

# Cronobiologia e Psicopatologia<sup>(II)</sup>

## Chronobiology and Psychopathology

### **A questão da biorritmicidade da actividade emocional e dos mecanismos de somatização da angústia**

Os dados actuais sobre a cronobiologia e a cronopsicologia dos estados emocionais no homem assentam sobre um conjunto de trabalhos em animais, dos quais destacamos os de Poirel<sup>[1]</sup>, e cujos resultados apoiam a hipótese da existência de uma estrutura circadiana das emoções, caracterizada pela existência de um conjunto de subsistemas intervenientes no complexo emocional (nomeadamente o sistema da activação central, o sistema visceral e o sistema comportamental da emoção) cuja acrofase se situa pelas 4 horas. Transpondo estes dados para o ser humano e atendendo ao conceito de stress de Selye, Poirel<sup>[1]</sup> sugere que «motivadas por circunstâncias psicológicas particulares, algumas manifestações dos estados emocionais são susceptíveis de variar no decurso do nictémero, atestando a existência de momentos horários de menor resistência».

Deste modo, as flutuações da susceptibilidade a um determinado stress exteroceptivo, a uma agressão dolorosa ou a um traumatismo afectivo podem-se inscrever no campo cronobiológico das flutuações circadianas da reactividade emocional<sup>[2]</sup>.

Atendendo ao facto de a somatização da angústia obedecer às variações diárias do regime tímico, foi possível estabelecer correlações entre algumas doenças psicossomáticas e aquelas variações. Assim, a periodicidade ulcerosa parece integrar não somente o ritmo diário das tomas alimentares, mas também as flutuações da reactividade emocional primária. Na verdade, estudos em ratinhos permitem concluir a existência de uma predominância nocturna no aparecimento das úlceras gástricas<sup>[3]</sup>, o que é um facto coincidente com a hiperactivação central e o aumento da reactividade emocional primária durante a noite. A instabilidade da tensão arterial seguida de hipertensão, inscreve-se nas flutuações tímicas ligadas à agressividade latente, classicamente concebida como o «psicograma» do hipertenso. Os bloqueios vasomotores no domínio da circulação coronária resultariam de um conjunto momentâneo de factores bioquímicos neurovegetativos e psicoafectivos, cujas oscilações se poderiam sobrepor a um momento nictemeral determinado.

O aparecimento de manifestações dermatológicas parece responder a uma conjugação horária privilegiada entre um estado metabólico particular do ciclo da sensibilidade «humoral» e um certo estado momentâneo da reactividade emocional base.

É numa tal perspectiva córtico-visceral que as variações nictemeris das crises dispneicas dos asmáticos podem ser analisadas e constituir verdadeiros ritmos biológicos. Existe uma relação temporal precisa entre os paroxismos nocturnos da asma e a taxa mínima de corticosteróides<sup>[4-6]</sup>.

As afecções ginecológicas e os momentos de intolerância sexual ou certas dores reumatismas são ritmados por ciclos endócrinos, sendo tributários das flutuações da angústia.

Estas interacções psicofisiológicas são demasiado complexas para se poder propor qualquer mecanismo causal, não só devido à existência de metabolismos intermediários, de diferenças ou de concordância

de fase entre os ritmos observados, mas também devido à existência de variações individuais no curso temporal das funções biológicas.

No entanto, e num plano puramente teórico, pode-se propor, como hipótese de investigação, a existência de um mecanismo de ressonância (em determinados momentos do nictémero), entre os ritmos e ciclos biológicos e os ritmos e ciclos de integração neuropsíquica. Apoiam esta hipótese os dados da psicologia do trabalho e da psicologia do espaço que indicam que os ritmos biológicos intervêm no grau de actividade e na eficiência pragmática.

Se uma mudança rápida de mais de 5 fusos horários põe o problema de uma ressinchronização fisiológica e de uma readaptação psicológica, as experiências de isolamento são a favor da manutenção de ritmos de actividade endógenos que persistem na ausência de sincronizadores, mas que não têm uma periodicidade de 24 horas. Para além disso, também os dados da psiquiatria, ao salientarem a raridade de acidentes de trabalho em doentes mentais bem sincronizados e correctamente investidos na sua tarefa ergoterapêutica<sup>[1]</sup>, são argumentos a favor daquela hipótese.

### **Da cronobiologia à psicopatologia**

De entre os quadros psicopatológicos, a depressão é o que tem sido mais estudado em termos das alterações cronobiológicas. Uma das possíveis razões desta preferência encontra-se ao nível clínico. De facto, os estados depressivos apresentam toda uma constelação sintomática onde é possível perceber uma perturbação fundamental da ritmicidade do acontecer psíquico: despertar precoce, variações diurnas do humor, evolução sazonal das fases, periodicidade da doença, entre outros.

Em termos cronobiológicos, as primeiras hipóteses explicativas da depressão datam do pós-guerra, época em que Georgi e Reiss<sup>[7,8]</sup>, entre outros, se apoiaram na excreção urinária de 17-hidroxi-esteróides para formular a primeira hipótese de desregulação dos relógios biológicos na patologia afectiva. Em 1968, Halberg<sup>[9]</sup> ligou os aspectos clínicos aos cronobiológicos, fundamentando-se na periodicidade dos estados depressivos, sobretudo quando se associam aos estados maníacos, para propor um dos primeiros modelos cronobiológicos da depressão fundado sobre um fenómeno de batimento entre dois ritmos dessincronizados. Estudando a actividade córtico-supra-renal aqueles autores demonstraram que a excreção urinária de 17-ceto-esteróides tem um pico cerca das 12 horas nas pessoas normais, enquanto que nos doentes deprimidos este pico se centrava no fim da fase diurna do nictémero<sup>[9]</sup>. Na sequência destes trabalhos, Bunney e col.<sup>[10]</sup> apontaram o nível temporal das hormonas suprarrenais como um indicador predictivo da avaliação da tendência suicidária nos doentes deprimidos. Após a síntese de Sachard<sup>[11]</sup> e segundo trabalhos mais recentes<sup>[12-14]</sup>, há uma concordância quanto à instabilidade do ritmo de excreção urinária de 17-ceto-esteróides nos doentes deprimidos com picos de secreção antes do adormecimento, sendo estes dados considerados como um traço cronobiológico da depressão.

O ritmo da temperatura corporal parece também perturbado na depressão, com uma baixa da amplitude da oscilação (por vezes mesmo com desaparecimento da ritmicidade), uma elevação térmica e, sobretudo, uma décalage em avanço das fases<sup>[13,14]</sup>.

De uma maneira geral podemos dizer que os ritmos biológicos na depressão estão na sua maior parte alterados, sobretudo na amplitude de oscilação, que se encontra quase sempre reduzida e na fase, cuja posição horária está em geral avançada em relação aos indivíduos normais.

O interesse pela utilização da luz no tratamento da depressão tem vindo a crescer. Os fundamentos desta utilização repousam, sobretudo, em três abordagens diferentes. A primeira, tem a ver com o fenómeno da hibernação de certos roedores. Alguns trabalhos sugerem que este estado é reversível com a

iluminação, mesmo que breve, do animal durante o seu sono<sup>[15]</sup>. Tendo em conta o carácter sazonal do comportamento de hibernação, alguns autores sugeriram a existência, no animal, de um período crítico foto-sensível localizado no meio e no fim da noite. Submetido à luz durante este período, o animal percebe um estímulo cronobiológico e sincroniza-se com o ambiente, o que determinaria a sua actividade (reprodução, alimentação), enquanto que no Inverno este período corresponde à obscuridade, pelo que o animal se dessincroniza, isola-se do seu ambiente e hiberna. Se bem que interessante, a existência deste período fotossensível é ainda hipotética no homem.

A segunda abordagem tem a ver com as ligações entre a luz e o sistema nervoso central. A luz tem pelo menos dois papéis: um, evidente, descritivo do ambiente, é transmitido pelas vias nervosas clássicas; o outro, cronobiológico, segue as vias retino-hipotalâmicas para atingir o nódulo supraquiasmático, já descrito como um oscilador central<sup>[16-19]</sup>. Após uma paragem nos gânglios simpáticos cervicais superiores, as fibras vão para a glândula pineal, cuja excitação noradrenérgica activa a N-acetil-transferase que é responsável pela transformação da serotonina em melatonina. Estas ligações mostram, pois, as relações entre a luz e os relógios centrais.

A terceira abordagem centrou-se no estudo do ritmo da melatonina e do seu metabolismo nos quadros depressivos. A melatonina, hormona sintetizada pela glândula pineal a partir da serotonina, responde, no homem, a um ritmo circadiano, já que a sua secreção é inibida por doses suficientes de luz (2500 lux). Parece ser, assim, tanto no homem como no animal, o transmissor cerebral da informação relativa à noção de «é dia ou é noite» e, em função do horário, à noção de «é Verão ou é Inverno». Alguns trabalhos sugerem que a secreção de melatonina é fisiologicamente nocturna no depressivo<sup>[20,21]</sup>, com uma baixa sensível da amplitude secretória<sup>[22]</sup>.

Estas três abordagens conduziram a uma tentativa de tratar os doentes depressivos de recorrência invernical com uma iluminação matinal intensa (fototerapia), expondo indivíduos depressivos voluntários a uma luz artificial (2500 lux) durante duas a três horas após o acordar. Os resultados, para já, parecem satisfatórios<sup>[23-27]</sup>.

Como se disse atrás, a dessincronização é a pedra de toque da cronobiologia da depressão. Papoušek<sup>[28]</sup> foi o primeiro que propôs que esta dessincronização fosse o reflexo de uma perda de «contacto» entre os sincronizadores externos ou internos e os relógios centrais. Apoiados sobre recentes trabalhos<sup>[29-35]</sup> somos tentados a considerar o ser depressivo como que afastado do seu ambiente temporal, em ruptura com o «tempo» que, privando os relógios biológicos das informações temporais, os incitaria a bater sobre o seu período próprio, induzindo esta famosa dessincronização.

Se a depressão tem sido uma patologia privilegiada para o estudo cronométrico, a esquizofrenia tem, praticamente, estado fora do alcance deste tipo de estudos. No entanto, parece-nos ser um dos quadros nosográficos que melhor nos interroga sobre as ligações entre a métrica do tempo e o seu significado vivencial. Se, por um lado, na esquizofrenia o aparecimento de condutas patológicas parece obedecer a um certo determinismo endógeno, por outro lado, o esquizofrénico conserva, ao nível intelectual, as suas referências temporais, se bem que abstractas e desvitalizadas. Os momentos do nictémero estão esvaziados do seu conteúdo vivido; no entanto, as estimações temporais «breves» continuam coerentes<sup>[36]</sup>, o que revela, de forma singular, as implicações ou as dissociações do «tempo vivido» e da memória biológica.

A este respeito, a «duração», solidificada e fragmentada na esquizofrenia, pode ser revitalizada por dados temporais suficientemente preenchidos para permitir uma resincronização biológica e psicológica. Podemos constatar, em alguns esquizofrénicos, um reinvestimento coerente e pragmático do real, após

uma programação regular das actividades do dia. Ao prescrevermos a um esquizofrénico o manejo de um utensílio ou a condução de uma bicicleta, prescrevemos implicitamente um modo particular de apreensão do real, do espaço, da duração, da autonomia, dos esquemas de organização espaço-temporais, que são factores de ressinchronização temporal<sup>[1]</sup>.

Por consequência, a utilização terapêutica do tempo fica apenas virtual no doente confuso, que está em incapacidade mental de permeabilizar o ambiente e de se investir numa cronologia mesmo subjectiva. É claro que a desorientação no tempo e no espaço não abrange a consciência esquizofrénica, que se encontra preenchida de contingências temporais e para as quais os sincronizadores existenciais perderam a sua significação vital e a sua semântica profunda. Mas neste estado singular, uma coerência subjectiva pode ser descodificada e dar lugar a uma psicoterapia.

Estes dados exprimem bem o problema da ambiguidade psicológica do tempo. A fluidez da duração parece desintegrar-se no esquizofrénico que vive fora das categorias temporais espacializadas. A cronobiologia dos espaços quotidianos fixa-se indefinidamente na atemporalidade. É como se os « relógios biológicos» parassem, «fixando» o tempo vivido num momento determinado da evolução da psicose perdendo-se, deste modo, a liberdade da experiência vivida na temporalidade. Como afirmava Ey<sup>[37]</sup> «é precisamente na possibilidade de dominar o desejo [...], isto é, na possibilidade de escapar ao metrónimo de um tempo objectivo e impessoal [ ... ], que reside o sentido 'antropológico' da faculdade de dispor do seu tempo no interior de si...».

É evidente que esta análise não pretende ser exaustiva da patologia temporal e das suas manifestações psicopatológicas, mas sugere alguns temas de reflexão que se enraízam nos fundamentos históricos da psicopatologia.

Segundo alguns conceitos ligados à teoria da evolução, o tecido protoplasmático primitivo teria respondido aos balanceamentos nictemerais da claridade e da obscuridade por estados de actividade e de repouso. Aquando da diferenciação filogenética do tecido nervoso, as estruturas de integração mais antigas teriam manifestado estados de activação e de desactivação funcional ritmados sobre as periodicidades astronómicas da luminosidade solar. No homem, a origem biológica das categorias diurna e nocturna das imagens mentais continua uma questão em aberto, mas inscrita na filogénese do aparelho neuropsíquico.

## Conclusão

Pudemos constatar por este percurso breve, balanceado entre a objectividade dos ritmos biológicos e a subjectividade do tempo vivido que, no plano cronobiológico, a análise experimental das variações temporais do comportamento demonstra que o desfaseamento horário dos sincronizadores confirma a periodicidade circadiana das funções psicofisiológicas e psicopatológicas abrangidas, que o regime fotoperiódico constitui um agente de reajuste privilegiado dos ritmos circadianos do comportamento e que o nível de activação central intervém na manifestação temporal dos traços de comportamento mais altamente hierarquizados.

Estas conclusões remetem-nos para a necessidade de encontrar vias de investigação inovadoras, quer no domínio da psicologia, quer no da psicopatologia, que possibilitem integrar a objectivação de correlações temporais entre diferentes níveis hierarquizados de integração mental.

Se a este nível ficam em aberto as vias de investigação, ao nível metodológico algumas linhas reitoras do quadro teórico-epistemológico de suporte dessa investigação podem ser avançadas com base quer nos resultados das investigações descritas, quer nos dados do vivido psicopatológico.

À escala das investigações psicológicas, o método experimental é impotente quanto à decifração do sig-

nificado teleonómico e do conteúdo semântico da evolução temporal de um comportamento adaptivo ou desviante. Se as únicas referências «científicas» explícitas vêm, justamente, da utilização daquele método, elas devem, no entanto, ser integradas através de registos metodológicos assentes numa hermenêutica epistemológica que dê conta das diferentes significações do vivido da duração. Só assim a questão do tempo pode ultrapassar a «noção epistemológica de invariante», característica do pensamento experimental, através da aplicação de registos conceptuais diferentes ao problema semântico da duração e da alternância temporal. De facto, na perspectiva de uma teoria geral dos sistemas auto-regulados, a possibilidade de formalização lógico-matemática dos ritmos circadianos da vida mental vai na linha das teorias englobantes sobre a coerência das «leis estruturais» regendo o mundo físico e biológico.

Mas, levada aos seus limites, uma axiomatização generalizada manifesta a prevalência das estruturas sobre os conteúdos; isto é, o reducionismo à sintaxe.

É por isso que uma atitude crítica e ponderada deve ser mantida, a fim de evitar um duplo erro: a ilusão do subjectivismo e o artifício das esquematizações.

No duplo nível da investigação fundamental e da investigação clínica estas perspectivas contribuem, no plano teórico, para uma melhor abordagem dos relógios biológicos nos domínios da fisiologia e da patologia do comportamento, seguros, no entanto, de que as discussões seculares sobre a ontologia da duração lembram que os fenómenos temporais apresentam múltiplos registos de interpretação.

«Impossível descrever a psicologia do tempo sem dar aos instantes decisivos a sua causalidade maior», escrevia Bachelard<sup>[39]</sup>. O discurso recente da cronopsicologia acentua o tema da alternância na «continuidade psíquica». O discurso da psicopatologia sublinha o paradoxo da temporalidade: prolongando o instante vivido, a duração esteia-se num espaço epistemológico impossível de conhecer, na medida em que o tempo se dissolve à medida que se constitui. Entretanto, o ritmo que acontece num horizonte especializado e reencontrado permite conhecer o tempo e formalizar-lhe os contornos.



João Marques-Teixeira

## Referências Bibliográficas

- [1] Poirel, C. (1975). *Les Rythmes circadiens en psychopathologie*. Paris: Masson.
- [2] Luo, Z. e S. Inoue (2000). A short daytime nap modulates levels of emotions objectively evaluated by the emotion spectrum analysis method. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54(2): 207-12
- [3] Brown, F., Graeber, R., (1982). *Rhythmic Aspects of Behavior*, New Jersey: Lawrence Erlbaum Publ.
- [4] Burioka, N., M. Miyata, et al. (2005). Alteration of the circadian rhythm in peak expiratory flow of nocturnal asthma following nighttime transdermal beta-2-adrenoceptor agonist tulobuterol chronotherapy. *Chronobiol Int*, 22(2): 383-90.
- [5] Fei, G. H., R. Y. Liu, et al. (2004). Alterations in circadian rhythms of melatonin and cortisol in patients with bronchial asthma. *Acta Pharmacol Sin*, 25(5): 651-6.
- [6] Reinberg, A., J. Ghata, et al. (1963). Nocturnal Asthma Attacks: Their Relationship to the Circadian Adrenal Cycle. *J Allergy Clin Immunol*, 34: 323-30.
- [7] Georgi, F. (1947). Psychophysiologische Korrelafionen, Psychiatrische probleme im licht der rhythmusforschung. *Scheiz Med. Wochen Sch.*, 49: 1267-1280.
- [8] Reiss, M., R. E. Hemphill, et al. (1949). Regulation of urinary steroid excretion; effects of dehydroisoandrosterone and of anterior pituitary extract on the pattern of daily excretion in man. *Biochem J*, 44(5): 632-5.
- [9] Halberg, F., P. Vestergaard, et al. (1968). Rhythmometry on urinary 17-ketosteroid excretion by healthy men and women and patients with chronic schizophrenia; possible chronopathology in depressive illness. *Arch Anat Histol Embryol*, 51(1): 299-311.
- [10] Bunney, W. E., Jr., J. A. Fawcett, et al. (1969). Further evaluation of urinary 17-hydroxycorticosteroids in suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry*, 21(2): 138-50.
- [11] Sachard, E. (1973). Disrupted 24 hours pattern of cortisol secretion in psychotic depression. *Arqu. Gen.Pschiatry*, 28: 19-24.
- [12] Linkowski, P., J. Mendlewicz, et al. (1985). The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 61(3): 429-38.
- [13] Souetre, E., D. Pringuey, et al. (1985). Circadian rhythms and depression. *Ann Med Psychol (Paris)* 143(9): 845-70.
- [14] Souetre, E., D. Pringuey, et al. (1985). Circadian rhythms of the central temperature and blood cortisol in endogenous depression. *Encephale* 11(5): 185-98.
- [15] Elliott, J. A. (1976). Circadian rhythms and photoperiodic time measurement in mammals. *Fed Proc* 35(12): 2339-46.
- [16] Groos, G. e J. Hendriks (1982). Circadian rhythms in electrical discharge of rat suprachiasmatic neurones recorded in vitro. *Neurosci Lett* 34(3): 283-8.
- [17] Groos, G. (1982). The comparative physiology of extraocular photoreception. *Experientia* 38(9): 989-91.
- [18] Underwood, H. e G. Groos (1982). Vertebrate circadian rhythms: retinal and extraretinal photoreception. *Experientia* 38(9): 1013-21.
- [19] Rusak, B. e G. Groos (1982). Suprachiasmatic stimulation phase shifts rodent circadian rhythms. *Science* 215(4538): 1407-9.
- [20] Sekula, L. K., J. F. Lucke, et al. (1997). Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XV: Mathematical modeling of nocturnal melatonin secretion in major depressives and normal controls. *Psychiatry Res* 69(2-3): 143-53.
- [21] Cavallo, A. (1988). Melatonin secretion in depression. *Br J Psychiatry* 153: 707-8.
- [22] Claustrat, B., G. Chazot, et al. (1984). A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry* 19(8): 1215-28.
- [23] Miranda-Scippa, A. M., M. L. Pires, et al. (2008). Pituitary volume and the effects of phototherapy in patients with seasonal winter depression: a controlled study. *Rev Bras Psiquiatr* 30(1): 50-4.
- [24] Gysin, F. e F. Gross (1997). Winter depression and phototherapy. The state of the art. *Acta Med Port* 10(12): 887-93.
- [25] Lesur, A. (1990). Phototherapy in depression. *Rev Prat* 40(18): 1675-6.

- [26] Stewart, K. T., J. R. Gaddy, et al. (1990). Treatment of winter depression with a portable, head-mounted phototherapy device. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14(4): 569-78.
- [27] Wehr, T. A. (1990). Manipulations of sleep and phototherapy: nonpharmacological alternatives in the treatment of depression. *Clin Neuropharmacol* 13 Suppl 1: S54-65.
- [28] Papoušek, M. (1975). Chronobiological aspects of cyclothymia. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb* 43(8): 381-440.
- [29] Taillard, J., P. Sanchez, et al. (1990). Heart rate circadian rhythm as a biological marker of desynchronization in major depression: a methodological and preliminary report. *Chronobiol Int* 7(4): 305-16.
- [30] Monteleone, P., V. Martiadis, et al. (2010). Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Article in press.
- [31] Gorwood, P. (2010). Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression. *J Psychopharmacol* 24(2 Suppl): 15-9.
- [32] Boyce, P. e E. Barriball (2010). Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician* 39(5): 307-10.
- [33] Lewy, A. J., J. S. Emens, et al. (2009). Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Med Clin* 4(2): 285-299.
- [34] Pandi-Perumal, S. R., A. Moscovitch, et al. (2009). Bidirectional communication between sleep and circadian rhythms and its implications for depression: lessons from agomelatine. *Prog Neurobiol* 88(4): 264-71.
- [35] Lader, M. (2007). Limitations of current medical treatments for depression: disturbed circadian rhythms as a possible therapeutic target. *Eur Neuropsychopharmacol* 17(12): 743-55.
- [36] Fraisse, P. (1952). Temporal leads and their pathologic dissociations. *Encephale* 41(2): 122-42.
- [37] Ey, H. (1952). *Études psychiatriques*. Paris: Desclée de Brouwer.
- [38] Bachelard, G. (1963).8. Paris, P.U.F.