

Cronobiologia do transtorno afetivo bipolar: uma revisão narrativa

Chronobiology of bipolar affective disorder: a narrative review

Cronobiología del trastorno afectivo bipolar: una revisión narrativa

Breno Márcio Bottino de Melo Silva  - <https://orcid.org/0000-0002-7225-6473>

Júlia Ferreira Vieira - <https://orcid.org/0000-0002-8229-8415>

Thaís Bruna Melo Sousa - <https://orcid.org/0000-0003-1425-8152>

José Carlos Rosa Pires de Souza - <https://orcid.org/0000-0003-4460-3770>

RESUMO:

O objetivo deste artigo é discutir a relação direta e as interferências da cronobiologia no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), enfatizando as alterações circadianas de seus portadores, assim como a necessidade da valorização dos conhecimentos cronobiológicos para um tratamento global e baseado em evidências. Fez-se neste trabalho uma revisão bibliográfica narrativa, na qual foram utilizados os bancos de dados National Library of Medicine ([Pubmed](#)), Scientific Electronic Library Online ([Scielo](#)), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde ([Lilacs](#)) e "[Google Acadêmico](#)" para a busca de artigos. Foram incluídos artigos publicados na última década, entre os anos de 2011 e 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os resultados mostram que, no caso da saúde mental e da psiquiatria, especificamente do TAB, percebe-se uma influência sazonal e cíclica das variáveis circadianas, como do cortisol e outros hormônios, temperatura corporal, níveis de neutrófilos e outras células brancas que atuam diretamente no sistema imunológico, na fisiopatologia e história natural desta doença. O conhecimento sobre a cronobiologia do TAB traz ao médico uma conduta multidisciplinar e completa quanto aos cuidados que o paciente acometido necessita.

Palavras-chave: cronobiologia, transtorno bipolar, sono, psiquiatria.

ABSTRACT:

The purpose of this article is to discuss the direct relationship between chronobiology and Bipolar Affective Disorder (BAD), and how chronobiology interferes in BAD, emphasizing the circadian alterations of its patients, as well as the need to value chronobiological knowledge for a global and evidence-based treatment. A narrative bibliographic review was carried out, in which the National Library of Medicine ([Pubmed](#)), Scientific Electronic Library Online ([Scielo](#)), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences ([Lilacs](#)) and "[Google Scholar](#)" were used to search for articles. Articles published in English, Portuguese and Spanish published in the last decade, between 2011 and 2021, were included. The results show that, in cases of mental health and psychiatry, specifically BAD, a seasonal and cyclical influence is perceived in circadian variables, such as cortisol and other hormones, body temperature, levels of neutrophils and other white cells that act directly on the immune system, on the pathophysiology and natural history of this disease. Having knowledge about the chronobiology of BAD provides the physician with a multidisciplinary and complete approach to the care that the affected patient needs.

Keywords: chronobiology, bipolar disorder, sleep, psychiatry.

RESUMEN:

El objetivo de este artículo es discutir la relación directa y las interferencias de La cronobiología en el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB), enfatizando las alteraciones circadianas de sus pacientes, así como la necesidad de valorizar el conocimiento cronobiológico para un tratamiento global y basado en evidencias. Se realizó una revisión bibliográfica narrativa, en la que se utilizó la Biblioteca Nacional de Medicina ([Pubmed](#)), Scientific Electronic Library Online ([Scielo](#)), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud ([Lilacs](#)) y "[Google Academic](#)" para la búsqueda de artículos. Se incluyeron artículos publicados en inglés, portugués y español publicados en la última década, entre 2011 y 2021. Los resultados muestran que, en el caso de la salud mental y la psiquiatría, específicamente el TAB, se percibe una influencia estacional y cíclica de las variables circadianas, como el cortisol y otras hormonas, la temperatura corporal, los niveles de neutrófilos y otros glóbulos blancos que actúan directamente sobre el sistema inmunitario, sobre la fisiopatología e historia natural de esta enfermedad. El conocimiento de la cronobiología del TAB proporciona al médico un abordaje multidisciplinar y completo de la atención que necesita el paciente afectado.



Palabras clave: cronobiologia, trastorno bipolar, sueño, psiquiatria.

Como citar: Silva BMBM, Vieira JF, Sousa TBM, Souza JCRP. Cronobiologia do transtorno afetivo bipolar: uma revisão narrativa. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro, 2022; 12:1-22. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2022.v12.288>

Conflito de interesses: declaram não haver
Fonte de financiamento: declaram não haver
Parecer CEP: não se aplica
Recebido em: 20/03/2022
Aprovado em: 28/06/2022
Publicado em: 18/07/2022

Introdução

A cronobiologia (“tempo na vida”) é uma ciência que tem sido aplicada em várias áreas da medicina, como na área molecular, na fisiologia, na psicologia, psiquiatria e saúde pública. Podem-se citar inúmeras vantagens de sua aplicação rotineira; por exemplo, em tempos de pandemia da COVID-19 e outras doenças infecciosas e propensas à profilaxia, a cronobiologia ensina que a melhor hora de tomar uma vacina é pela manhã, porque o organismo humano produz quatro vezes mais anticorpos protetores das 9 às 11 horas.

Por outro lado, em uma cirurgia cardíaca, as perspectivas de sobrevivência a longo prazo dos seus pacientes serão, significativamente, melhores se a operação acontecer no período vespertino. Um estudante deve saber que a memória é solidificada durante o sono, por isto ele não deve se privar da sua necessidade individual de sono, em detrimento da diminuição do seu desempenho acadêmico e produtividade [1, 2].

Hipócrates já observava, com interesse, um fluxo e refluxo de 24 horas na gravidade da febre. A medicina tradicional chinesa também descreve a vitalidade de diferentes órgãos atingindo o pico em vários momentos: os pulmões entre 3h e 5h, o coração entre 11h e 13h, os rins entre 17h e 19h, entre outros [3, 4].

As espécies de animais expressam ritmos coletivamente, como as migrações de algumas aves, e em nível individual como o ciclo vigília/sono humano, no funcionamento de órgãos, batimentos cardíacos, atividade de

genes nas células (análise de genes envolvidos em ritmos circadianos), assim como alterações nos níveis de temperatura corporal, do cortisol e outros hormônios, que afetam diretamente o estado de humor e disposição das pessoas, agravando suas enfermidades em geral, especialmente as psíquicas.

Cabe ao médico conhecer os ritmos presentes nas funções que avalia em sua prática, seja um clínico geral ou de qualquer especialidade, além de investigar a expressão dos ritmos na experiência de vida anterior do paciente. Esta visão integral do paciente proporcionará cuidados integrais que repercutirão positivamente no prognóstico do tratamento [5, 6].

Muitos transtornos mentais apresentam alterações do ciclo circadiano e dos ritmos biológicos humanos; entre eles o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), assim chamado pela Organização Mundial de Saúde na sua décima versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Esta doença é sazonal e é caracterizada por episódios repetidos - pelo menos dois - nos quais o humor e os níveis de atividade do paciente estão significativamente perturbados. Esta alteração consiste, em algumas ocasiões, de uma elevação do humor e aumento de energia e atividade (mania ou hipomania) e, em outras, de um rebaixamento do humor e diminuição de energia e atividade (depressão).

Como os pacientes que sofrem somente de episódios repetidos de mania são comparativamente raros e se assemelham (em sua história familiar, personalidade pré-mórbida, idade de início e prognóstico a longo prazo) àqueles que têm também, pelo menos, episódios ocasionais de depressão, tais pacientes são classificados como bipolares.

Episódios maníacos usualmente começam abruptamente e duram entre duas semanas e 4-5 meses (duração mediana ao redor de 4 meses). Depressões tendem a durar mais tempo (duração mediana ao redor de 6 meses), embora raramente por mais de um ano, exceto em idosos.

Episódios de ambos os tipos frequentemente se seguem a eventos da vida estressante ou outros traumas mentais, mas a presença de tal estresse não é essencial para o diagnóstico. O primeiro episódio pode ocorrer em qualquer idade, da infância à velhice. A frequência de episódios e o padrão de remissões e recaídas são ambos muito variáveis, ainda que as remissões tendam a se tornar mais breves com o passar do tempo e os

episódios depressivos a se tornarem cada vez mais comuns e a ter maior duração depois da meia-idade.

Neste contexto, o presente artigo tem como objetivo principal discutir a relação direta e as interferências da cronobiologia no TAB, enfatizando as alterações circadianas de seus portadores, assim como a necessidade da valorização dos conhecimentos cronobiológicos para um tratamento global e baseado em evidências.

Método

Fez-se uma revisão bibliográfica narrativa. Este tipo de revisão da literatura científica é também chamado de revisão tradicional, o qual analisa e discute o estado da arte que envolve os fatos e argumentos referentes à cronobiologia do TAB [7].

Com o intuito de se alcançarem os objetivos deste estudo, utilizaram-se os bancos de dados National Library of Medicine ([Pubmed](#)), Scientific Electronic Library Online ([Scielo](#)), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde ([Lilacs](#)) e "[Google Acadêmico](#)" para a busca de artigos, sejam eles em português, inglês ou espanhol, publicados na última década, entre os anos de 2011 e 2021.

Foi feita a inserção dos descritores e das palavras-chaves, com o operador booleano "e": "Cronobiologia"; "Ritmo circadiano"; "Relógio biológico"; "Cronotipo"; "Classificação dos transtornos mentais e do comportamento"; "Classificação Internacional de Doenças"; "Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais"; "Transtorno Afetivo Bipolar"; "Depressão"; "Mania"; "Hipomania"; "Transtorno do humor"; "Sono"; "Hormônios"; "Temperatura corporal".

Inicialmente, foram elencados artigos científicos da literatura nacional e internacional. Em seguida tiveram o seu título e o resumo devidamente lidos e avaliados; caso não estivessem dentro do objetivo do estudo, eram descartados, isto é, se não abordassem o tema da cronobiologia do TAB. Assim sendo, instituiu-se uma linha de raciocínio envolvendo o tema, estipulando-se três tópicos didáticos e concernentes ao objetivo do estudo, considerados coerentes e didáticos, iniciando com (1) Conceitos e histórico da cronobiologia (2) Transtorno Afetivo Bipolar: epidemiologia, diretrizes diagnósticas, fisiopatologia e tratamento (3) Cronobiologia do TAB.

Resultados e Discussão

1. Conceitos e histórico da cronobiologia

A cronobiologia é a ciência que estuda os ritmos biológicos por perspectivas fisiológicas e comportamentais de um ser vivo. O principal material de estudo se baseia no ciclo circadiano, cuja principal função é alinhar o funcionamento de um organismo em um ciclo de cerca de 24 horas, dividido entre momentos de dia/claro e noite/escuro [8] para que a adaptação do organismo a essas mudanças cotidianas seja efetiva [1].

As alterações no estado cronobiológico de um indivíduo determinam o que se chama de cronopatologia, cujas implicações no ciclo circadiano refletem no quadro clínico do paciente. A cronobiologia se mostra relevante até quando se fala em tratamento: a Cronoterapia é um método baseado no ritmo biológico de pacientes, que busca a otimização de efeitos desejados e controle dos efeitos adversos de medicamentos [9].

A cronobiologia teve um começo insidioso, iniciando-se no século XVIII. Nesta época foi documentado que os comportamentos rítmicos diários dos seres vivos poderiam ser causados por mecanismos internos, no entanto, a primeira evidência científica corroborando esta hipótese só surgiu dois séculos depois, com Erwin Bünning, que apontava a origem genética de tais comportamentos [4].

A princípio, a cronobiologia surgiu a partir da observação de plantas, contudo, em seguida, percebeu-se esses comportamentos rítmicos em bactérias, fungos e animais - inclusive humanos. Posteriormente, uma série de experimentos culminaram no descobrimento de "clock genes" responsáveis por ditar o ciclo circadiano [4].

Evolutivamente, o ciclo circadiano funciona como um sensor de informações sobre o ambiente, como a luminosidade, temperatura, umidade e que, juntos, traduzem para o metabolismo como se portar sob diferentes circunstâncias.

Assim, situações que abordam a disponibilidade de alimento, presença de ameaças ou predadores fazem com que o metabolismo seja modulado para garantir sobrevivência. A partir disso, uma cascata de reações a nível celular e molecular ocorrem, com mecanismos de transcrição de genes específicos e regulação de secreção de hormônios para que o organismo esteja sincronizado durante as 24 horas com o ambiente externo [10].

Uma das modificações observadas em nível biológico a ser exemplificada é a liberação de cortisol durante o fim do sono, a fim de preparar o corpo para o estado de vigília [1].

A genética determina, inicialmente, o funcionamento de um ritmo biológico, podendo ser influenciado por diversos fatores, sendo eles ambientais relacionados à luminosidade, hábitos alimentares e o jejum, atividade e repouso, além de condições sociais que modulam o comportamento humano no sono-vigília. Tais fatores importantes no controle do ritmo biológico são conhecidos como *zeitgebers*, ou sincronizadores, cujas modulações promovem alterações metabólicas no organismo do indivíduo, como mudanças nos níveis pressóricos e funcionamento do sistema gastrointestinal, renal e endócrino, além de controlar os fenômenos imunológicos, coagulatórios e temperatura [8, 9].

Os *clock-genes* são expressos não apenas no centro de regulação do sistema de temporização circadiano (STC), o núcleo supraquiasmático, mas também em diversos órgãos e tecidos. Quando ativados, atuam no controle da homeostase do sono-vigília, temperatura corporal e diversas outras funções fisiológicas, sincronizadas ao ciclo de 24 horas claro-escuro [11]. A estrutura que atua na geração da ritmicidade do ciclo circadiano em mamíferos é, principalmente, o núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo [12]. Essa região específica do cérebro é capaz de proporcionar o ritmo circadiano por atividade neuronal e liberação de neuropeptídeos que sincronizam o cérebro a diferentes regiões do corpo, por cerca de dez mil células denominadas "células clock" ou *clock-cells* [11].

É importante citar a localização deste núcleo, ao se situar acima do quiasma óptico, associando-se a captação da luminosidade por células fotorreceptoras, e próximo ao núcleo hipotalâmico, região que controla comportamentos cognitivos e autonômicos [13].

2. Transtorno Afetivo Bipolar: epidemiologia, diretrizes diagnósticas, fisiopatologia e tratamento

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) afeta cerca de 30 milhões de pessoas no mundo [14] e a prevalência global dessa doença varia de 0,6 a 1%. Esse transtorno se manifesta cedo na vida do indivíduo, uma vez que 70% daqueles que desenvolvem TAB apresentam manifestações clínicas características antes dos 25 anos. Além disso, é uma doença com consequências graves para aqueles acometidos por ela: pessoas com TAB

vivem de 10 a 20 anos a menos que a população geral, e ainda, são 20 a 30 vezes mais propensos ao suicídio que pessoas saudáveis [15].

Ademais, há indicativos de que o comportamento suicida e o Transtorno Afetivo Bipolar podem estar interligados por perturbações circadianas e sazonais [16]. Inclusive, o TAB apresenta-se, muitas vezes, em conjunto com outros transtornos, sendo os mais frequentes: transtornos de ansiedade, transtornos comportamentais e transtornos relacionados ao abuso de substâncias [14]. Há, também, relação com comorbidades de cunho cardio e cerebrovascular, assim como alterações metabólicas e endócrinas [17]. O TAB ocasiona prejuízos na vida do paciente, ao debilitá-lo funcionalmente, com inadequação comportamental e dificuldades no relacionamento interpessoal, além de comprometer o autocuidado [18].

O TAB, por definição pelo [CID-10](#), é um Transtorno de Humor ([F30-39](#)) e é classificado a partir da ocorrência de dois ou mais episódios que perturbem o humor e a atividade do sujeito. Conhecido como F31, o TAB se divide nesta classificação se há, ou não, sintomas psicóticos, e se o sujeito se encontra em episódio de mania, hipomania ou episódio depressivo.

O Transtorno Bipolar é uma doença mental crônica que engloba dois tipos distintos segundo o [DSM-5](#): Transtorno Bipolar tipo I e tipo II. O Transtorno Bipolar tipo I se caracteriza pela presença de sintomas bipolares com episódios maníacos, com evolução mais tortuosa e prognóstico mais grave [19], enquanto o Transtorno Bipolar tipo II apresenta um quadro de episódio hipomaníaco e Transtorno Depressivo maior como comorbidade [15].

Vale lembrar que o DSM-5 inclui a categoria “outro Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Especificado”, para os casos em que os critérios não são totalmente preenchidos para enquadrar em algum dos dois tipos do TAB já citados [14].

Consoante o DSM-5, o diagnóstico de TAB é baseado na história clínica e no exame do estado mental do paciente [20], quando há ocorrência de um ou mais episódios maníacos, na qual são identificados sintomas como autoestima inflada ou grandiosidade, fuga de ideias, distratibilidade, agitação psicomotora, sensação de pressão para manter-se falando, diminuição do sono. Quanto aos sintomas do episódio depressivo estão humor deprimido a maior parte do dia, perda ou ganho de peso

significativos, insônia ou hipersonia, perda de energia e fadiga, anedonia, retardo ou agitação psicomotora e sentimento de culpa, pensamentos de morte, dificuldade de concentrar e decidir [19, 21].

Estudos epidemiológicos sugerem que a ocorrência de repetidas variações episódicas de humor está associada a recorrências futuras, devido ao fenômeno de sensitização ao estresse [17], sendo que os episódios sucessivos estão relacionados à deterioração de múltiplos domínios cognitivos, explicando a predisposição ao desenvolvimento de quadros demenciais a longo prazo em pacientes bipolares [22].

O desenvolvimento desse transtorno é multifatorial, causado pela interação de aspectos genéticos, neuroquímicos e ambientais. Os elementos ambientais mais relacionados ao TAB são trauma precoce, eventos aversivos significativos na vida e abuso de álcool e outras drogas [14]. Alterações em três genes específicos - sendo esses: CACNA1C, ANK3 e TRANK1 - que atuam no funcionamento integral dos canais de sódio acoplados nas células nervosas e na sinalização celular por canais de cálcio [23].

Estudos atualizados demonstram que a fisiopatologia acerca do TAB no que tange aos aspectos neurobiológicos se relaciona com disfunção mitocondrial e energética, que leva à elevação de marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, resultando em mudanças progressivas na estrutura cerebral, lesão neuronal com disfunção sináptica e declínio cognitivo evidente [24].

Vale ressaltar que a liberação desregulada de corticoesteroides (cortisol) induz a produção desorganizada de fatores neurotróficos e melatonina que, por conseguinte, ativam os *clock genes* na tentativa de regular a expressão de receptores de glicocorticoides e desencadeiam anormalidades no ciclo circadiano [25].

O tratamento para o Transtorno Afetivo Bipolar tem como objetivo reduzir a duração e severidade dos episódios agudos de humor e prevenir a recorrência de novos episódios. Isso, no entanto, é uma tarefa complexa, uma vez que o tratamento para um episódio depressivo pode desencadear um episódio maníaco e vice-versa.

Embora o conhecimento da fisiopatologia do TAB esteja em andamento, o uso de medicamentos continua limitado, sendo o lítio o tratamento mais

bem estabelecido atualmente [20, 26]. Ademais, a monoterapia com neurolépticos de segunda geração, como olanzapina e quetiapina mostrou resultados significativos se comparado ao placebo [27].

A Olanzapina e a Risperidona, inclusive, são utilizados para o tratamento de mania aguda [20]. A monoterapia com anticonvulsivantes como Carbamazepina, Lítio, Valproato de Sódio e Lamotrigina ganham destaque no tratamento do Transtorno Bipolar, sendo o Lítio padrão-ouro para mania aguda, depressão bipolar, tratamento de manutenção e prevenção do suicídio [28]. Antidepressivos, sejam tricíclicos ou inibidores de recaptção de serotonina, associados aos anticonvulsivantes ou antipsicóticos atípicos, também são utilizados para o manejo do TAB, apesar de terem maiores riscos de virada maníaca e ciclagem [29].

3. Cronobiologia do TAB

Pacientes com TAB frequentemente apresentam distúrbios do sono. Em episódios maníacos ou hipomaníacos a alteração mais comum é a diminuição da necessidade de dormir, e em episódios depressivos têm-se, em primeiro lugar, a insônia e, em segundo, a hipersonia, sendo que a privação total do sono, inclusive, é a intervenção cronoterapêutica mais amplamente documentada para reduzir a depressão [30].

Esses distúrbios podem persistir mesmo em fases eutímicas [31, 32] e a manifestação desses sinais e sintomas podem ser prodrômicos às viradas de humor [33]. Na sonografia, podem ser encontrados em ambas as fases de humor: perturbações da continuidade do sono, aumento da duração do estágio 1 do sono, encurtamento da latência e aumento da densidade do sono REM [33].

A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal que ajuda na manutenção do ciclo de sono e vigília, uma vez que sua secreção é controlada pelo núcleo supraquiasmático, o qual recebe informações sobre a luminosidade do ambiente via trato retinohipotalâmico [32, 34]. Por esse motivo, sua secreção é regulada pelo ciclo de luz e escuro, sendo que sua secreção é maior durante a fase escura e menor durante a clara e, também, se altera com as variações de luz durante as estações do ano. Desse modo, a melatonina age no corpo como um calendário e relógio interno - um *zeigeber* [35].

Pacientes com TAB têm uma secreção inadequada de melatonina: nos episódios de mania há um aumento da secreção desse hormônio e o pico

de secreção acontece antes do esperado, enquanto em episódios de depressão e em momentos de eutímia, o oposto ocorre [32, 36]. Além disso, os níveis séricos de melatonina em pessoas com TAB são menores do que os níveis de pessoas saudáveis, independentemente do humor em que se encontram; e, também, demonstram uma resposta exacerbada da glândula pineal quando há estimulação ocular pela luz em comparação com indivíduos sem TAB [33, 36].

Uma hipótese que pode explicar esse fenômeno é a atividade do sistema noradrenérgico - a qual está ligada à produção de melatonina - uma vez que durante a mania, vê-se uma intensificação da atividade noradrenérgica e, na depressão, uma redução desta [32].

Suspeita-se que o Transtorno Afetivo Bipolar surja, em parte, de um mau funcionamento do sistema circadiano, considerando que os estabilizadores de humor são agentes cronobiológicos [30]. O transtorno tem sido frequentemente associado ao cronotipo noturno [37], sendo que os pacientes com transtorno bipolar tipo 2 têm maiores preferências por período noturno do que os pacientes com transtorno bipolar tipo 1, quando em fase eutímica [38].

O gene CLOCK foi o mais estudado na associação a manifestações fenotípicas do TAB. Este gene mostra um polimorfismo de nucleotídeo SNP [25], que influencia a preferência diurna em indivíduos saudáveis e em pacientes bipolares, o mesmo polimorfismo mostrou influenciar características de doenças graves, tal como a recorrência de insônia e tentativas violentas de suicídio [30, 38].

Recentemente foi descoberta associação entre o gene da impulsividade, GSK3-beta em pacientes bipolares. As alterações de ritmo circadiano demonstradas durante episódios de humor, recentemente, também têm sido atribuídas a períodos eutímicos, corroborando a ideia de que essas anormalidades circadianas podem ser consideradas potenciais biomarcadores do TAB, tendo valor preditivo para prognóstico e resposta terapêutica. [30].

Esta correlação apresenta um aspecto promissor nos estudos de abordagens coadjuvantes ao tratamento medicamentoso, como a fototerapia, baseada na atuação dos neurônios retiniais fotossensíveis (ipRGCs) que suprimem a ação do hormônio melatonina, mecanismo que contribui para regulação do ciclo circadiano e, por conseguinte,

estabilização do humor. Sendo assim, a sugestão é de que a escuridão pode atuar como um estabilizador de humor para pacientes maníacos e a claridade para pacientes em depressão bipolar [32].

Os estudos genéticos indicam a relação entre o Transtorno Bipolar e alguns genes circadianos, como o CLOCK, TIMLESS, ARNTL2, GSK3-beta, DBP e NR1D1 ROR. Alterações genéticas no gene GSK3-beta levam a uma exacerbação de sua função moduladora das respostas inflamatórias, com estimulação de marcadores inflamatórios e inibição de citocinas anti-inflamatórias e bloqueio da ação do fator nuclear relacionado ao eritroide 2 (Nrf2), que protege as células do estresse oxidativo, além de evocar o mecanismo anti-inflamatório [39].

Além disso, as fases circadianas estariam ligadas ao estado de humor, existindo uma aceleração na fase de mania e um atraso na depressão bipolar. Nesse sentido, a atuação do lítio como estabilizador de humor teria como um dos fatores para sua efetividade o mecanismo de ação associado aos genes circadianos já estabelecidos, como BR1D1, PER2 e ARNTL, os quais regularizam a atuação da melatonina. Isto é, as evidências sugerem que o lítio pode atrasar as fases do ciclo sono-vigília, contribuindo para aumentar sua regularidade [32].

Ademais, alguns polimorfismos comuns de genes relacionados ao eixo hipotálamo-pituitária adrenal (HPA) foram associados a diferentes características clínicas do Transtorno Bipolar, especialmente, relacionadas ao número de episódios maníacos, sazonalidade e resposta ao lítio, porém não parecem estar diretamente relacionados ao risco de desenvolver o Transtorno.

Assim, as disfunções do eixo HPA atuariam apenas como mediadores com base na interação gene-ambiente, visto que experiências traumáticas, especialmente na infância podem determinar modificações epigenéticas do gene GR, responsável pelos receptores de glicocorticoides em pacientes com TB [40].

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é um mecanismo biológico envolvido na resposta ao estresse, desempenhando homeostase, além de efeitos comportamentais e afetivos a partir de um estímulo externo [40], o núcleo supraquiasmático projeta-se ao núcleo paraventricular com produção de substâncias como Arginina Vasopressina, a fim de induzir a produção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Este hormônio,

por sua vez, estimula a síntese de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na adenohipófise para que a região cortical da glândula adrenal possa produzir glicocorticoides, como o cortisol [34].

No Transtorno Bipolar há disfunção no HPA, cuja anormalidade serve como explicação fisiopatológica e genética para a apresentação clínica do Transtorno de Humor e sua progressiva deterioração cognitiva [40]. Visto isso, a hipercortisolemia é um achado importante e serve como biomarcador para o Transtorno Afetivo Bipolar [25].

O cortisol, principal hormônio liberado neste processo, mostra-se com níveis aumentados em pacientes com Transtorno Bipolar, independentemente de qual episódio o paciente esteja [30]. Isso se deve ao fato de que há maior expressão de receptores de glicocorticoides [41], aumentando, assim, a sensibilidade da glândula adrenal ao ACTH [42].

Os receptores de glicocorticoides desempenham a função de se translocarem do citosol das células para o núcleo após a ligação com o hormônio, além de atuar como um fator de transcrição [43]. A liberação de cortisol segue um ciclo de 24 horas, com pico durante a manhã. Entretanto, em indivíduos diagnosticados com TAB, estudos demonstram aumento nos níveis deste hormônio durante a noite. O cortisol atua no ciclo circadiano ao ajustá-lo em situações de estresse, estimulando os *clock genes* em tecidos e órgãos do corpo. Assim que o período de estresse é resolvido, o sistema nervoso central resincroniza os *clock genes* [42].

Ademais, estudos apontam que pacientes com TAB tipo I (DSM-5) e que estão em tratamento profilático com lítio, obtiveram altos níveis de cortisol salivar após o despertar [25], denotando regulação do eixo HPA e estabilização dos sintomas psiquiátricos do TAB.

Ainda a medicina moderna aborda aspectos imunológicos para explicar a fisiopatologia do Transtorno Afetivo Bipolar. Diversos estudos demonstram que nestes pacientes há disfunção do sistema imune inato, concomitante a um processo neuroinflamatório [44].

As evidências são ainda mais confirmatórias quando incluem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, TNF-alfa e IL-4 [45], proteínas liberadas na fase aguda, como proteína C reativa (PCR), haptoglobulina e fibrinogênio, e alterações no sistema monoaminérgico [39].

A liberação dessas substâncias, dando ênfase ao TNF-alfa, secretado por células do sistema nervoso central, como micróglia e astrócitos, promovem a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica e recrutamento de monócitos para o SNC.

Outrossim, sabe-se que indivíduos com TAB apresentam níveis elevados de ativação de células T e diminuição de células T reguladoras, ocorrendo em ambos os episódios - maníaco e depressivo - e que isso normaliza com o tratamento medicamentoso [46].

Soma-se a isso ao fato de que, epidemiologicamente, o TAB associa-se a comorbidades que incluem condições autoimunes, reações de hipersensibilidade (asma, rinite e alergias) e doenças cardiometabólicas, reforçando ainda mais a hipótese imunológica deste distúrbio psiquiátrico [47].

Conclusão

Percebe-se que, desde a formação médica, é imprescindível o entendimento e a aplicação da cronobiologia nos cuidados médicos e na adequada promoção da saúde integral dos pacientes, tanto em nível terapêutico como profilático.

No caso da saúde mental e da psiquiatria, especificamente do TAB, percebe-se uma influência sazonal e cíclica das variáveis circadianas, como do cortisol e outros hormônios, temperatura corporal, níveis de monócitos e outras células brancas que atuam diretamente no sistema imunológico, na fisiopatologia e história natural desta doença.

Não somente o especialista, no caso do TAB o psiquiatra, mas todos os médicos dotados destes conhecimentos praticarão uma primorosa medicina contemporânea baseada em evidências, embora existam alguns ensinamentos datados da Era Hipocrática.

Ao receber esta abordagem adequada, com cuidados integrais e multidisciplinares, o paciente terá um melhor prognóstico do seu tratamento, repercutindo diretamente na melhoria da sua qualidade de vida em geral.

Referências

1. Almondes KM. Psicologia da saúde e cronobiologia: diálogo possível? *Psicol Ciência e Profissão*. 2013;33(3):646-55.
<https://doi.org/10.1590/S1414-98932013000300010>
2. Beauvalet JC, Pilz LK, Hidalgo MPL, Elisabetsky E. Is chronodisruption a vulnerability factor to stress? *Behav Brain Res*. 2019;359:333-341. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.016>
PMid:30445124
3. Santos SM, Santos VM. Repercussões endócrinas e neurológicas do trabalho noturno. *Brasília Med* 2014;51(2):140-147.
<https://rbm.org.br/details/67/pt-BR/repercussoes-endocrinas-e-neurológicas-do-trabalho-noturno>
4. Kuhlman SJ, Mackey SR, Duffy JF. Biological rhythms workshop I: Introduction to chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:1-6. <https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.059>
PMid:18419258
5. McKenna H, Reiss IKM. The case for a chronobiological approach to neonatal care. *Early Hum Dev*. 2018;126:1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.012> PMid:30206009
6. McKenna H, van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care*. 2018;22(1):124. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2041-x>
PMid:29747699 - PMCID:PMC5946479
7. Chazan, LF, Fortes SLCL, Camargo Junior KRD. Apoio Matricial em saúde mental: revisão narrativa do uso dos conceitos horizontalidade e supervisão e suas implicações nas práticas. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020;25:3251-3260.
<https://doi.org/10.1590/1413-81232020258.31942018>
PMid:32785558
8. Haspel JA, Anafi R, Brown MK, Cermakian N, Depner C, Desplats P, Gelman AE, Haack M, Jelic S, Kim BS, Laposky AD, Lee YC, Mongodin E, Prather AA, Prendergast BJ, Reardon C, Shaw AC, Sengupta S, Szentirmai E, Thakkar M, Walker WE, Solt LA. Perfect

timing: circadian rhythms, sleep, and immunity - an NIH workshop summary. JCI Insight. 2020;5(1):1-14.

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.131487> - PMID:31941836
PMCID:PMC7030790

- 9. Alam MF. A relevância da cronobiologia no processo saúde-doença: relação do cronotipo com o estilo de vida e saúde. [tese de doutorado]. Porto Alegre: UFRGS – Ciências Médicas; 2012.
<http://hdl.handle.net/10183/56686>
- 10. Roenneberg T, Kantermann T, Juda M, Vetter C, Allebrandt K V. Light and the human circadian clock. Handb Exp Pharmacol. 2013; 217:311-31. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_13
PMid:23604485
- 11. Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of circadian rhythm regulation. Sleep Med Clin. 2015;10(4):403-12.
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.003> - PMID:26568118
- 12. Mohawk JA, Takahashi JS. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. Trends in Neurosciences. 2011;34(7):349–358.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.003>
- 13. Gillette MU. Introduction to biological timing in health and disease. Prog Mol Biol Transl Sci. 2013;119:xi-xvi.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396971-2.10000-4>
PMid:23899603
- 14. Bosaipo NB, Borges VF, Juruena MF. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. Med. (Ribeirão Preto). 2017;50(supl.1):72-84. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50isupl1.p72-84>
- 15. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, Malhi GS, Nierenberg AA, Rosenblat JD, Majeed A, Vieta E, Vinberg M, Young AH, Mansur RB. Bipolar disorders. Lancet. 2020;396(10265):1841-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)

16. Monteiro C, Tavares E, Câmara A, Nobre J. Regulação molecular do ritmo circadiano e transtornos psiquiátricos: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2020;69(1):57-72. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000258>
17. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2014;5(August):1-24. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00098> - PMid:25202283
PMCID:PMC4142322
18. Souza C, Vedana KGG, Mercedes BPC, Miasso AI. Bipolar disorder and medication: adherence, patients' knowledge and serum monitoring of lithium carbonate. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21(2):624-31. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692013000200021> - PMid:23797558
19. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
20. Saunders KE, Geddes JR. The management of bipolar disorder. *British Journal of Hospital Medicine*. 2016;77(3):175-179. <https://doi:10.12968/hmed.2016.77.3.175>
21. Vega P, Barbeito S, Ruiz De Azúa S, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Ortega I, Saenz M, González-Pinto A. Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women. *Women's Health*. 2011;7(6):663-76. <https://doi.org/10.2217/WHE.11.71> - PMid:22040208
22. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, Reynolds CF. History of bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(4):357-62. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.11.014> PMid:28161155
PMCID:PMC5365367
23. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging neurobiology of bipolar disorder. *Trends Neurosci*. 2018;41(1):18-30. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.10.006> - PMid:29169634
PMCID:PMC5755726

24. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, Quevedo J. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian J Psychiatry*. 2020;42(5):536-51. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732> PMID:32267339 - PMCID:PMC7524405
25. Milhiet V, Boudebessé C, Bellivier F, Drouot X, Henry X, Marion Leboyer BE. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Front Biosci*. 2014;120-37. <https://doi.org/10.2741/S419> - PMID:24389266
26. Budde M, Degner D, Brockmüller J, Schulze TG. Pharmacogenomic aspects of bipolar disorder: an update. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(6):599-609. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.001> - PMID:28342679
27. Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, Forgiione RN, Goracci A, Cuomo A, Young AH. Diagnosis, epidemiology and management of mixed states in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2015;29(9):725-40. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0275-6> - PMID:26369921
28. Cuéllar-Barboza AB, McElroy SL, Veldic M, Singh B, Kung S, Romo-Nava F, Nunez NA, Cabello-Arreola A, Coombes BJ, Prieto M, Betcher HK, Moore KM, Winham SJ, Biernacka JM, Frye MA. Potential pharmacogenomic targets in bipolar disorder: considerations for current testing and the development of decision support tools to individualize treatment selection. *Int J Bipolar Disord*. 2020;8(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00184-3> - PMID:32632502 PMCID:PMC7338319
29. Severino G, Squassina A, Costa M, Pisanu C, Calza S, Alda M, Manchia M. Pharmacogenomics of bipolar disorder. *Pharmacogenomics*. 2013;14(6):655-674. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.51>

30. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17:68.
<https://doi.org/10.1007/s11920-015-0606-9> - PMid:26112914
31. Ahmad A, Anderson KN, Watson S. Sleep and circadian rhythm disorder in bipolar affective disorder. In: Young AH, Juruena MF. (eds) *Bipolar disorder: from neuroscience to treatment.* Springer, Cham; 2021. p. 133-47. (Current Topics in Behavioral Neurosciences, v. 48). https://doi.org/10.1007/7854_2020_150 PMid:33547594
32. Gold AK, Kinrys G. Treating circadian rhythm disruption in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21:14.
<https://doi.org/10.1007/s11920-019-1001-8> - PMid:30826893
PMCID:PMC6812517
33. Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(4):323-31.
<https://doi.org/10.4088/JCP.13r08507> - PMid:24500332
34. McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways... *Biol Psychiatry.* 2013;74(4):242-249.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.019> - PMid:23558300
PMCID:PMC3725187
35. Miller TH. Bipolar disorder. *PrimCare: Clin Off Pract.* 2016;43(2):269-84. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.02.003>
PMid:27262007
36. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(9):673-82. <https://doi.org/10.1111/pcn.12688>
PMid:29869403
37. Melo MC, Garcia RF, Araujo CF, Luz JH, Bruin PF, Bruin VM. Chronotype in bipolar disorder: an 18-month prospective study. *Braz J Psychiatry.* 2019;42(1):68-71.
<http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0489>

38. Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, Bruin PFC, Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review, *Sleep Medicine Reviews*. 2017;34:46-58. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.007>
39. Pereira AS, Shitsuka DM, Parreira FJ, Shitsuka R. Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria: Ed. UAB/NTE/UFSM; 2018. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf
40. Murri MB, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, Arzani C, Masotti M, Respino M, Antonioli M, Vassallo L, Serafini G, Perna G, Pompili M, Amore, M. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:327-342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>
41. Bellivier F, Geoffroy P, Etain B, Scott J. Sleep and circadian rhythm associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. 2015;1-17. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1018822> - PMID:25726988
42. Abreu T, Bragança M. The bipolarity of light and dark: a review on bipolar disorder and circadian cycles. *J Affect Disord*. 2015;185:219-229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.017> PMID:26241867
43. Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, Santos BTMQ, Sartori J, Eisele E, Ferrari P, Fijtman A, Rüegg J, Gassen NC, Kapczinski F, Rein T, Kauer-Sant'Anna M. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(1) pyu043 <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu043> - PMID:25522387 PMCID:PMC4368875
44. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016;39(1):125-137. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.006>

- 45. Ayorech Z, Tracy DK, Baumeis D, Giaroli G. Taking the fuel out of the fire: evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2014;164:467-478. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.015> - PMID:25553408
- 46. Jones GH, Vecera CM, Pinjari OF, Vieira RM. Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder. *J Biomed Sci.* 2021;28(45):1-22. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00742-6> PMID:34112182 - PMCID:PMC8194019
- 47. Hamdani N, Doukhan R, Kurtlucan O. Immunity, inflammation , and bipolar disorder : diagnostic and therapeutic implications. 2013. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0387-y> PMID:23955004



Breno Márcio Bottino de Melo e Silva



[ORCID](#) [Lattes](#)



Júlia Ferreira Vieira

[ORCID](#) [Lattes](#)



Thaís Bruna Melo Sousa

[ORCID](#) [Lattes](#)



José Carlos Rosa Pires de Souza

[ORCID](#) [Lattes](#)