

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**PSIQUIATRIA**

*TESE DE DOUTORADO*

**ELABORAÇÃO E VALIDAÇÃO DE UMA ENTREVISTA DE AVALIAÇÃO DE  
RITMOS BIOLÓGICOS EM NEUROPSIQUIATRIA PARA PACIENTES COM  
TRANSTORNO BIPOLAR**

Larriany Maria Falsin Giglio

Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

**Porto Alegre, Agosto de 2012**

### CIP - Catalogação na Publicação

Falsin Giglio, Larriany Maria  
ELABORAÇÃO E VALIDAÇÃO DE UMA ENTREVISTA DE  
AVALIAÇÃO DE RITMOS BIOLÓGICOS EM NEUROPSIQUIATRIA  
PARA PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR / Larriany  
Maria Falsin Giglio. -- 2012.  
80 f.

Orientadora: Flávio Pereira Kapczinski.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto  
Alegre, BR-RS, 2012.

1. ritmos biológicos. 2. transtorno bipolar. 3.  
ciclo sono. I. Pereira Kapczinski, Flávio, orient.  
II. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**PSIQUIATRIA**

*TESE DE DOUTORADO*

**ELABORAÇÃO E VALIDAÇÃO DE UMA ENTREVISTA DE AVALIAÇÃO DE  
RITMOS BIOLÓGICOS EM NEUROPSIQUIATRIA PARA PACIENTES COM  
TRANSTORNO BIPOLAR**

Larriany Maria Falsin Giglio

Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Psiquiatria.

**Porto Alegre, Agosto de 2012**

“Todos os homens buscam a felicidade. E não há exceção. Independentemente dos diversos meios que empregam, o fim é o mesmo. O que leva um homem a lançar-se à guerra e outros a evitá-la é o mesmo desejo, embora revestido de visões diferentes. O desejo só dá o último passo com este fim. É isto que motiva as ações de todos os homens, mesmo dos que tiram a própria vida.”

*Blaise Pascal*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Flávio Kapczinski, exemplo de entusiasmo e dedicação à pesquisa, por todo apoio, confiança, estímulo e inspiração.

Aos colegas do Laboratório de Psiquiatria Molecular e do Programa de Atendimento de Transtorno Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos colegas do Ambulatório de Transtorno Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos amigos, colegas, familiares e professores – que acreditaram em mais essa etapa da minha vida.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa e que contribuem com a minha formação profissional.

Ao meu Pai em que mais uma etapa está distante, mas com certeza continua torcendo e acreditando em mim.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE TABELAS .....	7
LISTA DE FIGURAS .....	8
RESUMO .....	9
ABSTRACT .....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	15
2.1 Histórico do Transtorno Bipolar .....	15
2.1.1 Descrição Clínica .....	15
2.2 Ritmos Biológicos.....	18
2.3 Distúrbios do Sono.....	24
2.4 Sono e Transtorno Bipolar .....	27
3. OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo Geral.....	31
3.2 Objetivos Específicos.....	31
4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	32
5. METODOLOGIA .....	33
5.1 Amostras .....	33
5.2 Análise estatística.....	35
6.1 Artigo 1.....	36
<i>Development and use of a biological rhythm interview.....</i>	36
6.2 Artigo 2.....	44
<i>Circadian preference in bipolar disorder.....</i>	44
6.3 Artigo 3.....	49
<i>Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder. ....</i>	49
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	57
7. ANEXOS.....	59
7.1 Anexo 1.....	60
<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pacientes .....</i>	60
7.2 Anexo 2.....	63
<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Voluntários Saudáveis.....</i>	63
7.3 Anexo 3.....	66
<i>Questionário Aplicado.....</i>	66
7.4 Anexo 4.....	67
<i>Escala BRIAN.....</i>	67

## LISTA DE ABREVIATURAS

TB – Transtorno Bipolar

DM – Depressão Maior

OMS – Organização Mundial da Saúde

REM – Movimento rápido dos olhos

NREM – Movimento não rápido dos olhos

GSK-3 – Glicogênio sintase cinase – 3

GPPG – Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PROTAHBI – Programa de Transtorno do Humor Bipolar

DSM IV – do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Edition*

SCID- I – do inglês *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*

YMRS – do inglês *Young Mania Rating Scale*

HDRS – do inglês *Hamilton Depression Rating Scale*

FAST – do inglês *Functioning Assessment Short Test*

BRIAN – do inglês *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry*

ICC – Correlação Intra-Classe

WCST – do inglês *Wisconsin Card Sorting Test*

## **LISTA DE TABELAS**

### **Artigo 1**

Tabela 1: Demographic and clinical characteristics of the sample. 40

Tabela 2: Factor loadings and reliability of the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) factors. 41

### **Artigo 2**

Tabela 1: Demographic and clinical characteristics of the sample. 45

### **Artigo 3**

Tabela 1: Demographic and clinical characteristics of the sample. 49

Tabela 2: Correlation coefficients (Spearman's rho) between Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) and Functioning Assessment Short Test (FAST) in patients with bipolar disorder. 50

Tabela 3: Regression coefficients (with robust standard errors) for biological rhythm (BRIAN) or functioning (FAST) scores and executive function measured by the Wisconsin Card Sorting Test (controlled for depression score). 50



## **LISTA DE FIGURAS**

### **Artigo 1**

Figura 1: Box plots showing differences between patients with bipolar disorder (BD) and healthy controls in the whole BRIAN scale and individual factors. 41

### **Artigo 3**

Figura 1: Biological rhythm disturbance mediating the relation of bipolar disorder (versus control condition) and functioning. 50

Figura 2: Differences in functioning scores among controls, patients with low BRIAN and patients with a high BRIAN. 50

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O Transtorno Bipolar (TB) acomete de 1-3% da população mundial, está associado a um alto índice de suicídio e desemprego e é considerado uma das patologias mais debilitantes. Um dos obstáculos fundamentais na prevenção do TB é o insuficiente conhecimento a cerca de fatores causais, patofisiológicos e fatores de proteção. Tem sido sugerida a associação de disfunções dos ritmos biológicos à patogênese do TB, indicando um novo alvo de intervenção. **OBJETIVO:** Elaborar e validar uma escala para avaliar os ritmos biológicos de pacientes com TB. Determinar a preferência circadiana destes pacientes e com o uso do novo instrumento validado em conjunto com outras escalas, quantificar o impacto da disfunção dos ritmos biológicos no funcionamento do TB. **METODOLOGIA:** Foram recrutados 81 pacientes com TB e 79 voluntários saudáveis, pareados para o tipo de serviço de saúde utilizado, sexo, idade e nível de escolaridade. Foram determinadas as validades: discriminante, de conteúdo e de construto, da escala para validação *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry* (BRIAN), em comparação com a estabelecida *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). A preferência circadiana foi determinada pela PSQI, o comprometimento funcional foi avaliado com o *Functioning Assessment Short Test* (FAST) e os ritmos biológicos com a escala validada BRIAN. Uma subamostra teve seu funcionamento executivo avaliado com o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). **RESULTADOS:** A escala BRIAN apresentou um perfil consistente de validade e confiabilidade. Os pacientes demonstraram maior propensão à preferência noturna em comparação aos indivíduos controle, e esta, foi associada à latência do sono. Escores de funcionamento e ritmo foram correlacionados nos pacientes e controles. A pontuação na escala BRIAN se mostrou o mais forte preditor de funcionamento no modelo de regressão. Os ritmos biológicos parcialmente mediarão o comprometimento associado ao TB e também foram associados ao funcionamento executivo. Disfunção do ritmo biológico foi um potente preditor de funcionamento em pacientes interepisódicos, podendo também mediar muita da incapacidade transtorno-induzida. **CONCLUSÃO:** Nosso estudo confirma a relação entre TB e disfunção do ritmo biológico. Os resultados sugerem que esta relação pode ser um alvo interessante para diversas intervenções, principalmente com o objetivo de melhorar o funcionamento e prevenir recaídas nos pacientes interepisódicos. Dessa maneira, a escala BRIAN pode ajudar médicos a avaliar melhor seus pacientes e adequar tais intervenções, assim como pesquisadores, a melhorar a avaliação do impacto de novas terapias dirigidas aos ritmos biológicos.

Palavras-chave: ritmos biológicos, transtorno bipolar, ciclo sono/vigília.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Bipolar disorder (BD) affects 1-3% of the world population, is associated with a high suicide rate and unemployment and is currently considered one of the most debilitating illnesses. One of the fundamental obstacles in the prevention of BD is insufficient knowledge pertinent to causative, pathophysiological, and protective factors. It has been suggested the association of dysfunctions of biological rhythms to the pathogenesis of BD, indicating a new target for intervention. **OBJECTIVE:** To develop and validate a scale to assess the biological rhythms of patients with BD. To determine the circadian preference and through the new instrument in conjunction with other scales to quantify the impact of the dysfunction of biological rhythms in the functioning of BD. **METHODS:** Eighty-one patients with a diagnosis of BD and 79 control subjects matched for type of health service used, sex, age and educational level were consecutively recruited. Were probed discriminant, content and construct validity of Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN), concurrent with Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the established scale. Circadian preference was determined by PSQI, functional impairment was assessed with the Functioning Assessment Short Test (FAST) and biological rhythms with the validated BRIAN scale. A subsample had their executive functioning assessed with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). **RESULTS:** The BRIAN scale presents a consistent profile of validity and reliability. Patients were significantly more likely to have an evening preference than control subjects. Circadian preference was also associated with sleep latency. Functioning and rhythm scores were correlated in patients and control subjects. The BRIAN score was the strongest predictor of functioning in the regression model. The rhythm score was also associated with executive functioning. Biological rhythm dysfunction was a potent predictor of functioning in interepisodic patients with BD; it may also mediate much of the disorder-induced disability. **CONCLUSION:** Our study confirms the relationship between BD and dysfunction of the biological rhythm. The results suggest that this relationship may be interesting targets for diverse interventions aiming to improve functioning and prevent relapse in interepisodic BD. Thus, the BRIAN scale may help clinicians to better assess their patients and researchers to improve the evaluation of the impact of novel therapies targeting biological rhythm pathways.

Keywords: biological rhythms, bipolar disorder, sleep/wake cycle.

## 1. INTRODUÇÃO

O relógio biológico controla funções relacionadas à expressão gênica, secreção hormonal, temperatura corporal, funções cognitivas e comportamentais tais como o ciclo sono-vigília (Pittendrigh, 1993; Hida, Kitamura *et al.*, 2012). As alterações dos ritmos circadianos no Transtorno Bipolar (TB) podem ser explicadas pela perda da potência ou da estabilidade circadiana, observada pela diminuição da amplitude dos ritmos e pelo maior número de frequências ou ritmos ultradianos (ritmos com períodos menores do que 20h). Sugere-se que perturbação do sono é um importante sintoma prodrômico do TB, devendo ser considerado um alvo para o tratamento de manutenção farmacológica ou psicossocial (Sylvia, Dupuy *et al.*, 2012).

A harmonização dos ritmos orgânicos com os ciclos ambientais mostra que os ritmos fisiológicos e os comportamentais estão diretamente associados aos ciclos ambientais para a sobrevivência da espécie. No entanto, a falta de sincronização entre os ciclos pode ser decodificada pelos sistemas fisiológicos como um estressor capaz de desencadear, acelerar, perpetuar e agravar os sintomas neuropsiquiátricos, já que os ritmos celulares são integrados a ritmos endócrinos básicos, através da construção de redes rítmicas estruturais e funcionais (Aschoff, 1985; Barreto, 1997; Marques e Menna-Barreto, 1997; N, 1997; Barkai e Leibler, 2000; Glass, 2001).

Estudos sobre o ritmo de secreção fisiológica mostram que a acrofase (horário de maior probabilidade de ocorrência de níveis altos de síntese da serotonina) ocorre pela manhã e a batifase (maior probabilidade de ocorrência de valores mínimos) à noite. Porém, a expressão da enzima N-acetiltransferase, que acetila a serotonina transformando-a em N-acetilserotonina e que após hidroxilação transforma-se em melatonina, tem maior atividade à noite, quando ocorre a acrofase da melatonina

(Aschoff, Von Goetz *et al.*, 1986; Snyder, Borjigin *et al.*, 2006; Etain, Dumaine *et al.*, 2012). A melatonina é sintetizada na glândula pineal, o segundo principal sincronizador dos ritmos circadianos. A secreção deste neuro-hormônio também é altamente responsiva à intensidade da luz através do núcleo supraquiasmático, que dessa maneira, funciona como um *zeitgeber* (neologismo alemão que significa “doador de tempo”, “sincronizador”) na secreção da melatonina. Os níveis deste hormônio sobem antes de deitar, permanecem altos durante o sono, diminuem rapidamente perto de levantar e é quase imperceptível durante o dia, dessa forma, a luz inibe a secreção de melatonina. (Zeitzer, Dijk *et al.*, 2000; Milhiet, Etain *et al.*, 2011).

O desequilíbrio na dinâmica dos ritmos biológicos pode ser tanto o substrato neurobiológico para os transtornos psiquiátricos como o resultado desses. Trata-se de sistemas fisiológicos de relação recíproca, nos quais as estruturas associadas com a geração e manutenção de ritmos como o de sono-vigília podem implicar gênese de transtornos psiquiátricos (Lamont, Legault-Coutu *et al.*, 2007; Plante e Winkelman, 2008). Talvez outra forma de elucidar a questão seja encontrada na conceitualização de uma relação de reciprocidade entre os sistemas, nos quais os transtornos psiquiátricos e ritmos biológicos caracterizam manifestações de um mesmo sistema com alterações em determinadas vias, podendo o desajuste de um contribuir para a expressão ou intensidade do outro (Monk, Buysse *et al.*, 1992).

Segundo Mesquita (Mesquita, 2005) os transtornos do humor podem ocorrer devido ao colapso na organização do ritmo circadiano. Esse colapso pode ser decorrente de: 1) alterações no sistema de temporização em função da diminuição da atividade sináptica dos sistemas monoaminérgicos; 2) irregularidade dos ritmos sociais e menor exposição à luz, levando ao enfraquecimento das pistas temporais sócio-ambientais e 3) um efeito mascarador de sintomas depressivos como diminuição da atividade e das

relações interpessoais sobre a expressão dos ritmos.

Dados de estudos experimentais indicam a importância dos distúrbios da ritmicidade circadiana nos transtornos de humor (Mcclung, 2011). Esses achados poderão ter implicações diagnósticas, fisiopatogênicas e terapêuticas, podendo, sobretudo alterar condutas de estudos clínicos sobre a relação de distúrbios dos ritmos e o curso dos transtornos de humor. No processo de elaboração dos estudos em humanos, identificam-se potenciais limitações que podem afetar os resultados, tais como: impossibilidade de controlar variáveis complexas como turnos de trabalho, hábitos familiares, eventos de vida, entre outros. Acrescente-se a isso a necessidade de se obterem dados fidedignos durante grande número de dias, para representarem pelo menos alguns ciclos de 24h completos, que geralmente corresponde ao período de pelo menos uma semana (Glass, 2001). Dentre as variáveis importantes que podem revelar informações sobre o sistema temporizador estão os ritmos de temperatura, atividade/repouso, ciclo sono/vigília e o ritmo social, o qual funciona como importante *zeitgeber* nos seres humanos (Monk, Flaherty *et al.*, 1990; Monk, Reynolds *et al.*, 2003; Grandin, Alloy *et al.*, 2006a; Milhiet, Etain *et al.*, 2011).

A avaliação do ritmo atividade/repouso por actimetria em crianças e adolescentes com diagnóstico de depressão maior (DM) mostrou que os deprimidos apresentavam menor nível de atividade e menor exposição à luz. Nos adolescentes e nas meninas com DM, houve redução na amplitude circadiana. Possivelmente esses resultados expressam a influência da idade e do sexo nesses parâmetros (Armitage, Hoffmann *et al.*, 2004). Outro estudo no qual foi avaliado o padrão de atividade motora em pacientes com DM, não medicados, evidenciou menor nível de atividade motora e reduzida fragmentação da atividade durante o dia nos deprimidos, mas que apresentaram maior nível de atividade e de imobilidade durante o sono (Volkers, Tulen

*et al.*, 2003). Sylvia e colaboradores (2012) relataram que a perturbação do sono é comum entre pacientes bipolares eutímicos e que esta se mostrou um fator de risco para recorrência de episódios de humor. A presença de problemas do sono foi também associada com o histórico de psicose, número de tentativas de suicídio e uso de anticonvulsivante. O grupo sugere que o tratamento do TB deveria incluir a avaliação cuidadosa e a manutenção dos distúrbios do sono (Sylvia, Dupuy *et al.*, 2012).

A temperatura é considerada um marcador robusto da ritmicidade circadiana, pois apresenta oscilações conhecidas e estáveis, com período próximo à 24h. Os menores valores de temperatura dentro do ciclo são observados durante o sono e os maiores durante o dia (Krauchi e Deboer, 2010; Milhiet, Etain *et al.*, 2011). Esse marcador mostrou que ocorre avanço de fase em deprimidos. Há também estudos mostrando que menores oscilações diurnas de humor estiveram associadas a maiores variações de temperatura (Barbini, Benedetti *et al.*, 1998).

Como podemos observar os ritmos biológicos desempenham um importante papel na homeostase do organismo humano. As escalas que avaliam os sinais e sintomas dos transtornos do humor não abordam tais ritmos, por isso, a importância de uma entrevista que avalie os ritmos biológicos e assim auxilie no tratamento do TB.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Histórico do Transtorno Bipolar**

#### **2.1.1 Descrição Clínica**

O TB acomete de 1-3% da população em todo o mundo, e está associado a um alto índice de suicídio e desemprego (Weissman, Bland *et al.*, 1996; Müller-Oerlinghausen, Berghöfer *et al.*, 2002; Grant, Stinson *et al.*, 2005; Merikangas, Jin *et al.*, 2011). O TB já foi considerado uma das dez principais causas de incapacitação mundial pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Lopez e Murray, 1998) e hoje é considerado uma das patologias mais debilitantes globalmente (Magalhães, Kapczinski *et al.*, 2012b). Na maioria dos casos, os pacientes seguem um curso crônico e recidivante (Magalhães, Kapczinski *et al.*, 2012a), juntamente com o aumento das taxas de mortalidade devido às altas taxas associadas de comorbidades e suicídio (Taylor, Bressan *et al.*, 2011).

O curso clínico do TB é crônico, usualmente caracterizado por períodos de exacerbação dos sintomas (episódios agudos) intercalados por períodos subsindrômicos e períodos de remissão (eutimia) (Belmaker, 2004). Em um estudo de seguimento, que acompanhou pacientes bipolares tipo I por um período médio de 13 anos, se observou que os pacientes permaneceram metade deste período sintomáticos (Judd, Akiskal *et al.*, 2002). Além disto, observa-se que a persistência de sintomas subsindrômicos está associada a um maior risco de reagudização da doença (Perlis, Ostacher *et al.*, 2006) e maior índice de incapacitação (Judd, Akiskal *et al.*, 2005). Do ponto de vista do diagnóstico, os autores pressupõem que a ocorrência de pelo menos um episódio maníaco ou hipomaníaco durante a vida é suficiente para a identificação do TB, na qual a presença de episódio maníaco confere o diagnóstico de TB tipo I, enquanto a presença de episódio hipomaníaco confere o diagnóstico de TB tipo II (Belmaker, 2004). A



presença de um episódio maníaco é definida por uma elevação persistente do humor (humor eufórico ou irritável), acompanhado por pelo menos 3 dos seguintes sintomas (4 se humor irritável):

- a) aumento da autoconfiança ou grandiosidade;
- b) taquilalia ou pressão por falar;
- c) diminuição da necessidade do sono;
- d) pensamento acelerado ou fuga de idéias;
- e) distraibilidade;
- f) alteração do comportamento dirigido para atividades prazerosas, freqüentemente imprudentes ou perigosas;
- g) ou agitação psicomotora.

Além disso, o episódio deve ser suficientemente grave para causar prejuízo significativo no âmbito familiar, social ou ocupacional, ou necessidade de hospitalização ou ter presença de sintomas psicóticos. Devido ao seu curso crônico e à frequente reincidência e gravidade dos sintomas de humor, o tratamento do TB atualmente baseia-se no manejo dos episódios agudos e no tratamento de manutenção como prevenção para ocorrência de novos episódios (Yatham, Kennedy *et al.*, 2005).

Além dos episódios serem incapacitantes, estudos mostram que a demora no diagnóstico e o número maior de crises refletem ou prognosticam uma piora cognitiva e clínica geral do paciente bipolar. Além disto, estudos ainda indicam que alterações neuroquímicas induzidas pela mania estão associadas ao surgimento de efeitos lesionais em células neurais (Post, Ballenger *et al.*, 1982; Friedman, Hoau-Yan-Wang *et al.*, 1993; Johnston-Wilson, Sims *et al.*, 2000). Ou seja, a conduta para que os pacientes se mantenham eutímicos o maior tempo possível, tem um efeito de proteção neuronal, na

medida em que durante as fases maníacas e depressivas os mesmos estão mais suscetíveis aos efeitos de danos ao DNA, por exemplo (Andreazza, Frey *et al.*, 2007).

Entretanto, os índices de recorrência e de resistência aos medicamentos de primeira linha são bastante elevados. Dois estudos que avaliaram indivíduos bipolares tratados em instituições acadêmicas demonstraram que uma alta porcentagem dos pacientes permanece sintomática, mesmo quando “adequadamente tratados” (Post, Denicoff *et al.*, 2003; Dennehy, Suppes *et al.*, 2005). Embora os medicamentos de última geração possuam um melhor perfil de tolerabilidade e segurança em relação aos tradicionais, muito pouco se adicionou, do ponto de vista da eficácia, em relação aos primeiros medicamentos (Castrén, 2005). Possivelmente este pequeno avanço no tratamento do THB se deve ao pouco conhecimento que ainda se tem acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos neste transtorno (Zarate, Singh *et al.*, 2006; Gigante, Bond *et al.*, 2012).

Um dos obstáculos fundamentais na prevenção do TB é o insuficiente conhecimento a cerca de fatores causais, patofisiológicos e fatores de proteção (Brietzke, Mansur, Soczynska, Powell *et al.*, 2012). Um maior entendimento de como diferentes fatores etiológicos interagem para afetar as células cerebrais, os circuitos e as estruturas é fundamental para o avanço da pesquisa de prevenção dos transtornos de humor (Taylor, Bressan *et al.*, 2011). O TB é um transtorno complexo e multifatorial, com fatores genéticos e ambientais que contribuem para a expressão dos sintomas clínicos (Brietzke, Mansur, Soczynska, Kapczinski *et al.*, 2012). Nesse contexto, fatores ambientais como trauma infantil, abuso de substâncias e privação de sono são também fatores de risco para o desenvolvimento do TB (Alaerts e Del-Favero, 2009; Brietzke, Mansur, Soczynska, Kapczinski *et al.*, 2012).

## 2.2 Ritmos Biológicos

Apesar de os ritmos ultracircadianos e circadianos estarem presentes em nosso organismo e fazerem parte de nosso cotidiano, apenas a pouco tempo o estudo dos ritmos biológicos tem recebido a atenção da comunidade científica, passando tais ritmos a serem avaliados numa abordagem sistemática. Na área da Psiquiatria, o estudo dos ritmos circadianos tem sido pouco explorado, apesar de a ritmicidade ser parte integrante do comportamento e dos mecanismos de adaptação e de sobrevivência do ser humano. O tempo é uma dimensão fundamental de toda matéria viva como fonte de pressão seletiva e não apenas como cenário da evolução (Barkai e Leibler, 2000).

A organização temporal de um ser vivo se expressa de duas formas: (1) como reação a estímulos ambientais e (2) como ritmicidade. Esta última forma, a ritmicidade, pode ser entendida pela demonstração da generalidade desse fenômeno em praticamente todos os seres vivos estudados desde o metabolismo celular até o comportamento de populações (Glass, 2001). Um exemplo nos seres humanos é o núcleo supraquiasmático, que funciona como um marca-passo (relógio biológico), integrando as informações externas e as enviando a outras áreas do sistema nervoso central, sincronizando a ritmicidade individual ao período de 24 horas (Ralph, Foster *et al.*, 1990; Takahashi, Hong *et al.*, 2008; Milhiet, Etain *et al.*, 2011).

A endogenicidade dos ritmos proporciona à espécie uma capacidade antecipatória, que permite organizar recursos e atividades antes que sejam necessários (Whitmore, Foulkes *et al.*, 2000). Deste modo, as transições entre estados, como sono-vigília ou do jejum à alimentação, são preparadas progressivamente, antes que o indivíduo acorde ou se alimente (Ostberg, 1973; Aschoff, Von Goetz *et al.*, 1986). A preparação para a vigília em humanos, por exemplo, implica a liberação de hormônios, como o cortisol, e elevação da temperatura interna nas últimas etapas do sono

(Smolensky e Reinberg, 1990; Dijk e Duffy, 1999; Milhiet, Etain *et al.*, 2011). A adaptação temporal consiste na harmonização das fases dos ritmos da espécie com aquelas dos ciclos ambientais. Isto implica que os estados dos ritmos fisiológicos e comportamentais estejam associados às fases mais propícias do ciclo ambiental para a sobrevivência da espécie (Whitmore, Foulkes *et al.*, 2000). Essa harmonização de fases é alcançada através da sincronização ou arrastamento, em que o ritmo em livre-curso, gerado pelo oscilador interno, tem sua fase e frequência ajustadas por um ou mais fatores cíclicos do ambiente (Aschoff, 1985).

Ao fator cíclico ambiental, que promove a sincronização dos ritmos biológicos, Aschoff deu o nome *Zeitgeber*. Mas não só os ciclos geofísicos constituem-se em *Zeitgeber*, também os ciclos de disponibilidade de alimentos ou aqueles determinados por uma organização social, síntese de melatonina, atividade locomotora, temperatura corporal, processamento de memória, sendo que muitos podem sincronizar eficientemente os ritmos de diversas espécies (Aschoff, 1985; Aschoff, Von Goetz *et al.*, 1986; Castillo, Hochstetler *et al.*, 2005; Lyons, Rawashdeh *et al.*, 2005; Rawashdeh e Maronde, 2012). A importância de um ciclo como sincronizador depende das características da espécie, sendo que os ritmos de uma mesma espécie podem ser sincronizados segundo uma hierarquia. No caso do ser humano, a organização social, como horário de trabalho, é um dos mais importantes *Zeitgeber* (Kerkhof, 1985; Noguera, Riu *et al.*, 1999; Grandin, Alloy *et al.*, 2006a).

O fenômeno de sincronização envolve o controle da fase e o período da oscilação arrastada, podendo, em geral, ser efetuado somente dentro de uma faixa de períodos próximos ao período natural do sistema arrastado. Esta definição implica sempre o envolvimento do oscilador biológico, que tem sua fase ajustada por um ciclo ambiental (Glass, 2001). Fatores ambientais podem ter, no entanto, uma ação direta sobre o ritmo

expresso, modificando-o, sem que haja envolvimento do relógio biológico. A esse fenômeno Aschoff chamou mascaramento e explicou tratar-se de “condições experimentais que poderiam ocultar o verdadeiro *Zeitgeber*” (Aschoff, 1985; Glass, 2001).

A possibilidade de responder diretamente a um estímulo ambiental, sem que necessariamente esse estímulo seja um ciclo, proporciona ao organismo uma flexibilidade que não lhe é permitida nos mecanismos rígidos do arrastamento e confere ao mascaramento um papel importante na adaptação temporal (Marques e Menna-Barreto, 1997; Barkai e Leibler, 2000). Como exemplo, podemos citar a modificação da curva de temperatura provocada pela prática de exercício. Dependendo do momento do dia, a intensidade da luz, e a proximidade do exercício físico com o início ou a diminuição da produção circadiana de melatonina, a consequência do exercício sobre o ritmo da melatonina varia. Por outro lado, as concentrações de melatonina também podem influenciar o desempenho físico, e assim, as interações entre exercício físico e melatonina podem ser mutuamente benéficas (Escames, Ozturk *et al.*, 2012).

Sob o entendimento dos fenômenos de arrastamento e mascaramento, o tempo passa a ser entendido não somente como um ordenador de fatos, mas como parte integrante da adaptação e intermodulação de fenômenos biológicos que têm sido objetivo de estudo da cronobiologia. A cronobiologia por sua vez, refere-se ao estudo sistemático das características temporais da matéria viva, em todos os níveis de organização (Marques e Menna-Barreto, 1997; Noguera, Riu *et al.*, 1999; Lemmer, 2009). Através da ubiquidade da organização temporal biológica e do funcionamento rítmico de estruturas e funções, a cronobiologia destaca o tempo como uma dimensão básica do organismo vivo e fonte de pressão seletiva.

A cronobiologia fornece um modelo no qual estruturas rítmicas são encontradas em diferentes sistemas e com diferentes graus de complexidade. Os vários sistemas orgânicos mantêm inter-relações estruturais e temporais através da intermodulação de diversas frequências, que organizam os diversos componentes dessa rede de funcionamento rítmico (Glass, 2001). Essa intermodulação, envolvendo diversas estruturas, representaria de maneira mais fidedigna a integração existente em um organismo. A ritmicidade é classificada basicamente em três tipos: infracircadiano, ultracircadiano e circadiano. Os ritmos circadianos são aqueles que apresentam um período de 24 horas, como, por exemplo, o ciclo sono-vigília e a temperatura corporal. Os ritmos infracircadianos são funções com um período superior a 24 horas e incluem ciclos mensais (ciclo menstrual), ciclos anuais (hibernação). Os ritmos ultracircadianos são funções com um período inferior a 24 horas, como por exemplo, a alternância de sono REM e NREM (Noguera, Riu *et al.*, 1999; Harvey, Mullin *et al.*, 2006).

Existem algumas situações em que ocorre a dessincronização da ritmicidade. Um exemplo é a alteração de ritmos externos devido a viagens transmeridionais, com mudança de horário importante (acima de 4-5 horas) (Kerkhof, 1985; Noguera, Riu *et al.*, 1999). Os sintomas mais frequentes são mudanças de humor, como disforia, irritabilidade e alteração do apetite, do sono e da termorregulação (Mcclung, 2011). A melhora dos sintomas depende da ressincronização: o ritmo da atividade e do sono-vigília leva, aproximadamente, 2 dias para adaptar-se ao novo horário; a temperatura, 5 a 8 dias; a atividade da supra-renal, 2 a 4 semanas (Kerkhof, 1985; Noguera, Riu *et al.*, 1999). Outro exemplo de dessincronização por alterações de ritmos externos é o trabalho com mudança de turnos, que se constitui no principal problema de alteração rítmica em nível laboral. Os indivíduos podem apresentar diminuição da atenção e,

portanto, estar mais propensos a cometer erros e a ser mais vulneráveis a acidentes de trabalho (Ishihara, Miyake *et al.*, 1988; Mcclung, 2011).

Há ainda as alterações classificadas como endógenas, como, por exemplo, a incapacidade de sincronização do ritmo sono-vigília resultando em insônia, além de outros transtornos psiquiátricos (Redfern e Lemmer, 1997). O estudo da relação da cronobiologia com transtornos psiquiátricos tem focado principalmente os transtornos do humor, em especial os transtornos sazonais. Em pacientes deprimidos, em geral tem se encontrado um avanço das fases do sono REM, da temperatura, da secreção de melatonina e do cortisol, sendo que destes padrões, muitos são repetidos no TB (Van Den Hoofdakker, 1994; Redfern e Lemmer, 1997; Milhiet, Etain *et al.*, 2011).

Outra questão que tem despertado o interesse de profissionais da área de saúde mental para aspectos cronobiológicos é a evidência de melhora de pacientes deprimidos, mesmo que não sustentada, através da restrição de sono, bem como de tratamentos de exposição à luz (Redfern e Lemmer, 1997). Apesar de não ser identificada a relação temporal entre a dessincronização e o aparecimento dos sintomas depressivos, a detecção de alterações de ritmos pode vir a ser usada como um elemento adicional no diagnóstico (Van Den Hoofdakker, 1994). Dirlich e colaboradores (Dirlich, Barthelmes *et al.*, 1987) citam algumas limitações para realizar estudos com pacientes psiquiátricos, dentre elas a dificuldade no controle de variáveis e a complexidade das variáveis em estudo. Cabe ainda ressaltar que, em estudos intra-individuais, o número de observações para cada variável tem de ser suficiente para caracterizar um ciclo completo (Glass, 2001).

Uma das subáreas da cronobiologia é a cronopatologia, que estuda as manifestações periódicas dos sinais e sintomas de uma doença e as alterações persistentes da estrutura temporal ligadas ao processo patológico (Mazzoccoli, Paziienza

*et al.*, 2012). Outra subárea é a cronofarmacologia, que estuda a eficácia das drogas em função da hora em que são administradas e a influência delas sobre os ritmos biológicos (Redfern e Lemmer, 1997; Ohdo, Koyanagi *et al.*, 2011). Nesses trabalhos têm sido observadas as diferenças intra-individuais, como a variação dos sintomas de doenças nas 24 horas, a farmacocinética e os efeitos adversos de drogas. Outra forma de estudar os aspectos cronobiológicos é pela observação de variações inter-individuais relacionadas à fase do ciclo característico de cada indivíduo (cronotipos), permitindo a observação e a comparação de grupos (estudos populacionais). Dentre os ritmos biológicos circadianos um dos mais perceptíveis ao homem é o ritmo sono/vigília.

A complexidade do estudo clínico dos distúrbios de ritmo é evidente e os estudos são divergentes em muitos aspectos, desde as definições até as formas de aferição do fenômeno. Indícios da possível magnitude deste problema podem ser levantados pelos resultados de um estudo clínico de contexto assistencial e retrospectivo que envolveu 536 registros de atendimentos ambulatoriais, nos quais apenas 12% das evoluções clínicas e cirúrgicas continham alguma informação relacionada ao ciclo sono/vigília. A partir desses resultados, podem-se levantar algumas questões sobre a relevância do tema nos diversos níveis do conhecimento. Sobretudo porque os resultados existentes não permitem avaliar a real dimensão do problema (Collier, Skitt *et al.*, 2003).

Tais inconsistências nas informações devem-se possivelmente à falta de hábito dos profissionais da saúde de questionar sobre alterações dos ritmos biológicos, ao fato dos pacientes não referirem essas queixas espontaneamente (Collier, 2008) e a inexistência de formas padronizadas de aferição. Embora existam diversas lacunas no estudo dos ritmos biológicos, o seu papel no processo saúde-doença é inquestionável.



### 2.3 Distúrbios do Sono

Nós gastamos um terço da nossa vida dormindo. Se vivermos 70 anos, aproximadamente 27 deles gastamos dormindo, o qual é um estado ativo crítico para o nosso bem estar físico, mental e emocional. De fato, dormir é uma necessidade básica da vida, tão fundamental para a manutenção da saúde como o ar, os alimentos e a água. Mais de 90 patologias do sono tem sido identificadas e, quando o sono é interrompido, as pessoas param de funcionar efetivamente. Insônia é a alteração do sono mais comum em psiquiatria, sendo uma comorbidade frequente de transtornos psiquiátricos (Coleman, Roffwarg *et al.*, 1982; Sánchez-Ortuño e Edinger, 2012). Muitos estudos mostraram que aproximadamente metade dos pacientes com insônia crônica tem um problema de sono que surgiu devido a um transtorno psiquiátrico. A mais proeminente causa psiquiátrica de insônia são as psicoses, transtorno do humor, ansiedade, transtorno do pânico e demência (Costa E Silva, 2006).

O sono humano pode ser dividido em: 1) movimento não rápido dos olhos (NREM), que pode ser subdividido em quatro etapas (estágios 1, 2, 3 e 4), através do qual o sono se aprofunda progressivamente e 2) movimento rápido dos olhos (REM). Isto é, em adultos, o sono segue um padrão de organização, iniciando com estágio 1 do sono NREM, aprofundando até o estágio 4 do sono NREM, passando depois para a fase REM, cada ciclo NREM – REM abrange 70-120 min (Harvey, Mullin *et al.*, 2006).

A função do sono continua a ser debatida, é dito que a fase do sono NREM é importante para a conservação e restauração de energia, também a divisão celular em alguns tecidos é mais rápida, assim como a síntese proteica durante essa fase do sono. Hipóteses sobre a função da fase REM inclui o aprendizado e a consolidação da memória, assim como mecanismo para desaprender informações irrelevantes (Smith, Huang *et al.*, 2005). Uma função adicional e talvez a mais importante para a relação do

sono com transtornos psiquiátricos é o papel do sono REM no processamento emocional e regulação do humor/emoção (Cartwright, Luten *et al.*, 1998; Harvey, Mullin *et al.*, 2006).

Outra hipótese considerando a função do sono foi proposta, sugerindo que os períodos de sono são favoráveis para a plasticidade cerebral (Benington e Frank, 2003). Esta capacidade do cérebro em mostrar plasticidade possibilita-o realizar novas funções por mudanças dos elementos do núcleo central dos nichos (lugares) e/ou conexões em resposta as restrições ambientais (Vaynman e Gomez-Pinilla, 2005). Sugeriu-se que o papel do sono em favorecer a plasticidade cerebral pode ser multidimensional e abranger os processos que variam da reativação dos *ensembles* neuronais durante o sono no pós-treinamento às mudanças celulares (Maquet, 2001)

A definição de insônia, assim como a do próprio sono, tem variado ao longo do tempo e entre autores, refletindo enfoques distintos e a grande complexidade do tema. Algumas noções, entretanto, vêm recebendo maior aceitação: perturbações dos padrões normais de sono; percepção pelo paciente de sono insuficiente; grande variação do tempo de sono necessário e suficiente para cada indivíduo sentir-se bem e ter um bom desempenho no dia seguinte, consequências diurnas da insônia. Muitas vezes, a insônia é acompanhada de uma vigília alterada com sonolência excessiva, cansaço, falta de energia e mal-estar (Lestienne, 1995).

Tagaya e colaboradores (2012) definem os distúrbios do sono como distúrbios em que os sintomas ou fisiopatologia estão relacionados com o sono, independentemente de comorbidades com transtornos físicos e/ou mentais. Classificam os distúrbios do sono em 6 categorias principais: 1) distúrbios do sono relacionados com respiração anormal durante o sono, 2) distúrbios do sono relacionados com movimentos involuntários e/ou sensações anormais durante o sono 3) hipersonia, de origem central não decorrente de

outros distúrbios do sono, 4) distúrbios do ritmo circadiano devido à dessincronização entre sono-vigília, 5) parassonia com comportamento anormal durante o sono e/ou em torno do sono e 6) insônia não decorrente de outros distúrbios do sono (Tagaya, Murayama *et al.*, 2012).

A insônia de acordo com sua alocação no ciclo do sono é classificada como: inicial (dificuldade para iniciar o sono), intermediária (com episódios que interrompem o sono), e terminal (despertar precoce). A insônia também pode ser classificada de acordo com sua duração: transitória (algumas noites), de curta duração (duração inferior a três semanas) e crônica (duração superior a três semanas) (Hill, Cureton *et al.*, 1989).

As insônias transitórias e de curta duração estão mais frequentemente associadas a circunstâncias adversas de vida e estresses. Queixa de sono também pode incluir despertares durante a noite, despertar precoce, dificuldade de manter o sono, pobre qualidade de sono, redução do tempo de sono, sensação de que dormiu e não descansou e pesadelos. Em populações humanas, sabe-se que as interrupções nos ritmos circadianos, atendendo as descritas queixas, incluindo o ciclo sono / vigília, através de mudanças ambientais podem produzir problemas relacionados com o humor em indivíduos vulneráveis (Howland, 2009).

Assim como a insônia está relacionada às manifestações neuro-cognitivas vinculadas ao estresse, a sonolência diurna excessiva é queixa comum de sujeitos submetidos a condições dessincronizadoras do ritmo biológico, como por exemplo: o fenômeno do *jatt leg* e mudanças de turno de trabalho (Hill, Cureton *et al.*, 1989; Howland, 2009). De fato, o impacto dessas alterações agudas nos ritmos é evidente para qualquer indivíduo que tenha experimentado este fenômeno do *jatt leg* após um longo vôo em diferentes fusos horários. Por outro lado, dessincronizações crônicas como o transtorno afetivo sazonal ou “depressão de inverno” é o mais comum de todos os

transtornos de humor, afetando cerca de 10% da população em latitudes temperadas (Howland, 2009; Mcclung, 2011).

Dificuldades para dormir são características fundamentais de transtornos de humor. Esta área tem sido foco de estudos que visam avanços no assunto, entretanto, é dito que muitos dos principais dilemas da associação entre sono e transtornos de humor permanecem, por serem muito complicados (Harvey, 2011). Sugere-se que esta relação deve ser prioridade central para a próxima década, principalmente porque problemas do sono são especialmente prevalentes na esquizofrenia, DM, mania bipolar e em outras doenças mentais, e todos os anos, transtornos do sono, privação do sono e sonolência somam milhões para as contas de seguros de saúde em países industrializados (Costa E Silva, 2006; Harvey, 2011).

## **2.4 Sono e Transtorno Bipolar**

Os ritmos diários são proeminentes em todos os ciclos sono/vigília, temperatura corporal, níveis de hormônios, e mesmo cognição, atenção e humor (Bunney e Bunney, 2000; Reppert e Weaver, 2001a). Os rompimentos nos ritmos biológicos são sabidos estar fortemente associados a transtornos de humor. De fato algumas das características de doenças como DM e TB são anormalidades no ciclo sono/vigília, apetite, e nos ritmos sociais (Boivin, 2000; Bunney e Bunney, 2000; Lenox, Gould *et al.*, 2002; Grandin, Alloy *et al.*, 2006b; a; Thase, 2006; Lamont, Legault-Coutu *et al.*, 2007). Foi constatado que sintomas depressivos são diurnos com a maioria dos sintomas ocorrendo tipicamente pela manhã (Rusting e Larsen, 1998), e que a depressão é mais prevalente em áreas do mundo que recebem pouca luz na maior parte do tempo, as já comentadas altitudes mais temperadas (Booker, Hellekson *et al.*, 1991; Howland, 2009).

Estudos têm evidenciado que transtornos do humor como DM e TB podem ser mais prevalentes em indivíduos que nasceram com pulso de disparo anormalmente deslocado ou arritmico. Como já comentado, o ritmo circadiano anormal está relacionado a uma variedade de funções fisiológicas incluindo temperatura corporal, níveis de cortisol, pressão arterial, pulso, e melatonina, funções essas que se demonstram alteradas em pacientes com DM e TB (Atkinson, Kripke *et al.*, 1975; Kripke, Mullaney *et al.*, 1978; Souêtre, Salvati *et al.*, 1989; Ellenbogen, Santo *et al.*, 2010; Krauchi e Deboer, 2010).

Três linhas de evidências apontam para a importância do sono no TB. Primeira, indução experimental de privação de sono se mostrou associada ao início de hipomania ou mania em uma proporção considerada de pacientes (Wu e Bunney, 1990). Segunda, em uma revisão sistemática de 11 estudos envolvendo 631 pacientes com TB, alterações de sono foram o pródromo mais comum de mania (relatado por 77% dos pacientes) e o sexto pródromo mais comum em depressão bipolar (relatado por 24% dos pacientes) (Jackson, Cavanagh *et al.*, 2003). Terceira, o ciclo sono/vigília tem sido um componente central da conceitualização teórica do TB (Etain, Dumaine *et al.*, 2012).

Ainda, distúrbios do sono foram observados nos estágios iniciais do desenvolvimento de TB, antes mesmo da ocorrência do primeiro episódio de humor, sendo assim, sugerido por pesquisadores como um marcador de susceptibilidade precoce (Duffy, 2009; Harvey, 2009; Skjelstad, Malt *et al.*, 2010). Por outro lado, distúrbios de sono/vigília têm sido observados em pacientes que descreveram sentir-se bem (Harvey, 2008), incluindo muitas medidas como avanço de fase (Salvatore, Ghidini *et al.*, 2008), maior percentagem de sono noturno, uma média mais baixa de avanços de fase de atividades diárias e uma anormal duração do sono (Gruber, Harvey *et al.*, 2009).

Tem sido sugerido também, que ambos, distúrbios do sono e funcionamento circadiano anormal estão relacionadas com fatores de susceptibilidade genética, que interagiriam com catecolaminas que resultariam nos distúrbios de humor (Harvey, 2008), ou seja, uma condição genética poderia levar a uma instabilidade do ritmo circadiano (Etain, Dumaine *et al.*, 2012). A maioria das pesquisas dessa área arrolam os chamados *clock genes*, com foco nestes polimorfismos, embora o lítio e a relação com GSK3 (glicogênio sintase cinase - 3) permaneça um alvo de estudo (Lamont, Legault-Coutu *et al.*, 2007; Etain, Dumaine *et al.*, 2012).

A maioria dos pacientes com TB também relatam insônia quando em depressão, mas uma percentagem significativa desses relata sintomas de hipersonia, com dificuldade para levantar, tempo prolongado de sono durante a noite e/ou excessiva sonolência diurna (Lamont, Legault-Coutu *et al.*, 2007). A relação entre o ciclo sono/vigília e mudanças no humor parecem ser importantes em pacientes com rápidas e frequentes mudanças de estado, os chamados “cicladores rápidos”, principalmente porque foi observado que comumente a mudança da mania/hipomania para a depressão/eutimia ocorre durante ou logo após o sono, enquanto mudanças positivas do humor, da depressão para a mania/hipomania ocorrem após o período de vigília (Feldman-Naim, Turner *et al.*, 1997; Voderholzer, Weske *et al.*, 2002; Lamont, Legault-Coutu *et al.*, 2007).

A relação entre mania e diminuição do tempo de sono é particularmente aparente no início de um episódio maníaco, quando uma escalção típica de três estágios foi descrita (Carlson e Goodwin, 1973). No começo de um episódio maníaco, clínicos frequentemente observam uma privação espontânea de sono devido a uma hiperatividade do paciente, resultando em um aumento dos sintomas maníacos e depois uma subsequente perda do sono. Então, a perda de sono parece agir não apenas como

um fator provocando a mania, mas também como um fator que aumenta durante um episódio maníaco resultando na piora dos sintomas seguido por uma consistente perda de sono (Barbini, Benedetti *et al.*, 1998). Da mesma forma, estresses psicossociais são possíveis causas de rompimento da rotina e do sono, que, em consequência, alteram o ritmo circadiano tornando-se um gatilho para um episódio (Wehr, Sack *et al.*, 1987; Goodwin e Jamison, 1990; Brietzke, Mansur, Soczynska, Kapczinski *et al.*, 2012).

Várias terapias que são utilizadas para o tratamento de transtornos de humor são conhecidas por também modular os ritmos circadianos (Mcclung, 2011). Alguns tratamentos antidepressivos possuem o efeito de avançar a fase dos ritmos circadianos (Lewy, Rough *et al.*, 2007; Terman e Jiuan Su Terman, 2010). Pacientes bipolares podem desenvolver uma resposta antidepressiva rápida e prolongada após uma terapia combinada de total privação do sono, terapia da claridade matutina e fase de sono avançada adjuvante ao tratamento farmacológico (Wu, Kelsoe *et al.*, 2009). Discute-se que provavelmente há modulação da atividade dos fármacos no SNC através de interações com os sistemas da serotonina ou melatonina. Da mesma maneira, foi descrito que as ações terapêuticas do lítio podem estar relacionadas com o ritmo circadiano (Johnsson, Engelmann *et al.*, 1983; Klemfuss, 1992; McClung, 2011), corroborando com as discussões a respeito da relação entre este e o THB.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Elaborar e Validar uma Entrevista de Avaliação de Ritmos Biológicos em Neuropsiquiatria para Pacientes com Transtorno Bipolar.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar os distúrbios dos ritmos biológicos em pacientes com TB.
- Avaliar a preferência matutina/vespertina de pacientes com TB.
- Caracterizar distúrbios do sono em pacientes com TB.
- Aplicação da escala *Functioning Assessment Short Test* (FAST) e correlacioná-la com a *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry* (BRIAN) para pacientes com TB.



#### **4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O estudo está de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (Resolução nº. 196/96), e foi previamente aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (sob o número 07-335).

Todos os participantes foram informados verbalmente sobre a pesquisa, seus objetivos e possíveis benefícios. Foi garantida a confidencialidade dos dados coletados, assim como a possibilidade de recusa ou abandono da pesquisa, em qualquer momento da aplicação sem qualquer prejuízo para o tratamento. Todos os pacientes e voluntários saudáveis que desejaram participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes das aplicações (anexos 1 e 2 respectivamente).

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Amostras

#### Tamanho

- Para validação da escala foram utilizados 81 pacientes e 79 controles. O tamanho da amostra foi estimado para um poder de estudo de 80%, com 5% sendo o grau de significância. Este cálculo de tamanho de amostra foi obtido com o auxílio de consultoria estatística no GPPG-HCPA.

#### Origem

- Os pacientes com TB em estado eutímico foram recrutados consecutivamente no Programa de Transtorno do Humor Bipolar (PROTAHBI) do HCPA, Brasil. Os diagnósticos foram feitos através da Entrevista Clínica Estruturada do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Edition (DSM-IV) – Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)* (First et al, 1998), e os sintomas maníacos e depressivos avaliados pela *Young Mania Rating Scale (YMRS)* (Young, Biggs et al., 1978) e pela *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)* (Hamilton, 1960), respectivamente. Os pacientes foram considerados eutímicos se não preencherem os critérios para episódio maníaco ou depressivo atual, de acordo com o SCID-I e tiverem escore inferior 7 tanto na YMRS quanto na HDRS.
- Os controles foram acompanhantes de pacientes em atendimento ambulatorial de outra especialidade médica no HCPA ou voluntários da comunidade, pareados para o tipo de serviço de saúde utilizado, sexo, idade e nível de escolaridade.

#### Crítérios de Exclusão

- Para o grupo controle foram excluídos os indivíduos que portassem qualquer transtorno psiquiátrico e/ou neurológico ou que estivesse em tratamento ou que

tenha feito algum tratamento com qualquer medicação psiquiátrica. Foram excluídos também indivíduos com histórico pessoal ou familiar de evento cardiovascular ou cérebro-vascular, bem como psiquiátrico e neurológico.

### **Crerios de inclusão**

- Não possuir nenhuma característica que preenchesse algum critério de exclusão e possuir faixa etária entre 18-50 anos.

### **Consentimento informado**

- Anexos 1 e 2.

### **Escala**

- Primeiramente alguns experts em TB foram questionados da relevância de se avaliar os ritmos biológicos. Através de um questionário sobre ritmos biológicos e suas conseqüências chegaremos a um consenso da importância dessa avaliação e suas possíveis aplicações. Depois elaboramos junto com especialistas em cronobiologia, medicina do sono e TB, 50 questões onde abordaram possíveis alterações do ritmo em relação ao estado normal do paciente. Mais tarde essa versão foi utilizada individualmente em 20 pacientes com TB do HCPA. Pacientes com déficit cognitivo ou sintomas psiquiátricos agudos foram excluídos neste nível de teste. Também foram aplicadas essas questões em 20 controles. O entendimento de cada item desta versão preliminar foi questionado a cada paciente selecionado, e questões que oferecerem grande grau de dificuldade foram modificadas. Questões com problemas de compreensão foram reescritas. Finalmente uma análise estatística foi realizada para classificar as questões que melhor avaliaram as alterações dos ritmos biológicos e apenas 21 questões foram selecionadas.

## 5.2 Análise estatística

Para o tratamento estatístico utilizamos o programa estatístico SPSS 11.0 para Windows para compilação e análise dos dados.

- Para verificarmos possíveis alterações entre os pacientes e controles utilizamos os testes “*t*” de Student ou Análises de Variância Univariada (ANOVA), no caso das variáveis apresentarem distribuição normal. As variáveis contínuas com distribuição não-normal foram analisadas através dos testes Mann-Whitney (U) ou Kruskal-Wallis. A normalidade das amostras foi testada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis categóricas foram analisadas através do teste exato de Fisher ou teste do Qui-quadrado ( $X^2$ ).
- Para Validação da Escala, além da aplicação da escala foi feito um reteste em alguns pacientes (n=40). Os pacientes do reteste apresentaram os mesmos escores de HAM-D e YMRS entre as duas avaliações. Nesta etapa foi utilizada como padrão ouro a escala de Pittsburgh e actigrafia. Depois de feito isto, os testes psicométricos são:

Alpha de Crombach

- a) Pearson correlation com padrão ouro
- b) Pearson correlation ou correlação intra-classe (ICC) para o teste-reteste
- c) Curva ROC para definir o ponto de corte.
- d) Análise fatorial (rotação varimax)
- e) Anova pra avaliar a diferença entre polaridades mistas, maníacas e depressivas.

## 6.1 Artigo 1

*Development and use of a biological rhythm interview.*

Larriany Maria Falsin Giglio, Pedro Vieira da Silva Magalhães, Ana Cristina  
Andreazza, Julio CesarWalz, Lourenço Jakobson, Paola Rucci, Adriane Ribeiro Rosa,  
Maria Paz Hidalgo, Eduard Vieta, Flávio Kapczinski

**Publicação:** “Journal of Affective Disorders 118 (2009) 161–165”

## **Abstract**

**Introduction:** As several lines of evidence point to irregular biological rhythms in bipolar disorder, and its disruption may lead to new illness episodes, having an instrument that measures biological rhythms is critical. This report describes the validation of a new instrument, the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN), designed to assess biological rhythms in the clinical setting.

**Methods:** Eighty-one outpatients with a diagnosis of bipolar disorder and 79 control subjects matched for type of health service used, sex, age and educational level were consecutively recruited. After a pilot study, 18 items evaluating sleep, activities, social rhythm and eating pattern were probed for discriminant, content and construct validity, concurrent validity with the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), internal consistency and test-retest reliability.

**Results:** A three-factor solution, termed sleep/social rhythm factor, activity factor and feeding factor, provided the best theoretical and most parsimonious account of the data; items essentially loaded in factors as theoretically intended, with the exception of the sleep and social scales, which formed a single factor. Test-retest reliability and internal consistency were excellent. Highly significant differences between the two groups were found for the whole scale and for each BRIAN factor. Total BRIAN scores were highly correlated with the global PSQI score. **Discussion:** The BRIAN scale presents a consistent profile of validity and reliability. Its use may help clinicians to better assess their patients and researchers to improve the evaluation of the impact of novel therapies targeting biological rhythm pathways.

## 1. Introduction

Daily rhythms are important in everything from sleep/ wake cycles, body temperature, hormone levels, to cognition, attention and mood. Disruptions in daily rhythms have been strongly associated with mood disorders (Bunney and Bunney, 2000; Millar et al., 2004). Indeed, hallmarks of major depressive disorder and bipolar disorder (BD) are abnormal sleep/wake, appetite, and social rhythms. Many of the symptoms of these disorders have a regular 24-hour rhythm: sleep, hunger, energy, ability to concentrate and mood itself (Boivin, 2000).

Disruption of these rhythms by external factors (or zeitgebers) may lead to new mood episodes in those vulnerable (Malkoff-Schwartz et al., 1998; Malkoff-Schwartz et al., 2000). In bipolar disorder, circadian disturbance, such as changes in 24-hour patterns of cortisol and other neurohormones that affect the circadian system have been linked to the precipitation of new episodes (Ehlers et al., 1988). These tend to be more of the manic pole of illness (Malkoff-Schwartz et al., 2000). Accordingly, Goodwin and Jamison (2007) have postulated the existence of interconnected pathways to recurrence of bipolar illness: 1) stressful events; 2) disruptions in social rhythms; and 3) medication nonadherence.

The biology underlying the association of rhythm disturbance and bipolar disorder may be related to the influence of the molecular clock. The levels, release and synthesis-related enzymes of some of the major neurotransmitters implicated in mood regulation, including serotonin, norepinephrine and dopamine, are influenced by circadian rhythms (Weiner et al., 1992; Shieh et al., 1997; Aston-Jones et al., 2001). There are also circadian rhythms in the expression and activity of several of the receptors that bind these neurotransmitters, suggesting that these entire circuits are under circadian control (Kafka et al., 1983; Akhisaroglu et al., 2005). Apparently benign routine changes can place considerable stress on the body's attempt to maintain synchronized sleep/wake, appetite, energy and alertness rhythms (McEwen, 2006; Kapczinski et al., 2008).

Given this relevance, having a clinical instrument that measures biological rhythms in bipolar disorder is critical. Despite the clinical prevalence of sleep complaints, few questionnaires have been specifically designed and validated to measure sleep quality in mental disorders. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al., 1989) is a self-rated questionnaire which assesses sleep quality and disturbances over a 1-month time interval. A social rhythm metric (SRM; Monk et al., 1990) is also available; it consists of a self-report form that requires patients to record 17 daily activities (e.g., time out of bed, first contact with another person, mealtimes, bedtime). It follows that instruments that comprehensively evaluate biological rhythms, including sleep and social rhythms in a determined time frame are lacking.

The current report describes the development and validation of a new instrument, the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN), designed to assess biological rhythms in the clinical setting.

## 2. Methods

### 2.1 Participants

Eighty-one outpatients from the Bipolar Disorder Program at a university hospital were consecutively recruited from September to November 2006 for this validation study. Patients had a clinical diagnosis of BD type I, type II or BD not otherwise specified, confirmed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). They were required not to be in an acute mood episode. Patients with comorbid mental retardation were excluded.

Seventy-nine control subjects were recruited from the hospital catchment area. They were frequency matched for type of health service used, sex, age and educational level. These generally members of people using other health facilities of the hospital. This group was screened with the non-patient version of the SCID to exclude current psychiatry morbidity, had no first-degree relatives with BD schizophrenia or other psychotic. A subsample of 11 euthymic patients and 11 controls underwent a second interview 1 week after the baseline to check test-retest reliability. The period. Participants gave written informed consent before entering the study, which was approved by the local ethics committee.

### 2.2. Instruments

The term “circadian” refers to a time frame of “about 1 day”. Evolution has endowed us with a biological system so that our circadian rhythms become synchronized with the activity in the world around with light, work and eating patterns (Harvey, 2008). The BRIAN is an 18-item interview, developed according to this theoretical framework, by the Bipolar Disorder Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre in Brazil for the clinical evaluation of sleep and rhythm impairment focusing on the main problems experienced by the mentally ill. After a discussion on biological rhythms, experts were asked to elaborate on clinically prevalent rhythm disturbances. From these discussions, fifty-six items were developed. The understanding of each item was probed in a pilot sample of 30 healthy controls and 30 patients with bipolar disorder. From this, the experts selected the 18 judged to be most discriminant and relevant to circadian biology.

The 18 items of the scale were divided in 4 specific areas: sleep, activities, social rhythm and eating pattern. All items are scored from 1 (no difficulties) to 4 (serious difficulties). A semi-structured manual was developed to facilitate rater training and ensure consistency in ratings. The scale is available online in its English and Portuguese versions at [www.pesquisabipolar.com.br](http://www.pesquisabipolar.com.br).

### 2.3. Statistical analyses

Construct validity was assessed through factor analysis; we used Maximum Likelihood with Promax rotation to extract BRIAN factors. The number of factors were selected both by using a Scree plot and the most parsimonious theoretical solution to the data. Items with loadings greater than 0.35 were retained. As homogenous samples tend have less variance concerning common factors, and thus result in falsely low factor loadings, we included controls to add heterogeneity to the analysis (Fabrigar et al., 1999); however, we also performed a sensitivity analysis with patients only.



To evaluate internal consistency, Cronbach's alpha was employed. We used Mann-Whitney's U to compare patient and control group scores. The intraclass correlation coefficient (ICC) was computed for test-retest scores. Concurrent

Table 1

### 3. Results

Interviewers had no problems in completing BRIAN items in the sample, indicating high feasibility. Bartlett's test for sphericity was highly significant ( $p < 0.001$ ), indicating factorability of the BRIAN. For this validation study, a total of 81 patients and 79 controls were included. Groups were well matched regarding age, sex and level of education (Table 1).

After rotation, a three-factor solution, termed sleep/social rhythm factor, activity factor and feeding factor, provided the best theoretical and most parsimonious account of the data and was responsible for 64% of the total variance. Items essentially loaded in factors as theoretically intended, with the exception of the sleep and social scales, which formed a single factor (Table 2). A sensitivity analysis without control subjects yielded a nearly identical solution (data available upon request). Cronbach's alpha was 0.93. ICC for test-retest scores was 0.98 ( $n = 22$ , 95% CI 0.96–0.99). The HAM-D remained constant in the period, with a median of 3 at both interviews ( $Z = 1.00$ ,  $p = 0.32$ ).

Highly significant differences between the two groups were found for the whole scale ( $U = 925.5$ ,  $p < 0.001$ ) and for each BRIAN factor ( $p < 0.001$  for all; Fig. 1). Total BRIAN scores were highly correlated with the global PSQI score ( $\rho = 0.77$ ,  $p < 0.001$ ). A sensitivity analyses with only those patients with a HAM-D score of 7 or less showed practically identical results (data available upon request).

### 4. Discussion

The Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuro-psychiatry (BRIAN) was developed to provide a reliable, valid and standardized measure of biological rhythms and as a clinically interpretable index for clinicians and researchers. Our results showed that the BRIAN scale presents a consistent profile of feasibility, discriminant validity, concurrent validity in relation to the Pittsburgh Sleep Quality Index and internal consistency. Content and construct validity were also demonstrated as items essentially loaded in factors as theoretically intended.

Biological rhythm disturbances have been put forward as relevant factors in the emergence of psychiatric disorders (Frank et al., 2005; McClung, 2007). Several lines of evidence point to irregular biological rhythms in bipolar disorder, such as sleep-wake cycles, temperature, melatonin, and cortisol rhythms (Grandin et al., 2006; Frank et al., 2000). This may be linked to increased allostatic load and possibly worse illness outcomes (McEwen, 2006; Kapczinski et al., 2008). Here we demonstrate that different dimensions of these rhythms are strikingly altered in bipolar disorder. The structure of biological rhythms measured by the BRIAN is entirely consistent with much of the theory postulated regarding sleep and rhythm disturbances in BD.

Some limitations of this validation study are important to acknowledge. As we only included patients from a tertiary care center, and hence most severely affected by BD, these may not represent people with the whole spectrum of affective illness. Regarding construct validity, however, adding heterogeneity to the sample generally increases factor loadings (Fabrigar et al., 1999). Also, although we only included patients with BD, sleep alterations are prominent in other mental disorders, from schizophrenia to anxiety disorders. It would be very interesting to evaluate the performance of the BRIAN in these conditions.

Other validated scales that comprehensively measure biological rhythm alterations in bipolar disorder are lacking, and hence the absence of a gold standard is a further difficulty. Concurrent validity was measured as compared with the PSQI, which is a scale designed to verify only sleep quality. Biological rhythms alterations encompass a broader definition. Specific scales on other important areas related to biological rhythms, such as eating behavior, are currently being developed (Torrent et al., 2008). These might be used in the future to further contrast the full content validity of the BRIAN.

The stabilization of biological rhythms is regarded as an important goal in preventing illness recurrence (Frank et al.,

2000, 2005). Biological rhythms research indicates that individuals who are born with an arrhythmic clock present an increased risk for developing mood disorders (for a review, see McClung, 2007). The Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry was designed as an easy-to-use and quick interview to gauge biological rhythm alterations and provide meaningful data in the clinical setting. Its use may help clinicians to better assess their patients and researchers to improve the evaluation of the impact of novel therapies targeting biological rhythm pathways, including drugs such as agomelatine (Calabrese et al., 2007) or psychosocial interventions (Vieta and Colom, 2004; Frank et al., 2005).

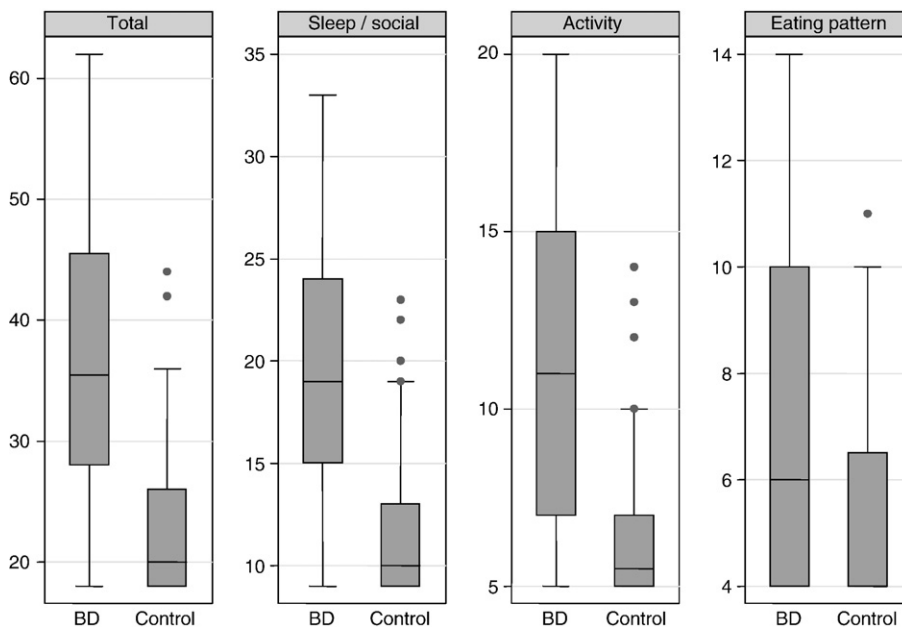


Fig. 1. Box plots showing differences between patients with bipolar disorder (BD) and healthy controls in the whole BRIAN scale and individual factors.

## **Role funding of source**

This study was supported by FIPE-Stanley Medical Research Institute, NARSAD, INCT Translational Medicine, CAPES and CNPq.

## **Conflict of interest statement**

Dr. Vieta has received grant/research support from Almirall, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, the European 7th Framework Program, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Seny Foundation, Servier, the Spanish Ministry of Health (CIBERSAM), the Spanish Ministry of Science and Education, and the Stanley Medical Research Institute; has been a member of the speakers boards for Almirall, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Esteve, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, and Servier; and has served as a consultant for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, GlaxoSmithKline, Janssen, Jazz, Lundbeck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, and UBC. Dr. Kapczinski has received grant/research support from Astra-Zeneca, Eli Lilly, the Janssen-Cilag, Servier, CNPq, CAPES, NARSAD and the Stanley Medical Research Institute; has been a member of the speakers boards for Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen and Servier; and has served as a consultant for Servier. The other authors declare they have no conflict of interest in the matter.

## **Acknowledgements**

The authors thank Professor Ellen Frank, at the University of Pittsburgh, for her insightful comments on initial drafts of this article. Drs. Giglio and Magalhães are supported by doctoral scholarships from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil.

## **References**

- Akhisaroglu, M., Kurtuncu, M., Manev, H., Uz, T., 2005. Diurnal rhythms in quinpirole-induced locomotor behaviors and striatal D2/D3 receptor levels in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 80, 371–377.
- Aston-Jones, G., Chen, S., Zhu, Y., Oshinsky, M.L., 2001. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature Neuroscience* 4, 732–738.
- Boivin, D.B., 2000. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 25, 446–458.
- Bunney, W.E., Bunney, B.G., 2000. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology* 22, 335–345.

- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh sleep quality index - a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 28, 193–213.
- Calabrese, J.R., Guelfi, J.D., Perdrizet-Chevallier, C., Agomelatine Bipolar Study Group, 2007. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disorders* 9, 628–635.
- Ehlers, C.L., Frank, E., Kupfer, D.J., 1988. Social zeitgebers and biological rhythms — a unified approach to understanding the etiology of depression. *Archives of General Psychiatry* 45, 948–952.
- Fabrigar, L.R., Wegener, D.T., MacCallum, R.C., Strahan, E.J., 1999. Evaluating the use of exploratory factor analysis in psychological research. *Psychological Methods* 4, 272–299.
- Frank, E., Swartz, H.A., Kupfer, D.J., 2000. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 48, 593–604.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Thase, M.E., Mallinger, A.G., Swartz, H.A., Fagiolini, A.M., Grochocinski, V., Houck, P., Scott, J., Thompson, W., Monk, T., 2005. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry* 62, 996–1004.
- Goodwin, F.K., Jamison, K.R., 2007. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd Ed. Oxford University Press, New York.
- Grandin, L.D., Alloy, L.B., Abramson, L.Y., 2006. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clinical Psychology Review* 26, 679–694.
- Harvey, A.G., 2008. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *American Journal of Psychiatry* 165 (7), 820–829.
- Kafka, M.S., Wirzjustice, A., Naber, D., Moore, R.Y., Benedito, M.A., 1983. Circadian-rhythms in rat-brain neurotransmitter receptors. *Federation Proceedings* 42, 2796–2801.
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A.C., Frey, B.N., Gomes, F.A., Tramontina, J., Kauer-Sant'Anna, M., Grassi-Oliveira, R., Post, R.M., 2008. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32, 675–692.
- Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B., Sherrill, J.T., Siegel, L., Patterson, D., Kupfer, D.J., 1998. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Archives of General Psychiatry* 55, 702–707 1998.
- Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B.P., Hlastala, S.A., Luther, J.F., Sherrill, J.T., Houck, P.R., Kupfer, D.J., 2000. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychological Medicine* 30, 1005–1016.
- McClung, C.A., 2007. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacology & Therapeutics* 114, 222–232.
- McEwen, B.S., 2006. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. *Metabolism* 55, S20–23.

- Millar, A., Espie, C.A., Scott, J., 2004. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *Journal of Affective Disorder* 80, 145–153.
- Monk, T.H., Flaherty, J.F., Frank, E., Hoskinson, K., Kupfer, D.J., 1990. The Social Rhythm Metric. An instrument to quantify the daily rhythms of life. *Journal of Nervous and Mental Disease* 178, 120–126.
- Shieh, K.R., Chu, Y.S., Pan, J.T., 1997. Circadian change of dopaminergic neuron activity: effects of constant light and melatonin. *Neuroreport* 8, 2283–2287.
- Torrent, C., Vieta, E., Garcia-Garcia, M., 2008. Spanish Working Group for the validation of the Barcelona Bipolar Eating Disorder Scale (BEDS) for bipolar patients with eating disturbances. Validation of the Barcelona Bipolar Eating Disorder Scale for bipolar patients with eating disturbances. *Psychopathology* 41 (6), 379–387.
- Vieta, E., Colom, F., 2004. Psychological interventions in bipolar disorder: from wishful thinking to an evidence-based approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.* 422, 34–38.
- Weiner, N., Clement, H.W., Gemsa, D., Wesemann, W., 1992. Circadian and seasonal rhythms of 5-HT receptor subtypes, membrane anisotropy and 5-HT release in hippocampus and cortex of the rat. *Neurochemistry International* 21, 7–14.

## 6.2 Artigo 2

*Circadian preference in bipolar disorder.*

Larriany Maria Falsin Giglio, Pedro V. S. Magalhães, Mônica Levy Andersen, Julio Cesar Walz, Lourenço Jakobson, Flávio Kapczinski

**Publicação:** “Sleep Breath (2010) 14:153–155”

## **Abstract**

**Purpose** A role for circadian rhythm abnormalities in the pathogenesis of bipolar disorder (BD) has been suggested. The present study assessed circadian preference, a subjective preference for activities in the morning or evening related to chronotype.

**Methods** The sample was comprised of 81 outpatients with

BD in remission and 79 control subjects. Circadian preference was derived from an interview evaluating biological rhythms and sleep pattern from the Pittsburgh Sleep Quality Index.

**Results** Patients were significantly more likely to have an evening preference than control subjects. Circadian preference was also associated with sleep latency.

**Conclusions** The association of evening preference and

longer sleep latency may be related to the frequent clinical observation of a sleep/wake cycle reversal in bipolar disorder.

**Keywords** Circadian rhythm . Bipolar disorder . Morningness . Eveningness . Sleep latency

## **Introduction**

A role for circadian rhythm abnormalities in bipolar disorder (BD) has been suggested [1]. One of the components of the circadian phenotype is the time of day individuals feels best to execute their activities [2]. This circadian preference, a subjective preference for activities in the morning or evening, relies on the familiar concept of chronotype [3].

Circadian preference has been associated with a number of psychological and biological variables. This includes meal times, cognition, body temperature, cortisol, and melatonin secretion [4, 5]. Circadian preference and chronotype are thought of as part of sleep and rhythm alterations existing in euthymic patients with bipolar disorder [6, 7]. A few conflicting studies have been carried out in bipolar disorder, and we believe it has not been established whether individuals with this illness have distinct chronotypes. We aimed in this report to assess circadian preference in a well-characterized sample of patients with BD during remission, as compared to healthy controls. Secondly, we investigated the association of circadian preference with sleep disturbances, which had not been performed thus far, as far as we are aware.

## **Methods**

Eighty-one outpatients from the Bipolar Disorder Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, were consecutively recruited from September to November 2007. Patients had a clinical diagnosis of BD type I, type II or BD not otherwise specified, confirmed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). For this study, the patients were required not to be in an acute mood episode. Patients with comorbid mental retardation were excluded. Seventy-nine control subjects were recruited from the hospital catchment area. They were frequency-matched for type of health service used, sex, age, and educational level. This group was screened with the non-patient version of the SCID to exclude current psychiatry morbidity, had no first-degree relatives with BD, schizophrenia or other psychotic disorders.

Participants gave written informed consent before entering the study, which was approved by the local ethics committee.

Questions regarding circadian preference were derived from an interview developed to evaluate circadian rhythms in BD [8, 9]. Cronbach's alpha for the three items assessing chronotype was 0.90. Items asked for subjective preference for the best period of the day for activities and time when most alert. The scale is available online in its English and Portuguese versions at [www.pesquisabipolar.com.br](http://www.pesquisabipolar.com.br). Chronotype was dichotomized in morningness/eveningness for this analysis as distribution in these questions was clearly bimodal (data available on request). Such distribution has been found in another sample investigating circadian preference in BD [10]. We used subscales of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) to characterize sleep differences among evening and morning types [11]. To evaluate depressive and (hypo) manic symptoms we employed the Hamilton Depression Rating Scale [12] and the Young Mania Rating Scale [13].

Chi-squared tests were used to generate bivariate odds ratios of the association of chronotype and group (patient vs. control). We used Mann–Whitney's U test to compare PSQI scores within chronotypes. All tests are two-tailed.

## Results

The sample was well-matched regarding age, sex, and educational level (Table 1). Overall, subjects with a morning preference were approximately 5 years older ( $F = 6.62$ ,  $p = 0.01$ ), with no sex difference ( $p = 0.86$ ).

Patients had an OR of 3.13 (95%CI 1.59–6.13,  $p = 0.001$ ) of having an evening preference when compared to control subjects. Subthreshold depressive ( $Z = 0.35$ ,  $p = 0.72$ ) and manic ( $Z = 1.19$ ,  $p = 0.24$ ) symptoms were unrelated to chronotype in patients.

Regarding sleep pattern, circadian preference was associated only with sleep latency ( $p = 0.01$ ) in patients. We were unable to find associations with any of the other PSQI subscales (sleep quality, duration, efficiency, disturbances, use of medication or daytime disturbances) or the whole PSQI ( $p > 0.05$  for all). Chronotype was not associated with any of the PSQI subscales in control subjects ( $p > 0.05$  for all).

## Discussion

In this Brazilian sample, euthymic patients with BD had a distinct chronotype distribution from healthy subjects. Among those with BD, an evening preference was more likely than in controls. Furthermore, this phenotype was unrelated to subthreshold symptoms and sleep disturbances, aside from longer sleep latency.

Circadian preference has been investigated in a few studies in BD samples. Results have been somewhat mixed. In two controlled samples, from North American and Korean, a greater preference for evening activity in BD was reported [10, 14]. In one Finnish twin study, there was no difference in circadian type between bipolar and healthy twins [15]. In yet another Finnish sample, bipolar illness was associated with evening preference, when compared to healthy controls [16].

Heritability of genes related to the circadian clock might explain these study differences. Clock genes have been shown to regulate circadian behavior and preference [17]. In this sense, it has been hypothesized that the mood disorders may be



more prevalent in those with abnormally shifted clock. Sleep and rhythm disturbances may be a part of the phenotype corresponding to these circadian clock shifts.

Limitations of the present study include the cross-sectional design of patients treated in a tertiary care facility. This does not allow drawing causal inferences, and longitudinal studies to investigate this association over time are needed. Circadian preference was evaluated with simple items instead of extensive scales. The questions, however, were designed to evaluate subjective preference and have demonstrated excellent reliability. Patients had highly recurrent and severe disease, which may in itself have implications for circadian rhythm. Nonetheless, among patients the medication subscale of the PSQI was not related to chronotype. In fact, the only sleep parameter significantly different in evening types was sleep latency. Defined as the time taken to falling asleep, sleep latency is one commonly affected parameter in sleep disorders. The finding of an association of longer sleep latencies with evening preference is expected. It has been verified in children and healthy university students [18, 19].

There is a frequent clinical observation of a reversal in the sleep/wake cycle in bipolar disorder [20]. The association of an evening preference with longer sleep latency may reflect this impression. Although the data is still preliminary, the few existing small studies indicate that chronotype alterations are part of the circadian phenotype in bipolar disorder.

### **Acknowledgments**

Drs. Giglio and Magalhães are supported by doctoral scholarships from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil. Dr. Kapczinski has received grant/research support from Astra-Zeneca, Eli Lilly, the Janssen-Cilag, Servier, CNPq, CAPES, NARSAD and the Stanley Medical Research Institute; has been a member of the speakers' boards for Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen and Servier; and has served as a consultant for Servier. The other authors declare they have no conflict of interest in the matter.

### **References**

1. Leibenluft E, Suppes T (1999) Treating bipolar illness: focus on treatment algorithms and management of the sleep-wake cycle. *Am J Psychiatry* 156:1976–1981
2. Jang KL, Lam RW, Livesley WJ, Vernon PA (1997) Gender differences in the heritability of seasonal mood change. *Psychiatry Res* 70:145–154
3. Horne JA, Ostberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4:97–110
4. Kerkhof GA (1985) Inter-individual differences in the human circadian system: a review. *Biol Psychol* 20:83–112
5. Dijk DJ, von Schantz M (2005) Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms* 20(4):279–290
6. Harvey AG (2008) Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 165(7):820–829
7. Giglio LM, Andreatza AC, Andersen M et al (2009) Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath* 13(2):169–173

8. Giglio LM, Magalhães PV, Andreazza AC et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Dis* 118(1-3): 161–165
9. Giglio LM, Magalhaes PV, Kapczinski NS, Walz JC, Kapczinski F. Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* (in press).
10. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV et al (2005) Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiol Int* 22(3):571–584
11. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28 (2):193–213
12. Fleck MP, Guelfi JD, Poirier-Littré MF, Lôo H (1994) Application of a structured interview guide adapted to 4 depression scales. *Encephale* 20(5):479–486
13. Vilela JÁ, Crippa JÁ, Del-Bem CM, Loureiro SR (2005) Reliability and validity of a Portuguese version of the young mania rating scale. *Braz J Med Biol Res* 38(9):1429–1439
14. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS (2008) Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord* 10:271–275
15. Hakkarainen R, Johansson C, Kieseppä T et al (2003) Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 3:6
16. Hätönen T, Forsblom S, Kieseppä T, Lönnqvist J, Partonen T (2008) Circadian phenotype in patients with the co-morbid alcohol use and bipolar disorders. *Alcohol Alcohol* 43(5):564–568
17. Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB (2007) The role of circadian clock genes in mental disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 9(3):333–342
18. Gaina A, Sekine M, Kanayama H et al (2006) Morning-evening preference: sleep pattern spectrum and lifestyle habits among Japanese junior high school pupils. *Chronobiol Int* 23 (3):607–621
19. Lehnkering H, Siegmund R (2007) Influence of chronotype, season, and sex of subject on sleep behavior of young adults. *Chronobiol Int* 24(5):875–888
20. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ (2000) Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 48(6):593–604

### 6.3 Artigo 3

*Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder.*

Larriany M. Giglio, Pedro V.S. Magalhães, Natalia S. Kapczinski, Júlio C. Walz, Flávio Kapczinski

**Publicação:** “Journal of Psychiatric Research 44 (2010) 220–223”.

## **Abstract**

Bipolar disorder (BD) is characterized by frequent recurrence, incomplete recovery, cognitive dysfunction and poor functioning. Impairment lingers in the interepisodic period and mechanisms leading to this dysfunctional state are not fully comprehended. To our knowledge the association of biological rhythm dysfunction with functioning in BD has not been assessed directly. The objective of this study was to measure and quantify the impact of rhythm dysfunction on interepisodic functioning in BD. We also tested the association between executive functioning and sleep and rhythm problems. Eighty-one outpatients with BD and 79 matched control subjects were consecutively recruited. Functional impairment was assessed with the Functioning Assessment Short Test (FAST) and biological rhythms with the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN). A subsample had their executive functioning assessed with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Patients and control subjects were well matched. Functioning and rhythm scores were correlated in patients and control subjects. The BRIAN score was the strongest predictor of functioning in the regression model. Biological rhythms partially mediated the impairment associated with bipolar disorder. The rhythm score was also associated with executive functioning. Biological rhythm dysfunction was a potent predictor of functioning in interepisodic patients with bipolar disorder; it may also mediate much of the disorder-induced disability. These results further the notion that biological rhythms may be interesting targets for diverse interventions aiming to improve functioning and prevent relapse in interepisodic bipolar disorder.

## **1. Introduction**

Bipolar disorder is the sixth cause of disability among medical disorders in market societies, even considering a conservative lifetime prevalence estimate of 1% (Murray and Lopez, 1996). Commonly misconceived as a relatively treatment-responsive condition, this illness is characterized by frequent recurrence, incomplete recovery (Vieta and Rosa, 2007), cognitive dysfunction (Kapczinski et al., 2008) and poor functioning (Huxley and Baldessarini, 2007).

During acute episodes, mood and psychotic symptoms possibly explain most of functional impairment. Dysfunction, however, remains in the interepisodic period and mechanisms leading to this state are inadequately comprehended. Cognitive impairment has been consistently associated with dysfunction, being one possible intermediary (Huxley and Baldessarini, 2007).

Sleep problems are present in a majority of interepisodic patients (Giglio et al., 2009a,b). When present, they have been proposed to lead to functional impairment and episode recurrence (Harvey et al., 2005; Harvey, 2008). In individuals with bipolar disorder, routine changes place stress on the body's attempt to maintain synchronized sleep/wake, appetite, energy and alertness. It would be expected from this that sleep and rhythm disturbances be associated with functional impairment in bipolar disorder. To our knowledge, although often clinically seen, the association of biological rhythm dysfunction with functioning in BD has not been directly assessed thus far. Rhythm disturbance has been inconsistently tested in mood disorders, partly due to the inexistence of convenient instruments to capture this construct (Goodwin and Jamison, 2007).

As we have recently described a new instrument that evaluates these disturbances (Giglio et al., 2009b), the objective of this report was to quantify the

impact of biological rhythm dysfunction on functioning in interepisodic bipolar disorder. We hypothesized that rhythm disturbance would mediate, at least partially, the bipolar disorder related disability. Also, we probed a subsample for executive functioning. As such, we tested the association between cognitive impairment and sleep and rhythm problems.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

Eighty-one outpatients were consecutively recruited from September to November 2007. Patients had a clinical diagnosis of BD type I or type II confirmed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). They were required not to be in an acute mood episode according to the SCID. Only those unable to provide consent were excluded. Seventy-nine control subjects were recruited from the hospital catchment area, frequency matched for type of health service used, sex, age and educational level. These were generally family members of people using other health facilities of the hospital. This group was screened with the non-patient version of the SCID to exclude current psychiatry morbidity, had no first-degree relatives with BD, schizophrenia or other psychotic disorders. Participants gave written informed consent before entering the study, which was approved by the local ethics committee.

### 2.2. Instruments

Functional impairment was assessed with the Functioning Assessment Short Test (FAST), an interview that evaluates disability. It includes items on autonomy, work, cognitive functioning, financial issues and interpersonal relationships. It has excellent reliability, both in terms of internal consistency ( $\alpha = 0.95$ ) and test-retest ( $ICC = 0.90$ ). It had good construct validity, with the five-factor structure explaining over 70% of item variance. It also highly discriminates patient and control groups and converges with the Global Assessment of Functioning ( $\rho = 0.70$ ). It has been validated thus far in Brazilian and Spanish populations with very similar factor structures (Rosa et al., 2007; Cacilhas et al., 2009).

We used the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) to evaluate sleep and rhythm impairment. The 18 items of the scale are divided in 3 areas: sleep and social rhythms, activities and eating pattern. Internal consistency ( $\alpha = 0.95$ ) and test-retest reliability ( $ICC = 0.90$ ) were excellent. Again, its structure had construct validity, and explained 64% of item variance. In addition, it highly correlated with the Pittsburgh Sleep Quality Index ( $\rho = 0.77$ ) (Buysse et al., 1989) and successfully discriminated patients and control subjects (Giglio et al., 2009b).

A subsample ( $n = 23$ ) was available for executive functioning assessment with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). The Wisconsin Card Sorting Test (WCST) has been widely used as a neuropsychological test of executive function. It was administered by an experienced psychologist, who was blind to all other clinical measures. WCST domains that were used in the analyses included were those deemed more reliable in assessing executive function (Greve et al., 2005). Namely, the domains were

the number of total correct trials and correctly completed categories, the percentage of perseverative errors and conceptual level responses.

### 2.3. Statistical analyses

We used multiple linear regression with robust estimation of variances to determine independent biological rhythm effects on functioning. These were controlled for potential disability-related confounders (Huxley and Baldessarini, 2007), such as affective symptoms – assessed with the Hamilton Depression Rating Scale and the Young Mania Rating Scale – smoking and age. Linear regression was also used to test rhythm effects on cognitive function. A simple mediation model was assessed with the procedure described by Preacher and Hayes (2004).

To check for a possible threshold in patients, we created two groups. These were based on the scores beneath 1 standard deviation of the mean BRIAN scores in patients, which was also the 75th percentile of the BRIAN in controls (25/26). All tests were two-tailed.

### 3. Results

Patients and control subjects were well matched. Biological rhythm and functioning scores of the groups were strikingly different (Table 1). Functioning and BRIAN scores were significantly correlated both in patients ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.001$ ) and control subjects ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.005$ ). Correlations between subscales are shown in Table 2.

In the regression model, the biological rhythm score was the strongest predictor of functioning ( $b = 0.86$ ,  $t = 8.25$ , 95% CI 0.65–1.07); depressive symptoms ( $b = 1.42$ ,  $t = 4.11$ , 95% CI 0.65–1.07) and age ( $b = 0.28$ ,  $t = 3.24$ , 95% CI 0.65–1.07) also remained associated. Sex, years of education, smoking and the total PSQI score were dropped ( $p > 0.05$  for all). The model explains 60.5% of the variation of functioning in patients. We also ran a model with the “use of medication” subscale of the PSQI instead of the PSQI. The subscale was also dropped producing an identical final model.

The indirect effect for the model with the BRIAN score as a mediator between BD/control status and disability was highly significant ( $Z = 6.49$ ,  $p < 0.001$ , Fig. 1). In the model the indirect effect through biological rhythms ( $b = 14.30$ , S.E. = 1.48,  $p < 0.001$ ) was stronger than the remaining direct effect ( $b = 5.29$ , S.E. = 2.58,  $p = 0.042$ ).

In the subsample which had executive functioning tested ( $n = 23$ ), rhythm score was still correlated with functioning ( $\rho = 0.58$ ,  $p = 0.01$ ). Both were correlated with the executive functioning tests (Table 3).

Finally, we categorized patients in low/high BRIAN scores (25/26) to check for the presence of a functional threshold. This highly discriminated between high and low scorers, whilst there was no difference in disability between low scorers and healthy control subjects (Fig. 2). Measured this way, rhythm dysfunction was present in 81.25% of interepisodic patients.

### 4. Discussion

Rhythm dysfunction was shown to be a potent and independent predictor of functioning in interepisodic patients with bipolar disorder. Most of the functional impairment characteristic of the interepisodic period was mediated through rhythm disturbance. As both constructs were correlated with Wisconsin Card Sort Test results, executive dysfunction may play a role in this association.

Functioning is an outcome of great interest to those with bipolar disorder, and it has been repeatedly shown to be impaired in the interepisode period (Huxley and Baldessarini, 2007; Cacilhas et al., 2009). Clearly, poor interepisodic functioning may to some extent be irreversible, as some domains of cognitive functioning appear stable (Mur et al., 2007, 2008a,b, 2009). Furthermore, poor interepisodic functioning has been associated with both subsyndromal symptoms and relapse risk, indicating a worse overall prognosis (Kapczinski et al., 2009). Our results agree with previous reports showing that sleep disturbance is highly prevalent in bipolar disorder, even in patients not acutely ill. Of note, the biological rhythms score was a better predictor of functioning than sleep in the present study. With over 80% of patients having rhythm dysfunction, this is a relevant issue. For patients with bipolar disorder, it possibly hinders optimal recuperation.

Sleep, however, has also been associated with hippocampal functioning (Van der Werf et al., 2009), and has been shown to mediate the association between depressive symptoms and functioning (Naismith et al., 2009). Overall, there are

suggestions that performance decline may be a neurocognitive sequelae of insomnia (Barnett and Cooper, 2008). Parallel to these results, Frank et al. (2008) have shown in a randomized trial that occupational functioning was more rapidly improved in patients assigned to interpersonal and social rhythm therapy. This association of biological rhythms and functioning in bipolar disorder may thus be clinically relevant. Interventions directly addressing sleep and rhythm disturbance may improve interepisodic functional outcome.

Some limitations of this study are important to acknowledge. We only included patients from a tertiary care center, and hence most severely affected by BD. These patients may not represent people with the whole spectrum of affective illness. As it is a cross-sectional study, it is possible that an unmeasured variable caused this strong association between rhythm and functioning. One other issue is that the cognition subsample is small. This may render our findings linking cognition to rhythm and functioning exceedingly sensitive to chance. Replicating these initial findings and prospectively evaluating rhythm disturbance effects in BD are two important next steps to clarify the causal relations between these constructs. It is important to notice that we probably had such an important effect because patients were not in acute mood episodes. In symptomatic patients it is possible that this relation with disability is different.

As had been previously shown for sleep problems, biological rhythm disturbance is all-encompassing in bipolar disorder. In addition to being more strongly associated with functioning than sleep, rhythm dysfunction may mediate much of the disorder-induced disability. These results suggest that circadian rhythms may be interesting targets for interventions that aim to improve functioning and prevent relapse in bipolar disorder.

### **Conflict of interest statement**

The authors declare they have no conflict of interest in the matter.

### **Contributors**

L.M.G. designed the study, wrote the protocol, participated in data acquisition and interpretation, drafting the article and final approval of this version. PVSM was responsible for the analysis and interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. NSK and JCW participated in study design, data acquisition and final approval of this version. FK was responsible for study design and interpretation of data, drafting the article and final approval of this version.

### **Funding sources**

This study was supported by FIFE-HCPA and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ). These agencies had no role in study design, acquisition and interpretation of data or writing the report.



## Acknowledgement

Drs. Giglio and Magalhães are supported by doctoral scholarships from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil.

Dr. Kapczinski has received grant/research support from Astra-Zeneca, Eli Lilly, the Janssen-Cilag, Servier, CNPq, CAPES, NARSAD and the Stanley Medical Research Institute; has been a member of the speakers' boards for Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen and Servier; and has served as a consultant for Servier. The other authors declare they have no conflict of interest in the matter.

## References

- Barnett KJ, Cooper NJ.** The effects of a poor night sleep on mood, cognitive, autonomic and electrophysiological measures. *Journal of Integrative Neuroscience* 2008;7(3):405–20.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ.** The Pittsburgh sleep quality index – a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989;28:193–213.
- Cacilhas AA, de Silva Magalhães PV, Ceresér KM, Walz JC, Weyne F, Rosa AR, et al.** Validity of a Short Functioning Test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value in Health* 2009;12(4):624–7.
- Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, et al.** The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry* 2008;165(12):1559–65.
- Giglio LM, Andreazza AC, Andersen M, Ceresér KM, Walz JC, Sterz L, et al.** Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath* 2009a;13(2):169–73 [Epub 2008 November 4].
- Giglio LM, Magalhães PV, Andreazza AC, Walz JC, Jakobson L, Rucci P, et al.** Development and use of a biological rhythm interview. *Journal of Affective Disorders* 2009 Feb 20.
- Goodwin F, Jamison KR.** Manic-depressive illness and recurrent depressions. New York: Oxford University Press; 2007.
- Greve KW, Stickle TR, Love JM, Bianchini KJ, Stanford MS.** Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005;20(3):355–64.
- Harvey AG.** Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *American Journal of Psychiatry* 2008;165(7):820–9.
- Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM.** Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(1):50–7.
- Huxley N, Baldessarini RJ.** Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders* 2007(9):183–96.
- Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tranontina J, et al.** Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32:675–92.
- Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al.** Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Reviews in Neurotherapeutics* 2009;9(7):957–66.

- Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E.** Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(7):1078–86.
- Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E.** Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008a;118(5):373–81 [Epub 2008 August 27].
- Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E.** Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008b;69(5):712–9.
- Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E.** Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology* 2009;42(3):148–56 [Epub 2009 March 10].
- Murray CJL, Lopez AD.** The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Global burden of disease and injury series 1996*;vol. 1. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996.
- Naismith SL, Norrie L, Lewis SJ, Rogers NL, Scott EM, Hickie IB.** Does sleep disturbance mediate neuropsychological functioning in older people with depression? *Journal of Affective Disorders* 2009 Jan 5 [Epub ahead of print].
- Preacher KJ, Hayes AF. SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments and Computers* 2004;36(4):717–31.
- Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, et al.** Reliability and validity of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2007;3(5).
- Van Der Werf YD, Altena E, Schoonheim MM, Sanz-Arigitia EJ, Vis JC, De Rijke W, et al.** Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience* 2009;12(2):122–3.
- Vieta E, Rosa AR.** Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. *World Journal of Biological Psychiatry* 2007;8(1):4–11.

## 6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tem sido sugerida a associação de disfunções dos ritmos biológicos à patogênese do TB, indicando um novo alvo de intervenção. Considerando que a ruptura destes ritmos biológicos pode conduzir a novos episódios de doença, entendemos que o desenvolvimento de um instrumento que avalie os ritmos biológicos é essencial. Nesse contexto, tivemos como objetivo elaborar e validar uma escala para avaliar os ritmos biológicos de pacientes com TB. Determinar a preferência circadiana destes pacientes e com o uso do novo instrumento validado em conjunto com outras escalas, quantificar o impacto da disfunção dos ritmos biológicos no funcionamento do TB. A fim de realizar nossos objetivos, três artigos científicos foram publicados.

O primeiro artigo descreve a validação do novo instrumento, desenvolvido para avaliar ritmos biológicos no ambiente clínico. A escala BRIAN apresentou um perfil consistente de validade e confiabilidade. No segundo artigo, os pacientes demonstraram maior propensão à preferência noturna em comparação aos indivíduos controle, e esta, foi associada à latência do sono. Esta associação pôde ser relacionada à frequente observação da inversão do ciclo sono/vigília em TB.

Sabemos que pacientes com TB são caracterizados por frequentes ocorrências de recuperação incompleta, disfunção cognitiva e mau funcionamento. O dano permanente no período interepisódico e os mecanismos que levam a esse estado disfuncional não são totalmente compreendidos. Pelo que sabemos a associação entre a disfunção de ritmos biológicos com funcionamento em TB não foi avaliado diretamente. Dessa forma, o terceiro artigo teve como objetivo mensurar e quantificar o impacto da disfunção rítmica no funcionamento interepisódico em TB e também testar a associação entre funcionamento executivo e problemas de sono e ritmo. O dano funcional foi avaliado com a FAST, uma escala que avalia a funcionalidade de pacientes com TB e os

ritmos biológicos com a escala BRIAN. Uma subamostra teve seu funcionamento executivo avaliado com o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Escores de funcionamento e ritmo foram correlacionados nos pacientes e controles. A pontuação na escala BRIAN se mostrou o mais forte preditor de funcionamento no modelo de regressão. Os ritmos biológicos parcialmente mediaram o comprometimento associado ao TB e também foram associados ao funcionamento executivo. Disfunção do ritmo biológico foi um potente preditor de funcionamento em pacientes interepisódicos, podendo também mediar muita da incapacidade transtorno-induzida.

Dessa maneira, nosso estudo confirma a relação entre TB e disfunção do ritmo biológico. Os resultados sugerem que esta relação pode ser um alvo interessante para diversas intervenções, principalmente com o objetivo de melhorar o funcionamento e prevenir recaídas nos pacientes interepisódicos. Dessa maneira, a escala BRIAN pode ajudar médicos a avaliar melhor seus pacientes e adequar tais intervenções, assim como pesquisadores, a melhorar a avaliação do impacto de novas terapias dirigidas aos ritmos biológicos.

## 7. ANEXOS

### 8.1 ANEXO 1

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pacientes**

### 8.2 ANEXO 2

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Voluntários Saudáveis**

### 8.3 ANEXO 3

**Questionário Aplicado**

### 8.4 ANEXO 4

**Escala BRIAN**

## 7.1 Anexo 1

### *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pacientes*

Termo de Consentimento Informado para Pacientes

**Número do estudo:**

**Nome do sujeito:**

**Data de nascimento:**

**Cód. de identidade do sujeito:**

**Médico supervisor:**

Informações sobre o estudo ao paciente

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar a Dra. Larriany Giglio (51) 99824742.

#### **Qual é o objetivo da pesquisa?**

Com este estudo buscamos identificar os distúrbios de ritmos biológicos em pacientes com transtorno bipolar para ajudar no entendimento e tratamento da doença.

#### **Quais são os riscos em participar?**

O voluntário será submetido a um questionário e uma avaliação cognitiva para verificar se em algum momento de sua vida já sofreu algum transtorno mental grave, como

esquizofrenia, transtornos de humor (como depressão), demência ou dependência de substâncias psicoativas.

### **Itens importantes**

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo.

### **O que eu ganho com este estudo?**

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre o transtorno bipolar. Em curto e médio prazos, não haverá ganhos específicos para o paciente ao participar deste estudo.

### **Quais são os meus direitos?**

Os pesquisadores do Serviço de Psiquiatria e os representantes da Comissão de Ética do HCPA podem necessitar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

## **DECLARAÇÃO:**

Eu,.....declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei o médico sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Paciente

Ass:\_\_\_\_\_

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Ass:\_\_\_\_\_

Data:

Assinatura do Familiar Responsável pelo Paciente

Ass:\_\_\_\_\_

Data:



## 7.2 Anexo 2

### *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Voluntários Saudáveis*

#### *Termo de consentimento informado para voluntários saudáveis*

**Número do estudo:**

**Nome do sujeito:**

**Data de nascimento:**

**Cód. de identidade do sujeito:**

**Médico supervisor:**

#### **Informações sobre o estudo ao voluntário do grupo controle**

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para o sujeito que considere participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas. Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo e o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar a Dra. Larriany Giglio (51)99824742.

#### **Qual é o objetivo da pesquisa?**

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo.

#### **Quais são os riscos em participar?**

O voluntário será submetido a um questionário e uma avaliação cognitiva para verificar se em algum momento de sua vida já sofreu algum transtorno mental grave, como

esquizofrenia, transtornos de humor (como depressão), demência ou dependência de substâncias psicoativas.

### **Itens importantes**

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito. Caso seja constatada alguma patologia na avaliação cognitivo-psiquiátrica, este resultado lhe será informado e você será encaminhado para a triagem do ambulatório de psiquiatria do HCPA.

### **O que eu ganho com este estudo?**

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre a esquizofrenia. Em curto e médio prazos não haverá ganhos específicos pelo voluntário ao participar deste estudo.

### **Quais são os meus direitos?**

Os resultados do teste cognitivo e das dosagens serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, não lhe acarretará problema algum.

**DECLARAÇÃO:**

Eu,.....declaro que:

Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.

Informei o médico sobre todos os medicamentos que tomei nas últimas 24 horas e medicamentos que ainda estou tomando.

Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor.

Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, acarretar qualquer tipo de problema para mim.

Estou ciente de que a informação colhida no questionário é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.

Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Voluntário

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Ass: \_\_\_\_\_

Ass: \_\_\_\_\_

Data:

Data:

### 7.3 Anexo 3

#### Questionário Aplicado

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**  
**Serviço de Psiquiatria**  
Programa de Tratamento do Transtorno de Humor  
Bipolar Laboratório de Psiquiatria Experimental  
  
Laboratório de Psiquiatria Experimental

Protocolo n°

**Data do preenchimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Entrevistador:** \_\_\_\_\_

#### 1. Identificação

1.1. Prontuário HCPA: \_\_\_\_\_

1.2. Nome Completo: \_\_\_\_\_

1.3. Sexo: 1- masculino 2- feminino

1.4. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1.5. Idade: \_\_\_\_ anos

1.6. Etnia: 1- branco 2- não-branco

1.7. Situação Conjugal: 1- solteiro 2- casado ou companheiro fixo  
3- separado ou divorciado 4- viúvo

1.8. Ocupação: 1- estudante 2- com ocupação (remunerada): \_\_\_\_\_  
3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa  
5- em auxílio-doença 6- aposentado por invalidez  
7- aposentado por tempo serviço

1.9. Renda Individual: 1- sim 2- não

1.10. Renda Familiar: R\$ \_\_\_\_\_ (US\$ \_\_\_\_\_)

1.11. Escolaridade: \_\_\_\_ Grau 1-Completo 2- Incompleto  
( \_\_\_\_ anos de estudo completos)

1.12. Repetência escolar: \_\_\_\_ anos repetidos

1.13. Sabe ler e escrever? 1- sim 2- Não

1.14. Endereço : \_\_\_\_\_

1.15. Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

1.16. Telefone para contato: 1- \_\_\_\_\_  
2 - \_\_\_\_\_

1.17. **Peso** atual (medido): \_\_\_\_\_ Kg **Altura** (medida): \_\_\_\_\_ m

## 7.4 Anexo 4

### *Escala BRIAN*

#### **BIOLOGICAL RYTHM INTERVIEW OF ASSESSMENT IN NEUROPSYCHIATRY – BRIAN**

Dos aspectos indicados abaixo assinale a opção que melhor descreve a conduta do paciente nos últimos 15 dias.

##### **SONO**

**1.** Qual o seu grau de dificuldade em dormir na hora habitual.

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**2.** Qual o seu grau de dificuldade em acordar na hora habitual.

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**3.** Qual o seu grau de dificuldade em sair da cama depois de despertar.

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**4.** Qual o seu grau de dificuldade em sentir-se descansado com o número de horas que dorme (estar descansado inclui a sensação subjetiva e desempenho normal em tarefas diárias como dirigir, raciocinar e trabalhar).

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**5.** Qual o seu grau de dificuldade em "desligar" nos momentos de descanso?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

##### **ATIVIDADES**

**6.** Qual o seu grau de dificuldade em terminar todas as atividades que faz em seu trabalho?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**7.** Qual o seu grau de dificuldade em terminar suas atividades habituais (limpar a casa, fazer compras)?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**8.** Qual o seu grau de dificuldade em manter seu ritmo de atividade física (por exemplo: tomar um ônibus/metro ou praticar um esporte – se isto faz parte de sua rotina)

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**9.** Qual é seu grau de dificuldade em cumprir o horário habitual de suas tarefas.

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**10.** Qual o seu grau de dificuldade em manter seu nível de desejo/atividade sexual?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

## **SOCIAL**

**11.** Qual o seu grau de dificuldade em relacionar-se e comunicar-se com as pessoas com quem convive?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**12.** Qual o seu grau de dificuldade em usar de forma equilibrada aparelhos eletrônicos como TV, internet, etc (sem que isto prejudique seu contato com as pessoas com quem convive ou gastem um número de horas desproporcionais as seus outros afazeres).

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**13.** Qual o grau de dificuldade em ajustar suas rotinas e padrão de sono ao das pessoas com quem convive (familiares, vizinhos, amigos).

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**14.** Qual o grau de dificuldade em disponibilizar de tempo e atenção para as pessoas com quem convive (familiares, vizinhos, amigos)?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

## **ALIMENTAÇÃO**

**15.** Qual o seu grau de dificuldade em manter o horário das suas refeições (café da manhã, almoço e jantar)?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**16.** Qual o seu grau de dificuldade em manter seu padrão alimentar habitual no que se refere a não pular refeições?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**17.** Qual o seu grau de dificuldade em manter seu padrão alimentar habitual no que se refere a quantidade de alimento ingerido?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

**18.** Qual o seu grau de dificuldade em consumir com moderação estimulantes (como café e coca-cola) ou chocolates/doces?

- (1) nenhuma
- (2) pouca
- (3) bastante
- (4) muita

## **RITMO PREDOMINANTE (vespertino ou matutino)**

Esta parte da escala é opcional e se refere aos seus hábitos. Considere aqui os últimos 12 meses.

**19.** Você tem a tendência a estar mais ativo à noite (trabalho, relações interpessoais)?

- (1) nunca
- (2) raramente
- (3) quase sempre
- (4) sempre

**20.** Você tem a sensação que pela manhã é mais produtivo?

- (1) nunca
- (2) raramente
- (3) quase sempre
- (4) sempre

**21.** Você tem trocado seu dia pela noite?

- (1) nunca
- (2) raramente
- (3) quase sempre
- (4) sempre

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAERTS, M.; DEL-FAVERO, J. Searching genetic risk factors for schizophrenia and bipolar disorder: learn from the past and back to the future. *Hum Mutat*, v. 30, n. 8, p. 1139-52, Aug 2009. ISSN 1098-1004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19626716> >.
- ANDREAZZA, A. C. et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, v. 153, n. 1, p. 27-32, Sep 2007. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582509> >.
- ARMITAGE, R. et al. Rest-activity cycles in childhood and adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 43, n. 6, p. 761-9, Jun 2004. ISSN 0890-8567. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167093> >.
- ASCHOFF, J. On the perception of time during prolonged temporal isolation. *Hum Neurobiol*, v. 4, n. 1, p. 41-52, 1985. ISSN 0721-9075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3997587> >.
- ASCHOFF, J. et al. Meal timing in humans during isolation without time cues. *J Biol Rhythms*, v. 1, n. 2, p. 151-62, 1986. ISSN 0748-7304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2979581> >.
- ATKINSON, M.; KRIPKE, D. F.; WOLF, S. R. Autorhythmometry in manic-depressives. *Chronobiologia*, v. 2, n. 4, p. 325-35, 1975 Oct-Dec 1975. ISSN 0390-0037. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1222678> >.
- BARBINI, B. et al. Perceived mood and skin body temperature rhythm in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v. 248, n. 3, p. 157-60, 1998. ISSN 0940-1334. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728735> >.
- BARKAI, N.; LEIBLER, S. Circadian clocks limited by noise. *Nature*, v. 403, n. 6767, p. 267-8, Jan 2000. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10659837> >.
- BARRETO, M. D. M. A. L. S. M. *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. 1997.
- BELMAKER, R. H. Bipolar disorder. *N Engl J Med*, v. 351, n. 5, p. 476-86, Jul 2004. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282355> >.
- BENINGTON, J. H.; FRANK, M. G. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, v. 69, n. 2, p. 71-101, Feb 2003. ISSN 0301-0082. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684067> >.
- BOIVIN, D. B. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*, v. 25, n. 5, p. 446-58, Nov 2000. ISSN 1180-4882. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11109296> >.
- BOOKER, J. M. et al. Seasonal depression and sleep disturbances in Alaska and Siberia: a pilot study. *Arctic Med Res*, v. Suppl, p. 281-4, 1991. ISSN 0782-226X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1365129> >.
- BRIETZKE, E. et al. A theoretical framework informing research about the role of stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 39, n. 1, p. 1-8, Oct 2012. ISSN 1878-4216. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22613185> >.
- \_\_\_\_\_. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord*, Mar 2012. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406334> >.

BUNNEY, W. E.; BUNNEY, B. G. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 4, p. 335-45, Apr 2000. ISSN 0893-133X. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700653> >.

CARLSON, G. A.; GOODWIN, F. K. The stages of mania. A longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry*, v. 28, n. 2, p. 221-8, Feb 1973. ISSN 0003-990X. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4684288> >.

CARTWRIGHT, R. et al. Role of REM sleep and dream affect in overnight mood regulation: a study of normal volunteers. *Psychiatry Res*, v. 81, n. 1, p. 1-8, Oct 1998. ISSN 0165-1781. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829645> >.

CASTILLO, M. R. et al. Circadian rhythm of core body temperature in two laboratory mouse lines. *Physiol Behav*, v. 86, n. 4, p. 538-45, Nov 2005. ISSN 0031-9384. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16181649> >.

CASTRÉN, E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*, v. 6, n. 3, p. 241-6, Mar 2005. ISSN 1471-003X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738959> >.

COLEMAN, R. M. et al. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA*, v. 247, n. 7, p. 997-1003, Feb 1982. ISSN 0098-7484. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7057593> >.

COLLIER, E. Historical development of psychiatric classification and mental illness. *Br J Nurs*, v. 17, n. 14, p. 890-4, 2008 Jul 24-Aug 13 2008. ISSN 0966-0461. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18935840> >.

COLLIER, E.; SKITT, G.; CUTTS, H. A study on the experience of insomnia in a psychiatric inpatient population. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, v. 10, n. 6, p. 697-704, Dec 2003. ISSN 1351-0126. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15005483> >.

COLWELL, C. S. Circadian rhythms. Time to get excited by GABA. *Nature*, v. 387, n. 6633, p. 554-5, Jun 1997. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9177335> >.

COSTA E SILVA, J. A. Sleep disorders in psychiatry. *Metabolism*, v. 55, n. 10 Suppl 2, p. S40-4, Oct 2006. ISSN 0026-0495. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979426> >.

DENNEHY, E. B. et al. Does provider adherence to a treatment guideline change clinical outcomes for patients with bipolar disorder? Results from the Texas Medication Algorithm Project. *Psychol Med*, v. 35, n. 12, p. 1695-706, Dec 2005. ISSN 0033-2917. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194283> >.

DIJK, D. J.; DUFFY, J. F. Circadian regulation of human sleep and age-related changes in its timing, consolidation and EEG characteristics. *Ann Med*, v. 31, n. 2, p. 130-40, Apr 1999. ISSN 0785-3890.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344586> >.

DIRLICH, G. et al. Chronobiologic Study of depression:discussion from a methodologic perspective. In: PUBLISHING, E. S. (Ed.). *Chronobiology and psychiatric disorders*. New York, USA, 1987.

DUFFY, A. The early course of bipolar disorder in youth at familial risk. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 18, n. 3, p. 200-5, Aug 2009. ISSN 1719-8429. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19718420> >.

ELLENBOGEN, M. A. et al. High cortisol levels in the offspring of parents with bipolar disorder during two weeks of daily sampling. *Bipolar Disord*, v. 12, n. 1, p. 77-86, Feb 2010. ISSN 1399-5618.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148869> >.



ESCAMES, G. et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res*, v. 52, n. 1, p. 1-11, Jan 2012. ISSN 1600-079X. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848991> >.

ETAİN, B. et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, Jun 2012. ISSN 1460-2083. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22694957> >.

FELDMAN-NAIM, S.; TURNER, E. H.; LEIBENLUFT, E. Diurnal variation in the direction of mood switches in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, v. 58, n. 2, p. 79-84, Feb 1997. ISSN 0160-6689. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9062377> >.

FRIEDMAN, E. et al. Altered platelet protein kinase C activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biol Psychiatry*, v. 33, n. 7, p. 520-5, Apr 1993. ISSN 0006-3223. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8513036> >.

GIGANTE, A. D. et al. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord*, v. 14, n. 5, p. 478-87, Aug 2012. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834460> >.

GLASS, L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*, v. 410, n. 6825, p. 277-84, Mar 2001. ISSN 0028-0836. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258383> >.

GOODWIN, F. K.; JAMISON, K. R. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Nova York: Oxford University Press 1990.

GRANDIN, L. D.; ALLOY, L. B.; ABRAMSON, L. Y. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev*, v. 26, n. 6, p. 679-94, Oct 2006a. ISSN 0272-7358. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904251> >.

\_\_\_\_\_. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev*, v. 26, n. 6, p. 679-94, Oct 2006b. ISSN 0272-7358. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904251> >.

GRANT, B. F. et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, v. 66, n. 10, p. 1205-15, Oct 2005. ISSN 0160-6689. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259532> >.

GRUBER, J. et al. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord*, v. 114, n. 1-3, p. 41-9, Apr 2009. ISSN 1573-2517. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707765> >.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 23, p. 56-62, Feb 1960. ISSN 0022-3050. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14399272> >.

HARVEY, A. G. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*, v. 165, n. 7, p. 820-9, Jul 2008. ISSN 1535-7228. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519522> >.

\_\_\_\_\_. The adverse consequences of sleep disturbance in pediatric bipolar disorder: implications for intervention. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, v. 18, n. 2, p. 321-38, viii, Apr 2009. ISSN 1558-0490. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264266> >.

\_\_\_\_\_. Sleep and circadian functioning: critical mechanisms in the mood disorders? *Annu Rev Clin Psychol*, v. 7, p. 297-319, 2011. ISSN 1548-5951. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166537> >.

HARVEY, A. G.; MULLIN, B. C.; HINSHAW, S. P. Sleep and circadian rhythms in children and adolescents with bipolar disorder. *Dev Psychopathol*, v. 18, n. 4, p. 1147-68, 2006. ISSN 0954-5794. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17064432> >.

HIDA, A.; KITAMURA, S.; MISHIMA, K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *J Physiol Anthropol*, v. 31, n. 1, p. 7, 2012. ISSN 1880-6805. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22738311> >.

HILL, D. W.; CURETON, K. J.; COLLINS, M. A. Circadian specificity in exercise training. *Ergonomics*, v. 32, n. 1, p. 79-92, Jan 1989. ISSN 0014-0139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2924763> >.

HOWLAND, R. H. An overview of seasonal affective disorder and its treatment options. *Phys Sportsmed*, v. 37, n. 4, p. 104-15, Dec 2009. ISSN 0091-3847. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048547> >.

ISHIHARA, K. et al. Comparisons of sleep-wake habits of morning and evening types in Japanese worker sample. *J Hum Ergol (Tokyo)*, v. 17, n. 2, p. 111-8, Dec 1988. ISSN 0300-8134. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3268602> >.

JACKSON, A.; CAVANAGH, J.; SCOTT, J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*, v. 74, n. 3, p. 209-17, May 2003. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738039> >.

JOHANSSON, A. et al. Period lengthening of human circadian rhythms by lithium carbonate, a prophylactic for depressive disorders. *Int J Chronobiol*, v. 8, n. 3, p. 129-47, 1983. ISSN 0300-9998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6862696> >.

JOHNSTON-WILSON, N. L. et al. Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. The Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry*, v. 5, n. 2, p. 142-9, Mar 2000. ISSN 1359-4184. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822341> >.

JUDD, L. L. et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, v. 62, n. 12, p. 1322-30, Dec 2005. ISSN 0003-990X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330720> >.

\_\_\_\_\_. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, v. 59, n. 6, p. 530-7, Jun 2002. ISSN 0003-990X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044195> >.

KERKHOF, G. A. Inter-individual differences in the human circadian system: a review. *Biol Psychol*, v. 20, n. 2, p. 83-112, Mar 1985. ISSN 0301-0511. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3888298> >.

KLEMFUSS, H. Rhythms and the pharmacology of lithium. *Pharmacol Ther*, v. 56, n. 1, p. 53-78, 1992. ISSN 0163-7258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1297145> >.

KRAUCHI, K.; DEBOER, T. The interrelationship between sleep regulation and thermoregulation. *Front Biosci*, v. 15, p. 604-25, 2010. ISSN 1093-4715. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036836> >.

- KRIPKE, D. F. et al. Wrist actigraphic measures of sleep and rhythms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 44, n. 5, p. 674-6, May 1978. ISSN 0013-4694. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/77772> >.
- LAMONT, E. W. et al. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, v. 9, n. 3, p. 333-42, 2007. ISSN 1294-8322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17969870> >.
- LEMMER, B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol Int*, v. 26, n. 6, p. 1019-68, Aug 2009. ISSN 1525-6073. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731105> >.
- LENOX, R. H.; GOULD, T. D.; MANJI, H. K. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet*, v. 114, n. 4, p. 391-406, May 2002. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992561> >.
- LESTIENNE, R. *The Children of Time: Causality, Entropy, Becoming*. Chicago: 1995. 220.
- LEWY, A. J. et al. The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression. *Dialogues Clin Neurosci*, v. 9, n. 3, p. 291-300, 2007. ISSN 1294-8322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17969866> >.
- LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. C. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*, v. 4, n. 11, p. 1241-3, Nov 1998. ISSN 1078-8956. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809543> >.
- LYONS, L. C. et al. Circadian modulation of complex learning in diurnal and nocturnal *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 102, n. 35, p. 12589-94, Aug 2005. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116090> >.
- MAGALHÃES, P. V. et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand*, v. 125, n. 4, p. 303-8, Apr 2012a. ISSN 1600-0447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098628> >.
- \_\_\_\_\_. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand*, v. 125, n. 4, p. 303-8, Apr 2012b. ISSN 1600-0447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098628> >.
- MAQUET, P. The role of sleep in learning and memory. *Science*, v. 294, n. 5544, p. 1048-52, Nov 2001. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11691982> >.
- MARQUES, N.; MENNA-BARRETO, L. *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. 1997.
- MAZZOCOLI, G.; PAZIENZA, V.; VINCIGUERRA, M. Clock genes and clock-controlled genes in the regulation of metabolic rhythms. *Chronobiol Int*, v. 29, n. 3, p. 227-51, Apr 2012. ISSN 1525-6073. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22390237> >.
- MCCLUNG, C. A. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 21 Suppl 4, p. S683-93, Sep 2011. ISSN 1873-7862. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835596> >.
- MERIKANGAS, K. R. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*, v. 68, n. 3, p. 241-51, Mar 2011. ISSN 1538-3636. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383262> >.
- MESQUITA, M. *Estudo do ritmo de atividade / repouso em adolescentes deprimidos*. 2005. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.

- MILHIET, V. et al. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris*, v. 105, n. 4-6, p. 183-9, Dec 2011. ISSN 1769-7115. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767641> >.
- MONK, T. H. et al. Rhythmic vs homeostatic influences on mood, activation, and performance in young and old men. *J Gerontol*, v. 47, n. 4, p. P221-7, Jul 1992. ISSN 0022-1422. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1624698> >.
- \_\_\_\_\_. The Social Rhythm Metric. An instrument to quantify the daily rhythms of life. *J Nerv Ment Dis*, v. 178, n. 2, p. 120-6, Feb 1990. ISSN 0022-3018. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2299336> >.
- \_\_\_\_\_. The relationship between lifestyle regularity and subjective sleep quality. *Chronobiol Int*, v. 20, n. 1, p. 97-107, Jan 2003. ISSN 0742-0528. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638693> >.
- MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.; BERGHÖFER, A.; BAUER, M. Bipolar disorder. *Lancet*, v. 359, n. 9302, p. 241-7, Jan 2002. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812578> >.
- N, M. *Cronobiologia: princípios e aplicações*. L. M.-B. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo 1997.
- NOGUERA, A. D. et al. *Cronobiologia*. Barcelona: 1999.
- OHDO, S.; KOYANAGI, S.; MATSUNAGA, N. Chronopharmacology. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, v. 137, n. 3, p. 115-9, Mar 2011. ISSN 0015-5691. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415558> >.
- OSTBERG, O. Circadian rhythms of food intake and oral temperature in "morning" and "evening" groups of individuals. *Ergonomics*, v. 16, n. 2, p. 203-9, Mar 1973. ISSN 0014-0139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4726654> >.
- PERLIS, R. H. et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, v. 163, n. 2, p. 217-24, Feb 2006. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449474> >.
- PITTENDRIGH, C. S. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*, v. 55, p. 16-54, 1993. ISSN 0066-4278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8466172> >.
- PLANTE, D. T.; WINKELMAN, J. W. Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. *Am J Psychiatry*, v. 165, n. 7, p. 830-43, Jul 2008. ISSN 1535-7228. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483132> >.
- POST, R. M. et al. Effect of carbamazepine on cyclic nucleotides in CSF of patients with affective illness. *Biol Psychiatry*, v. 17, n. 9, p. 1037-45, Sep 1982. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6291645> >.
- \_\_\_\_\_. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry*, v. 64, n. 6, p. 680-90; quiz 738-9, Jun 2003. ISSN 0160-6689. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823083> >.
- RALPH, M. R. et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, v. 247, n. 4945, p. 975-8, Feb 1990. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305266> >.

RAWASHDEH, O.; MARONDE, E. The hormonal Zeitgeber melatonin: role as a circadian modulator in memory processing. *Front Mol Neurosci*, v. 5, p. 27, 2012. ISSN 1662-5099. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408602> >.

REDFERN, P. H.; LEMMER, B. *Physiology and pharmacology of biological rhythms*. Berlin Heidelberg, Germany: 1997.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol*, v. 63, p. 647-76, 2001a. ISSN 0066-4278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181971> >.

\_\_\_\_\_. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol*, v. 63, p. 647-76, 2001b. ISSN 0066-4278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181971> >.

RUSTING, C. L.; LARSEN, R. J. Diurnal patterns of unpleasant mood: associations with neuroticism, depression, and anxiety. *J Pers*, v. 66, n. 1, p. 85-103, Feb 1998. ISSN 0022-3506. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457771> >.

SALVATORE, P. et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*, v. 10, n. 2, p. 256-65, Mar 2008. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18271904> >.

SKJELSTAD, D. V.; MALT, U. F.; HOLTE, A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*, v. 126, n. 1-2, p. 1-13, Oct 2010. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19883943> >.

SMITH, M. T.; HUANG, M. I.; MANBER, R. Cognitive behavior therapy for chronic insomnia occurring within the context of medical and psychiatric disorders. *Clin Psychol Rev*, v. 25, n. 5, p. 559-92, Jul 2005. ISSN 0272-7358. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15970367> >.

SMOLENSKY, M. H.; REINBERG, A. Clinical chronobiology: relevance and applications to the practice of occupational medicine. *Occup Med*, v. 5, n. 2, p. 239-72, 1990 Apr-Jun 1990. ISSN 0885-114X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2203157> >.

SNYDER, S. H.; BORJIGIN, J.; SASSONE-CORSI, P. Discovering light effects on the brain. *Am J Psychiatry*, v. 163, n. 5, p. 771, May 2006. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648313> >.

SOUËTRE, E. et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res*, v. 28, n. 3, p. 263-78, Jun 1989. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2762432> >.

SYLVIA, L. G. et al. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol*, v. 26, n. 8, p. 1108-12, Aug 2012. ISSN 1461-7285. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21965189> >.

SÁNCHEZ-ORTUÑO, M. M.; EDINGER, J. D. Cognitive-Behavioral Therapy for the Management of Insomnia Comorbid with Mental Disorders. *Curr Psychiatry Rep*, Aug 2012. ISSN 1535-1645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865156> >.

TAGAYA, H.; MURAYAMA, N.; HAKAMATA, Y. [Definitions and clinical classifications of sleep disorders]. *Nihon Rinsho*, v. 70, n. 7, p. 1150-4, Jul 2012. ISSN 0047-1852. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22844797> >.

- TAKAHASHI, J. S. et al. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*, v. 9, n. 10, p. 764-75, Oct 2008. ISSN 1471-0064. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802415> >.
- TAYLOR, M. et al. Early intervention for bipolar disorder: current imperatives, future directions. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 33 Suppl 2, p. s197-212, Oct 2011. ISSN 1809-452X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286568> >.
- TERMAN, M.; JUAN SU TERMAN. Circadian rhythm phase advance with dawn simulation treatment for winter depression. *J Biol Rhythms*, v. 25, n. 4, p. 297-301, Aug 2010. ISSN 1552-4531. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679499> >.
- THASE, M. E. Depression and sleep: pathophysiology and treatment. *Dialogues Clin Neurosci*, v. 8, n. 2, p. 217-26, 2006. ISSN 1294-8322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889107> >.
- VAN DEN HOOFDAKKER, R. H. Chronobiological theories of nonseasonal affective disorders and their implications for treatment. *J Biol Rhythms*, v. 9, n. 2, p. 157-83, 1994. ISSN 0748-7304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7873775> >.
- VAYNMAN, S.; GOMEZ-PINILLA, F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair*, v. 19, n. 4, p. 283-95, Dec 2005. ISSN 1545-9683. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263961> >.
- VODERHOLZER, U. et al. Neurobiological findings before and during successful lithium therapy of a patient with 48-hour rapid-cycling bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, v. 45 Suppl 1, p. 13-9, 2002. ISSN 0302-282X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893872> >.
- VOLKERS, A. C. et al. Motor activity and autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. *J Affect Disord*, v. 76, n. 1-3, p. 23-30, Sep 2003. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12943930> >.
- WEHR, T. A.; SACK, D. A.; ROSENTHAL, N. E. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry*, v. 144, n. 2, p. 201-4, Feb 1987. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3812788> >.
- WEISSMAN, M. M. et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, v. 276, n. 4, p. 293-9, 1996 Jul 24-31 1996. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656541> >.
- WHITMORE, D.; FOULKES, N. S.; SASSONE-CORSI, P. Light acts directly on organs and cells in culture to set the vertebrate circadian clock. *Nature*, v. 404, n. 6773, p. 87-91, Mar 2000. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716448> >.
- WU, J. C.; BUNNEY, W. E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry*, v. 147, n. 1, p. 14-21, Jan 1990. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2403471> >.
- WU, J. C. et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, v. 66, n. 3, p. 298-301, Aug 2009. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19358978> >.
- YATHAM, L. N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*, v. 7 Suppl 3, p. 5-69, 2005. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15952957> >.

YOUNG, R. C. et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, v. 133, p. 429-35, Nov 1978. ISSN 0007-1250. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728692> >.

ZARATE, C. A.; SINGH, J.; MANJI, H. K. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, v. 59, n. 11, p. 1006-20, Jun 2006. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487491> >.

ZEITZER, J. M. et al. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol*, v. 526 Pt 3, p. 695-702, Aug 2000. ISSN 0022-3751. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922269> >.