da bulimia.²⁹

Em suma, verifica-se que a coordenação dos ritmos circadianos está a cargo de um complexo sistema onde participam, de forma bem organizada, mecanismos moleculares, bioquímicos, fisiológicos e comportamentais.² Apesar deste sistema potenciar a adaptação ao meio e a sobrevivência, a alteração da sua complexidade pode contribuir para a génese de conflitos internos que, em última instância, poderão adquirir contornos patológicos.²

O mundo actual, que nos inunda permanentemente de estímulos das mais variadas índoles, pode facilitar a disfunção dos ritmos circadianos. Neste desafio permanente em que o meio envolvente nos coloca, o cronotipo individual não deverá ter efeitos na saúde individual, a não ser que se tente adoptar um estilo de vida que desafie os nossos relógios biológicos.³⁰

Verifica-se, portanto, que o estudo do papel dos ritmos circadianos nas perturbações psiquiátricas é um desafio actual, cujos resultados terão aplicabilidade clínica, sendo um âmbito de estudo cujas *nuanças* foram apenas brevemente abordadas nesta monografia.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Rui Coelho e à Professora Doutora Lia Fernandes, respectivamente orientador e co-orientador desta monografia, pelo contributo para a elaboração deste trabalho.

Bibliografia

1. MONTELEONE P, MAJ, M: The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 701-11.
2. GERMAIN A, KUPFER DJ: Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 571-85.
3. FALCÓN E, COLLEEN AM: A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology* 2009; 56: 91-6.
4. BARNARD AR, NOLAN PM: When clocks go bad: neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. *PLoS Genet* 2008; 4: e40.
5. TOH KL: Basic science review on circadian rhythm biology and circadian sleep disorders. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 662-8.
6. SRINIVASAN V, PANDI-PERUMAL SR, TRAKHT I *et al*: Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* 2009; 165: 201-14.
7. VERSTER GC: Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry. *Afr J Psychiatry* 2009; 12: 42-6.
8. MALDONADO MD, REITER RJ, PÉREZ-SAN-GREGORIO MA: Melatonin as a potencial therapeutic agent in psychiatric illness. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 391-400.
9. AMIR S, STEWART J: Motivational modulation of rhythms of the expression of the clock protein PER2 in the limbic forebrain. *Biol Psychiatry* 2009; 65:829-34.

10. BENCA R, DUNCAN MJ, FRANK E, MCLUNG C, NELSON RJ, VICENTIC A: Biological rhythms, higher brain function, and behavior: gaps, opportunities, and challenges. *Brain Res Rev* 2009; 62: 57-70.
11. NIERVERGELT CM, KRIPKE DF, BARRET TB *et al*: Suggestive evidence for association of the circadian genes *PERIOD3* e *ARNTL* with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 234-41.
12. HARVEY AG: The adverse consequences of sleep disturbance in pediatric bipolar disorder: implications for intervention. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18: 321-38.
13. SORECA I, FRANK E, KUPFER DJ: The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determinates long-term prognosis? *Depress Anxiety* 2009; 26:73-82.
14. DESCHENES CL, MCCURRY SM: Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11: 20-6.
15. HARPER DG, STOPA EG, MCKEE AC *et al*. Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 353-60.
16. MANSOUR HA, WOOD J, LOGUE T *et al*. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2006; 5:150-7.
17. AHN YM, CHANG J, JOO YH, KIM SC, LEE KY, KIM YS: Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord* 2008; 10: 271-5.
18. KISHI T, KITAJIMA T, IKEDA M *et al*. Association study of clock gene (*CLOCK*) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 293-7.
19. MARTIN JL, JESTE DV, ANCOLI-ISRAEL S: Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 251-9.
20. LI S, SHI J, EPSTEIN DH *et al*: Circadian alteration in neurobiology during 30 days of abstinence in heroin users. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 905-12.
21. HOWELL MJ, SCHENCK CH, CROW SJ: A review of nighttime eating disorders. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 23-34.
22. PRETI A, MIOTTO P: Diurnal variations in suicide by age and gender in Italy. *J Affect Disord* 2001; 61: 253-61.

23. BENEDETTI F, BARBINI B, COLOMBO C, SMERALDI E: Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 2007; 11:509-22.
24. CHELLAPPA SL, SCHRÖDER C, CAJOCHEN C: Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: is there a link? *Sleep Med* 2009; 10: 505-14.
25. HAMPP G, ALBRECHT U: The circadian clock and mood-related behavior. *Commun Integr Biol* 2008; 1: 1-3.
26. BAGGS JE, PRICE TS, DITACCHIO L, PANDA S, FITZGERALD GA, HOGENESCH JB: Network features of the mammalian circadian clock. *PLoS Biol* 2009; 7:e52.
27. ARTIOLI P, LORENZI C, PIROVANO A *et al*: How do genes exert their role? *Period 3* gene variants and possible influences on mood disorder phenotypes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 587-94.
28. EMENS J, LEWY A, KINZIE JM, ARNTZ D, ROUGH J: Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2009; 168: 259-61.
29. LAM RW, LEVITAN RD: Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 469-80.
30. PHILLIPS ML: Of owls, larks and alarm clocks. *Nature* 2009; 458: 142-4.

Legendas

Figura 1 – Esquema representativo da base molecular do funcionamento dos relógios circadianos. (Adaptado com autorização de FALCÓN E e COLLEEN AM A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology* 2009; 56: 91-96.)³

As proteínas CLOCK e BMAL1 (ou NPAS2 BMAL1) agrupam-se em heterodímeros que regulam a expressão dos genes *Period* e *Cryptochrome*. No citoplasma celular, ocorre a translação e as proteínas PER e CRY são fosforiladas, adquirindo a capacidade de entrar no núcleo e inibir a actividade dos heterodímeros CLOCK-BMAL1. As proteínas CK1 ϵ / δ e GSK-3 β modulam a actividade das proteínas PER e CRY ao regular positiva e negativamente a sua acumulação. A ansa representada na zona inferior do núcleo descreve a regulação da proteína BMAL1 pelas proteínas ROR α (estimuladoras) e VER-ERB α (inibidoras).^{1,3}

BMAL1= *Brain and muscle ARNT-like 1*; CK1 ϵ / δ = *Casein kinase 1 ϵ e δ* ; CLOCK = *Circadian locomotor outputcycles kaput*; CRY = *Cryptochrome*; GSK-3 β = *Glycogen synthase kinase 3 β* ; NPAS2 = *Neuronal PAS domain 2*; PER = *Period*; ROR = *Retinoid-related orphan receptor*.

Figura 2 – Representação da organização do sistema circadiano.^{1,2}

IGL= Folheto intergeniculado; GCS= Gânglio cervical superior; NPV= Núcleo paraventricular; NSQ= Núcleo supraquiasmático; SNC= Sistema nervoso central. Setas a tracejado = Inibição (mediada por neurotransmissores como o GABA, VIP, AVP e hormona melatonina). Setas a cheio = Estimulação (mediada por glutamato).

Figuras

Figura 1

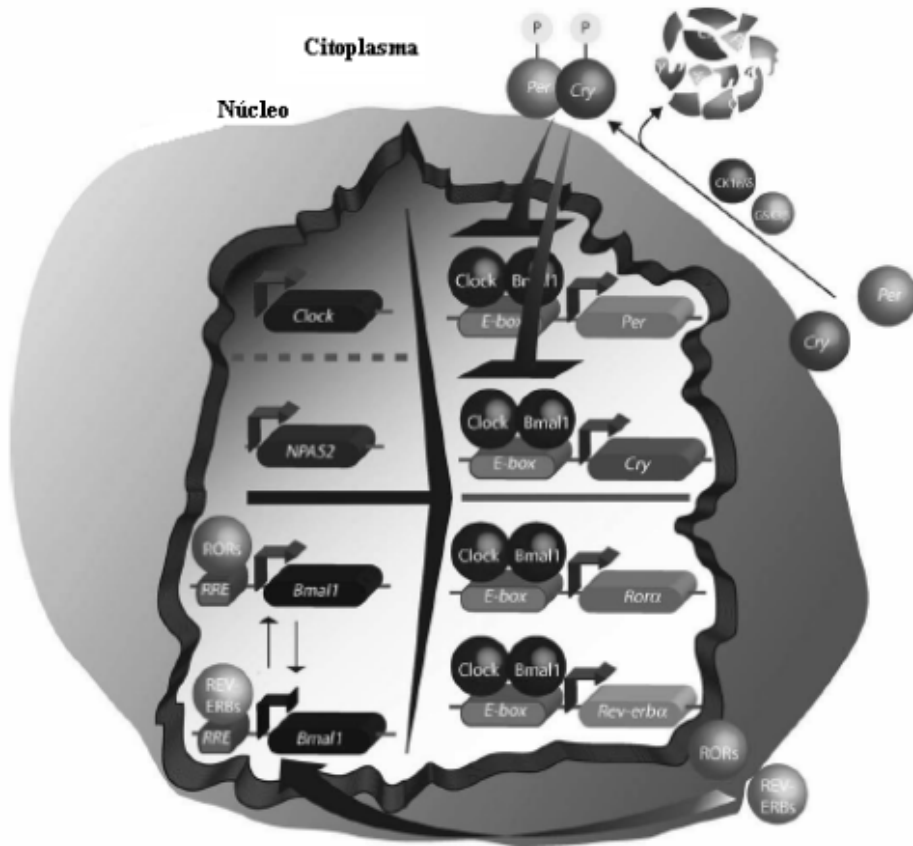
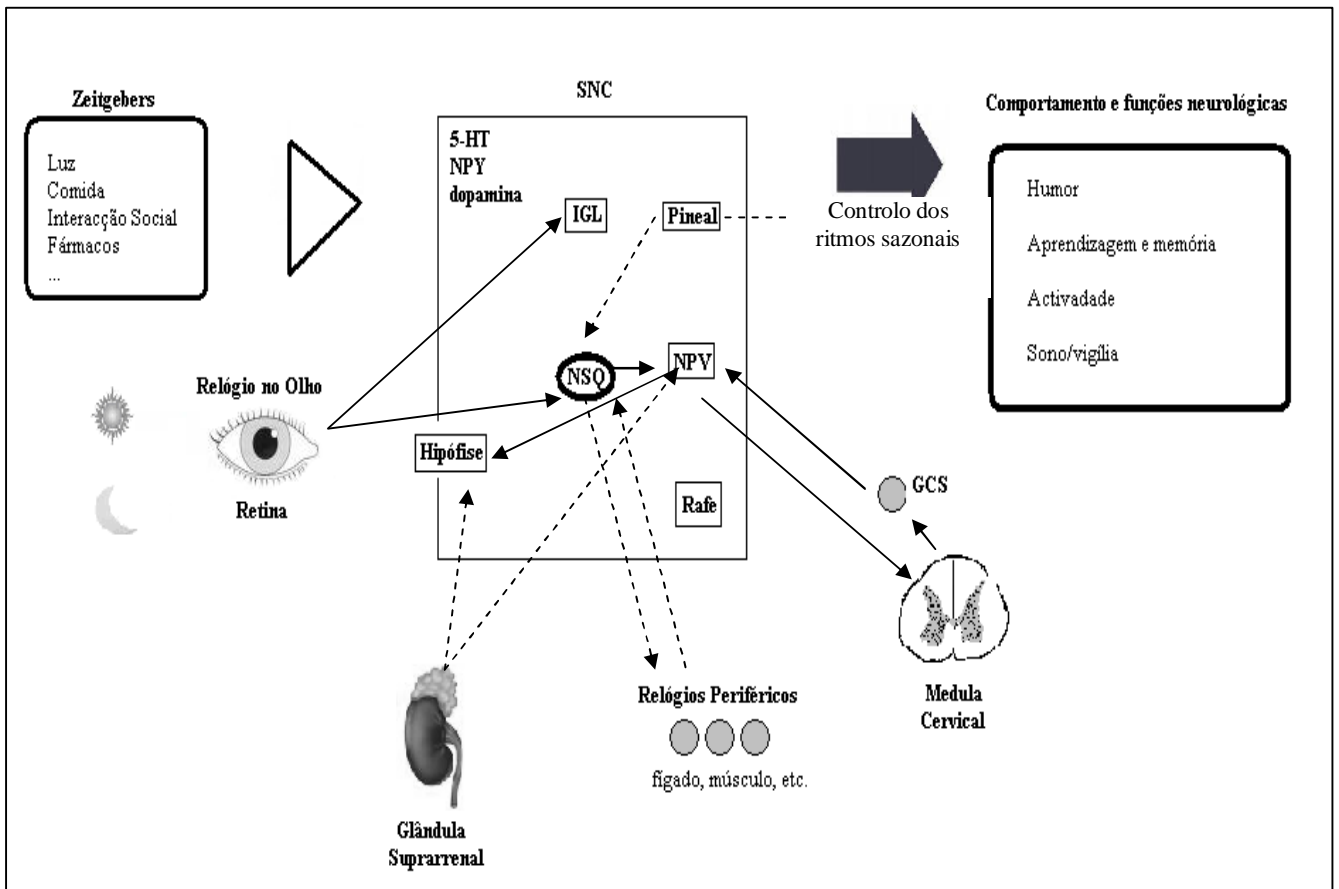


Figura 2



Quadros

Quadro I – Endofenótipos de ritmo/sono em doenças do sistema nervoso central em seres humanos e ratinhos.⁴ (Adaptado com autorização de BARNARD AR, NOLAN PM: When clocks go bad: neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. PLoS Genet 2008; 4: e1000040.)

Doença ou condição nos seres humanos	Ritmo alterado ou endofenótipo de sono	Fenótipos relevantes em ratinhos
Síndrome familiar de fase de sono avançada	Sono precoce e períodos de despertar, ritmos circadianos encurtados.	Ratinhos que expressam mutações mis-sense humanas em Per2 ou CKI δ têm uma actividade de fase avançada num esquema luz-escuridão e uma actividade rítmica mais curta.
Síndrome de fase de sono atrasada	Preferência crepuscular extrema, atraso nas fases de actividade e fases do sono, alteração da regulação da temperatura corporal central e da secreção de melatonina.	Não existem modelos.
Perturbação afectiva sazonal	Sintomas depressivos que ocorrem durante os dias mais curto do Inverno.	Não existem modelos.
Perturbações do humor (depressão unipolar) e psicoses (esquizofrenia, bipolar)	Depressão. Aumento da latência do sono; alterações da continuidade do sono; fase avançada no sistema circadiano endógeno relativo ao esquema de sono; avanços de fase na secreção da hormona de crescimento e na melatonina plasmática; aumento do cortisol plasmático durante a noite. Todas as perturbações afectivas <i>major</i> incluem	Não existe um modelo adequado em ratinhos. Mutantes em sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos mostram alterações na fase circadiana e/ou parâmetros de sono. Mutantes para o gene Clock apresentam níveis menores de ansiedade, mania e hiperactividade. Mutações Npas2 associam-se a perturbações cognitivas. Em mutantes para os genes Clock e

	<p>perturbações das fases dos ritmos circadianos a nível do sono, actividade, temperatura e níveis de hormonas.</p>	<p>Per observa-se uma sensibilização anormal para drogas.</p>
<p>Perturbações do espectro do autismo</p>	<p>Latência do sono prolongada e maior fragmentação do sono. Anomalias no ritmo circadiano e na concentração plasmática média de melatonina.</p>	<p>Ratinhos que expressam uma deleção condicionante do gene Pten têm um período de corrida livre significativamente mais prolongado.</p>
<p>Síndrome de Down</p>	<p>Redução da manutenção do sono, fragmentação do sono, redução da percentagem de sono REM, apneia de sono.</p>	<p>Ratinhos mutantes em Ts65Dn revelam mais actividade na fase luminosa, uma redução da amplitude do ritmo e um avanço de 4 horas na fase de actividade.</p>
<p>Síndrome de Smith-Magenis</p>	<p>Inversão do ritmo de secreção da melatonina. Avanço nas fases de sono/vigília. Despertares nocturnos, sonolência diurna. Redução total do sono REM.</p>	<p>Ratinhos mutantes heterozigóticos com deleção de genes circadianos apresentam um fenótipo hipo-activo e um período circadiano significativamente menor.</p>
<p>Síndrome de Prader-Willi</p>	<p>Apneia de sono, perturbações relacionadas com o sono e alterações comportamentais incluindo sestas e sonolência excessiva durante o dia.</p>	<p>Ratinhos com deficiência do gene mage-like 2 (Magel2) apresentam redução da amplitude da actividade circadiana com aumento da actividade diurna.</p>
<p>Doença de Parkinson</p>	<p>Fragmentação do sono, apneia do sono, perturbações comportamentais do sono REM, sonolência diurna excessiva.</p>	<p>Não há registos de perturbações do sono ou do ritmo circadiano em modelos de ratinhos mutantes.</p>

Doença de Huntington	Despertares nocturnos e desintegração progressiva dos ritmos de actividade diária.	As linhas de ratinhos transgénicos R6/2 têm aumento da actividade diurna e redução da actividade nocturna. Há progressão para a desintegração completa dos ritmos de actividade circadiana diurna.
Doença de Alzheimer	Sono fragmentado, apneia de sono, perturbações do comportamento de sono REM. Atraso da fase do pico de actividade diária.	Ratinhos Tg2576 e PDAPP têm alterações na regulação do sono. Ratinhos Tg2576 também apresentam um período circadiano significativamente maior. Ratinhos TgCRND8 e APP23 revelam alterações no padrão de actividade diária potencialmente semelhantes àquelas manifestadas pelos doentes de Alzheimer.
Envelhecimento	Alterações do sono devido a despertares precoces e diminuição da consolidação do sono. Redução, parcialmente atribuída à idade, na amplitude e avanço de fase dos ritmos circadianos.	O envelhecimento leva ao prolongamento do período da actividade dos ritmos circadianos e reduz a sua amplitude. O estabelecimento da actividade diária é significativamente atrasado, aumentando a sua variabilidade.
Doenças Priónicas	Anomalias graves do sono, perda progressiva circadiana da actividade em repouso, e ritmos da melatonina.	Ratinhos mutantes nulos para proteínas priónicas apresentam um aumento da fragmentação do sono e um período circadiano das actividades significativamente mais longo.

Quadro II – Evidências da desregulação do relógio biológico endógeno do sistema circadiano em doentes com perturbações do humor.^{1, 6, 11, 12}

Observação	Autores
Regularidade na periodicidade das exacerbações e remissões do quadro clínico.	<i>Halberg (1967); Gjessing (1976).</i>
Sono REM com latência curta e outras perturbações do sono/vigília.	<i>Casper e colaboradores (1985); Thase e colaboradores (1991); Benca e colaboradores (1992); Rieman e colaboradores (2001); Harvey (2009); Srinivasan e colaboradores (2009).</i>
Alterações marcadas do humor durante o período diurno, com sintomas mais marcados durante a manhã.	<i>Gordijn e colaboradores (1994); Leibenluft e colaboradores (1992); Peeters e colaboradores (2006).</i>
Elevação da temperatura corporal central durante a noite nos doentes com depressão, que pode reverter com a melhoria clínica do quadro depressivo.	<i>Avery e colaboradores (1987); Souétre e colaboradores (1988); Duncan (1996).</i>
Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal com aumento global da produção de cortisol.	<i>Van Cauter e colaboradores (1996).</i>
Alterações no padrão de secreção da melatonina nos doentes com depressão (não confirmada por <i>Carvalho e colaboradores, 2006</i>), bem como da sensibilidade da melatonina ao efeito supressor da luz.	<i>Claustrat e colaboradores (1984); Lewy e colaboradores (1985); Nurnberger e colaboradores (1988); Parry e Newton (2001).</i>

<p>Os doentes com perturbações afectivas sazonais apresentam episódios de depressão <i>major</i> que ocorrem mais frequentemente durante o Inverno.</p>	<p><i>Rosenthal</i> e colaboradores (1984); <i>Rosen</i> e colaboradores (1990); <i>Levitan</i> (2007).</p>
<p>Efeitos anti-depressores da terapia luminosa.</p>	<p><i>Glickman</i> e colaboradores (2006); <i>Levy</i> e colaboradores (2007).</p>
<p>Associação entre perturbação bipolar e variantes polimórficas dos genes circadianos.</p>	<p><i>Mitterauer</i> (2000); <i>Gould</i> e <i>Manji</i> (2002).</p>
<p>Alteração da ritmicidade dos relógios biológicos pelo efeito de fármacos anti-depressores e estabilizadores do humor.</p>	<p><i>Sprouse</i> e colaboradores (2000); <i>Ogden</i> e colaboradores (2004); <i>Uz</i> e colaboradores (2005).</p>
<p>A agomelatina, um novo fármaco antidepressivo, parece ter como mecanismo de acção a restauração de ritmos circadianos alterados em animais e humanos.</p>	<p><i>Gruca</i> e colaboradores (2004); <i>Quera Salva</i> e colaboradores (2007).</p>