

## CARTA AO EDITOR/LETTER TO EDITOR

# A Cronobiologia na Gestão do Doente Bipolar: O Que Sabemos? Chronobiology in Management of Bipolar Disorders: What We Know So Far?

ANA MARGARIDA FRAGA<sup>1\*#</sup>, NUNO MOURA<sup>2#</sup>, ANA QUINTÃO<sup>2</sup>, CATARINA SANTOS<sup>2</sup>, PEDRO CINTRA<sup>1</sup>, ADRIANA MOUTINHO<sup>1</sup>

1. Hospital de Cascais, Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Lisboa, Portugal.

2. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Lisboa, Portugal.

**Palavra-Chave:** Perturbação Bipolar; Perturbações Cronobiológicas; Ritmo Circadiano

**Keywords:** Bipolar Disorder; Chronobiology Disorders; Circadian Rhythm

Caro Editor,

A perturbação afetiva bipolar (PAB) é uma perturbação psiquiátrica relativamente comum, que afeta cerca de 1% da população e se caracteriza por variações do humor, energia e atividade, com impacto negativo na funcionalidade do indivíduo.<sup>1</sup>

Classicamente, o indivíduo com PAB apresenta períodos de elevação do humor, designados episódios maníacos ou hipomaníacos e, no polo inverso, períodos de humor deprimido. No período interepisódico, seria expectável a estabilização clínica do indivíduo, todavia, na maioria dos casos tal não se verifica podendo persistir, por exemplo, alterações do padrão do sono.<sup>1</sup> Tal como acontece em outras doenças psiquiátricas, ainda não foi possível determinar a sua etiologia mas acredita-se ser multifactorial e heterogénea, para a qual contribuem fatores genéticos, biológicos, psicossociais e ambientais, como as alterações no ritmo circadiano.<sup>1</sup>

O ritmo circadiano, um padrão cíclico de um período aproximado de 24 horas, é influenciado por diversos fatores como a exposição solar, e está envolvido em diversos processos biológicos do ser humano como o ciclo sono-vigília.<sup>2</sup>

Indivíduos com PAB parecem ser particularmente susceptíveis a alterações no ritmo circadiano e, frequentemente, mudanças de padrão de sono predizem o aparecimento de um episódio agudo: em episódio maníaco cerca de 66% a 99% dos doentes apresenta redução da necessidade de

dormir, 23%-78% em episódio depressivo apresenta hiper-sónia e em até 70% dos doentes nos períodos interepisódicos apresenta alterações do padrão de sono.<sup>1,2</sup>

Neste sentido, a comunidade científica tem procurado alternativas que minimizem alterações no ritmo circadiano e que deste modo diminuam o risco de descompensação destes doentes. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem apresentado resultados promissores e eficazes no tratamento da insónia primária em indivíduos saudáveis e estudos em indivíduos com PAB mostraram uma menor taxa de episódios hipomaníacos com menor duração dos episódios maníacos, quando comparados com o grupo controlo.<sup>3</sup> Também a terapia de ritmo interpessoal e social, que não é mais que uma associação entre a psicoterapia Interpessoal e a social, com enfoque nos ritmos sociais como o horário das refeições e de dormir, em combinação com o tratamento psicofarmacológico, tem demonstrado eficácia na prevenção da agudização da PAB<sup>4,5</sup> com redução significativa dos sintomas depressivos e diminuição do número de internamentos.<sup>6,7</sup>

A utilização de óculos com sistema de bloqueio de luz azul durante o período noturno tem sido estudada nos últimos tempos apresentando, em concomitância com o tratamento psicofarmacológico, resultados animadores, com redução de sintomas maníacos logo após uma única intervenção em indivíduos com PAB.<sup>8,9</sup>

Por fim mas não menos importante, a melatonina com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, com uma

**Recebido/Received:** 2021-08-21

**Aceite/Accepted:** 2021-08-31

**Publicado / Published:** 2021-11-27

\* Autor Correspondente/Corresponding Author: Ana Margarida Fraga | [anamargaridafraga@gmail.com](mailto:anamargaridafraga@gmail.com) | Av. Brigadeiro Victor Novais Gonçalves, 2755-009 Alcabideche, Cascais, Lisboa

# These authors contributed equally to the present manuscript.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPPSM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPPSM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial.

variação circadiana coordenada pelos núcleos supraquiasmáticos, e envolvida na sinalização do período noturno desempenha um papel importante na neurogênese, neuroproteção, imunomodulação e regulação do ritmo circadiano.<sup>10</sup> Estudos em modelo animal têm sugerido uma ação antimaníaca da melatonina, com redução acentuada dos níveis de *stress* oxidativo,<sup>11</sup> dos sintomas comportamentais da mania e do sono, aumentando os níveis de *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) no hipocampo.<sup>12</sup> Em indivíduos com PAB em episódio maníaco, tem sido encontrada uma melhoria significativa dos sintomas maníacos aquando a utilização de melatonina como coadjuvante da terapêutica psicofarmacológica.<sup>10</sup>

Episódios maníacos, hipomaníacos ou depressivos têm um impacto disruptivo no funcionamento dos doentes o que tem levado a comunidade científica a procurar estratégias que previnam a sua descompensação. É quase consensual a importância da cronobiologia nas doenças neuropsiquiátricas. A utilização de estratégias coadjuvantes à terapêutica estabilizadora de humor e/ou antipsicótica poderá ajudar na regulação do ciclo sono-vigília e diminuição do risco de agudização.

Apesar disto, a evidência científica é ainda escassa e as amostras pequenas sendo necessários mais estudos que ajudem a uma melhor gestão destes doentes.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Professora Dra. Elisa Keating pela orientação durante a elaboração deste manuscrito.

### Acknowledgements

The authors thanks PhD Elisa Keating for her guidance during the elaboration of this manuscript.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

**Fontes de Financiamento:** O presente manuscrito não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

### Referências

1. Steardo L Jr, de Filippis R, Carbone EA, Segura-Garcia C, Verkhatsky A, De Fazio P. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder: Neuroglia and Circadian Rhythms. *Front Psychiatry*. 2019;10:501. doi: 10.3389/fpsy.2019.00501.
2. Steinar MK, Krane-Gartiser K, Langsrud K, Sand T, Kallestad H, Morken G. Cognitive behavioral therapy for insomnia in euthymic bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:24. doi: 10.1186/1745-6215-15-24.
3. Harvey AG, Soehner AM, Kaplan KA, Hein K, Lee J, Kanady J, et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2015;83:564-77. doi: 10.1037/a0038655.
4. Macedo E, Silva CF. Ritmos Sociais e Volume de Atividade Social de Pessoas em Programa de Substituição com Metadona. *Rev Port Enferm Saúde Mental*. 2015;2:78-83.
5. Bottai T, Biloa-Tang M, Christophe S, Dupuy C, Jacquesy L, Kochman F, et al. Thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) : du concept anglo-saxon à l'expérience française. *Encephale*. 2010;36 Suppl 6:S206-17. doi: 10.1016/S0013-7006(10)70059-2.
6. Bouwkamp CG, de Kruiff ME, van Troost TM, Snippe D, Blom MJ, de Winter RF, et al. Interpersonal and social rhythm group therapy for patients with bipolar disorder. *Int J Group Psychother*. 2013;63:97-115. doi: 10.1521/ijgp.2013.63.1.97.
7. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:996-1004. doi: 10.1001/archpsyc.62.9.996.
8. Esaki Y, Takeuchi I, Tsuboi S, Fujita K, Iwata N, Kitajima T. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive blue-blocking glasses for the treatment of sleep and circadian rhythm in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2020;22:739-48. doi: 10.1111/bdi.12912.
9. Henriksen TE, Skrede S, Fasmer OB, Schoeyen H, Leskauskaite I, Børke-Bertheussen J, et al. Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*. 2016;18:221-32. doi: 10.1111/bdi.12390.

10. Moghaddam HS, Bahmani S, Bayanati S, Mahdavinasa M, Rezaei F, Akhondzadeh S. Efficacy of melatonin as an adjunct in the treatment of acute mania: a double-blind and placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020;35:81-8. doi: 10.1097/YIC.000000000000298.
11. Souza LC, Wilhelm EA, Bortolatto CF, Nogueira CW, Boeira SP, Jesse CR. The protective effect of melatonin against brain oxidative stress and hyperlocomotion in a rat model of mania induced by ouabain. *Behav Brain Res.* 2014;271:316-24. doi: 10.1016/j.bbr.2014.06.030.
12. Kirshenbaum GS, Burgess CR, Déry N, Fahnestock M, Peever JH, Roder JC. Attenuation of mania-like behavior in Na(+),K(+)-ATPase  $\alpha 3$  mutant mice by prospective therapies for bipolar disorder: melatonin and exercise. *Neuroscience.* 2014;260:195-204. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.12.011.