

Alterações do Sono e dos Ritmos Circadianos na Perturbação Bipolar

Patrícia Alexandra Henriques Gonçalves Abreu

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Joaquim Manuel Soares Cerejeira

maio de 2021

Dedicatória

Aos meus pais, por serem o meu maior apoio e fonte de amor em todos os aspetos da minha vida.

À minha irmã, Andreia, por toda a ajuda e carinho.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Joaquim Cerejeira, pela prontidão e disponibilidade que ofereceu.

Resumo

A perturbação bipolar é uma doença mental crónica caracterizada por variações no humor e nos níveis de atividade. As alterações do sono e dos ritmos circadianos estão frequentemente associadas à perturbação bipolar, estando presentes mesmo em estados eutímicos. No entanto, a relação entre as perturbações do sono e dos ritmos circadianos e a patofisiologia da doença ainda não é completamente compreendida.

Assim sendo, pretende-se realizar uma revisão da literatura através da reunião e sumarização das mais recentes e pertinentes evidências científicas relativas às alterações do sono e dos ritmos circadianos na perturbação bipolar.

Verificou-se que o sono em doentes bipolares é fortemente marcado por condições de eficiência e qualidade reduzidas. Isto ocorre em consequência de variações no tempo total de sono, latência de sono, fragmentação do sono e alterações na sua macroarquitetura. Por sua vez, os ritmos circadianos nestes indivíduos são profundamente instáveis, com repercussões nos ciclos sono-vigília e atividade-reposo, ângulos de fase circadianos e preferência cronotípica.

Estes achados destacam a importância de desenvolver estudos e ensaios clínicos relativos ao sono e ritmos circadianos na perturbação bipolar, focando-se na sua influência no início, evolução e prognóstico da doença. Da mesma forma, oferecem uma oportunidade excepcional para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas dirigidas a estas perturbações. Finalmente, a análise de sujeitos saudáveis vulneráveis à perturbação bipolar pode também melhorar a compreensão do seu papel como fatores predisponentes.

Palavras-chave

Perturbação bipolar; depressão; mania; sono; ritmos circadianos

Abstract

Bipolar disorder is a chronic mental illness characterized by variations in humor and activity levels. Changes in sleep and circadian rhythms are frequently associated with bipolar disorder, being present even in euthymic states. However, the link between sleep and circadian rhythm disorders and the pathophysiology of the disease is not yet fully understood.

Therefore, the aim here is to conduct a literature review by gathering and summarizing the newest and most pertinent scientific evidence regarding changes in sleep and circadian rhythms in bipolar disorder.

It has been verified that sleep is greatly marked by reduced efficiency and quality in bipolar patients. This occurs due to variations in total sleep time, sleep latency, sleep fragmentation, and changes in its macroarchitecture. In turn, circadian rhythms in these patients are deeply unstable, with repercussions in sleep-wake and activity-rest cycles, circadian phase angles, and chronotype preference.

These findings highlight the importance of developing studies and clinical trials regarding sleep and circadian rhythms in bipolar disorder, focusing on their influence on the onset, evolution, and prognosis of the disease. Likewise, they offer an exceptional opportunity for the development of new therapeutic strategies aimed at these disruptions. Finally, analyzing healthy subjects vulnerable to bipolar disorder may also deepen the understanding of their role as predisposing factors.

Keywords

Bipolar disorder;depression;mania;sleep;circadian rhythms

Índice

Capítulo 1	1
Introdução	1
Perturbação Bipolar	1
Sono	2
Ritmos Circadianos.....	3
Metodologia	6
Capítulo 2.....	7
Alterações do sono e dos ritmos circadianos na perturbação bipolar	7
Episódio depressivo	12
Episódio de mania	13
Eutímia	14
Episódio misto e ciclos rápidos.....	15
Capítulo 3.....	17
Alterações do sono e dos ritmos circadianos em pessoas suscetíveis a desenvolver perturbação bipolar	17
Capítulo 4.....	19
Conclusões	19
Bibliografia	21

Lista de Acrónimos e Siglas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ASMT	Acetilserotonina O-Metiltransferase
CPF	Córtex Pré-frontal
CRY	Cryptochrome
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 5. ^a Edição
E-box	Enhancer box
ICD-10	Classificação Internacional de Doenças 10
miARN	Micro-Ácido Ribonucleico
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
PB	Perturbação Bipolar
PER	Period
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
QI	Quociente de Inteligência
REM	Movimento Rápido dos Olhos
RORE	Elemento Responsivo ROR
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
TRH	Hormona Libertadora da Tireotrofina

Capítulo 1

Introdução

Com a presente revisão da literatura, pretende-se reunir e analisar a mais recente informação relativa às alterações do sono e dos ritmos circadianos na perturbação bipolar. Desta forma, serão sintetizadas e discutidas as mais relevantes evidências científicas referentes a estas alterações na perturbação bipolar, incluindo dados obtidos durante episódios de humor e eutimia, e em indivíduos suscetíveis ao desenvolvimento desta doença.

Perturbação Bipolar

A perturbação bipolar (PB) é uma doença crónica com início precoce (aproximadamente, aos 18 anos), caracterizada pela sua elevada heritabilidade (cerca de 85%), sendo a história familiar positiva o preditor mais forte para o seu desenvolvimento.(1) No entanto, fatores ambientais possuem um papel determinante na sua psicopatologia, de entre os quais se destacam eventos de vida que possam provocar uma disrupção dos ritmos circadianos.(2)

Os episódios depressivos são proeminentes na PB. Todavia, é necessária a presença de, pelo menos, um episódio de mania ou de hipomania durante o curso de vida de um doente para o seu diagnóstico. Segundo o ICD-10, um episódio depressivo caracteriza-se pela diminuição dos níveis de energia e atividade, juntamente com alterações do sono, enquanto episódios de mania ou hipomania se manifestam através de uma necessidade diminuída de sono, tanto no ICD-10 como no DSM-5. Podem ainda surgir estados mistos (também conhecidos como mania disfórica, depressão agitada ou episódio misto), com características tanto de mania como de depressão a decorrer simultaneamente.(3,4) Kraepelin sugeriu que estes pudessem corresponder à transição entre episódios depressivos e maníacos.(5)

Durante períodos eutímicos, isto é, períodos de remissão entre episódios de humor, alguns sintomas podem persistir.(6) Nomeadamente, alterações em certos aspetos da neurocognição, como a atenção, memória verbal e funcionamento executivo, e défices na cognição social. O conjunto destes prejuízos cognitivos e sintomatologia remanescente contribui significativamente para a disfuncionalidade experienciada na doença.(7)

Sono

O sono é modulado pela interação entre um processo homeostático de sono-vigília (processo S) e um processo controlado pelo sistema circadiano (processo C). Desta forma, uma vigília prolongada aumenta a necessidade de sono através da acumulação de adenosina, um importante neurotransmissor neste processo. Esta atinge o seu nível máximo no final do dia, o que provoca uma maior pressão para dormir.(6,8)

O período do sono pode ser dividido em estádios diferentes, qualificados como REM e não-REM. No sono não-REM, ainda se incluem subestádios (N1, N2 e N3/sono de ondas lentas) definidos pela atividade elétrica de estruturas neuronais corticais e subcorticais. Durante uma noite normal, um ciclo de sono dura aproximadamente 90 minutos, com predomínio do sono não-REM no início da noite. À medida que a noite avança, a proporção de sono REM vai aumentando.(9)

A latência do sono (isto é, o período de tempo necessário à transição da vigília para o sono), a eficiência de sono e a propensão ao sono REM dependem da fase circadiana em que o sono ocorre. Por outro lado, a quantidade e atividade de ondas lentas dependem principalmente da duração da vigília anterior. Adicionalmente, a exposição à luz de manhã pode avançar o aparecimento dos sonos REM e reduzir a duração total do sono, enquanto a exposição à luz forte durante a noite prolonga a latência do sono e atrasa o início do sono REM.(10,11)

As perturbações do sono afetam a qualidade de vida através de efeitos psicossociais, ocupacionais, relacionados com a saúde e económicos. Isto deve-se às consequências de um sono inadequado no humor, motivação e funcionamento cognitivo.(8) Esta disfunção cognitiva pode ter origem no impacto da privação do sono e fadiga, com repercussões principalmente na capacidade de aprendizagem e atenção, memória a longo prazo, desenvolvimento da linguagem e emoções.(12) No entanto, após restituição do sono, tanto a energia como os níveis de atividade e cognição são restaurados.(13) Alterações nos ciclos de sono-vigília podem igualmente afetar o humor subjacente, uma vez que este é influenciado pela interação entre a fase circadiana em que ocorre o sono e a duração da vigília.(10,11)

Ademais, o sono é particularmente fundamental para a regulação dos afetos. Posto isto, a falta de sono pode exacerbar emoções negativas após eventos de vida negativos e diminuir emoções positivas após eventos positivos. É também responsável por manter a conexão entre o córtex pré-frontal (CPF) medial e a amígdala, necessária para uma resposta adequada aos desafios emocionais.(8)

Perturbações do sono, como a insónia e a sua descontinuidade, são extremamente relevantes como fatores precipitantes para o início e evolução da maioria das psicopatologias, através da sua influência nos vários sintomas e, muitas vezes, surgindo como pródromos.(2,7,8) Da mesma forma, doenças do foro mental podem, por sua vez, exacerbar os problemas do sono, criando um círculo vicioso bidirecional.(14)

Ritmos Circadianos

Os ritmos circadianos em humanos possuem uma periodicidade de cerca de 24 horas (6,8,13,15,16) (24 horas e 11 minutos [+/- 16 minutos]) (12), correspondendo aproximadamente ao ciclo diário da rotação da Terra.

Estes ritmos são compostos por dois componentes: um exógeno, modelado por fatores ambientais, e um endógeno, relacionado com fatores genéticos.(12) Relativamente ao primeiro, o sistema biológico é altamente responsivo a estímulos ambientais que fornecem pistas para a sua sincronização com mundo em redor, denominados *zeitgebers*. Estes podem incluir a dicotomia dia/noite (ou luz/escuro), temperatura, atividade física, atividades sociais e consumo de alimentos.(6,8,13,17,18) Ao processo ativo que mantém o sistema alinhado com o tempo externo e o equilibra de acordo com as mudanças de luminosidade ao longo das estações do ano e conforme o fuso horário, dá-se o nome de ajustamento.(6,8,12,13,15)

O relógio biológico central está localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo anterior e tem como objetivo regular todos os ritmos circadianos, sendo complementado por relógios periféricos localizados em vários órgãos, tecidos e células.(6,8,12,13,15) Enquanto este relógio central é capaz de gerar ritmos mesmo na ausência de *inputs* exógenos, os relógios periféricos precisam de ser continuamente resincronizados por este.(12)

Como mencionado anteriormente, a luz ambiental é um dos principais *zeitgebers* e atua através do *reset* do relógio central.(12) A informação correspondente ao *input* visual relativo aos níveis de luminosidade tem origem nas células ganglionares fotossensíveis da retina que expressam melanopsina (um fotopigmento) e atinge o relógio central através do trato retino-hipotalâmico. Aí, níveis elevados de luz aumentam o estado de alerta, enquanto níveis reduzidos têm o efeito contrário. O NSQ, por sua vez, projeta estes dados aos vários relógios periféricos, e vice-versa, por vias diretas e indiretas. A integração dos *inputs* fóticos e não fóticos ocorre devido ao *timing* coordenado da libertação de múltiplos péptidos e hormonas, sincronizando todos os ritmos endógenos. Isto permite manter o funcionamento geral do organismo, de

maneira a otimizar a função de cada órgão de acordo com o contexto ambiental. Por outras palavras, mantém a função adaptativa do organismo a mudanças ambientais.(6,12,13)

Da mesma forma, o tempo sazonal de exposições diárias à luz reorganiza os relógios circadianos celulares no NSQ de forma a regular a secreção de melatonina. A melatonina é uma hormona produzida na glândula pineal cuja secreção possui uma variação circadiana, o que suporta a hipótese de ser administrada pelo *pacemaker* circadiano do NSQ.(19,20) Reciprocamente, tem um papel importante na regulação e sincronização dos ritmos circadianos.(17,19,20) Está também envolvida na regulação da expressão circadiana de vários genes relógio em tecidos centrais e periféricos.(15) Esta hormona é expressa em condições de escuridão, sendo que, durante a noite, pode ser suprimida agudamente pela luz.(15) De facto, estudos relativos à sua secreção sugerem que o sistema circadiano é especialmente sensível à luz na última metade do sono, momento em que se estabelece uma maior adaptação retiniana ao escuro.(21)

Outras hormonas e neurotransmissores, como a serotonina, noradrenalina e dopamina, envolvidos no desenvolvimento, evolução e tratamento das perturbações de humor, também apresentam ritmos circadianos, expressos através dos seus recetores, níveis serológicos, taxas de libertação e enzimas de síntese.(5,11) Os sistemas hormonais sob controlo circadiano incluem o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, destacando-se o cortisol, eixo hipotálamo-hipófise-tiroide e adrenalina.(5) Para além disto, o sistema de recompensa é ativado e influenciado pela informação do NSQ que interage bidireccionalmente, através de vias neuronais cortico-estriadas mediadas pela dopamina. Do mesmo modo, genes relógio são amplamente expressos nas áreas cerebrais de recompensa, incluindo a área tegmental ventral, núcleo accumbens e amígdala.(17)

Efetivamente, é a atividade deste grupo de genes relógio que governa a geração dos ritmos circadianos, cuja expressão é omnipresente em humanos. Caracteriza-se por vias de *feedback* autorregulador de transcrição e tradução, positivo e negativo, que modelam a expressão de diferentes genes. A principal via de *feedback* negativo da transcrição é constituída por um par de elementos positivos e um par de elementos negativos. Em mamíferos, os elementos positivos são constituídos por dois fatores de transcrição proteicos, CLOCK e BMAL1, que se heterodimerizam um com o outro, e os elementos negativos são igualmente proteínas, denominadas PERIOD (PER) e CRYPTOCHROME (CRY).

Num neurónio do NSQ, pela madrugada, existem pequenas quantidades de PER e CRY. O complexo CLOCK-BMAL1 ativa a transcrição dos genes *Per* (1, 2, 3) e *Cry* (1, 2), através da sua ligação a sequências que contêm E-box. O PER e CRY são, então, traduzidos no citoplasma. No entanto, como estas proteínas são relativamente instáveis, não há uma acumulação demasiado rápida, o que impede uma interrupção prematura deste processo. Ao longo do dia, vão sendo gradualmente estabilizadas e, finalmente, dimerizam-se e migram para o núcleo, para se ligar ao ADN e inibir a atividade do heterodímero CLOCK-BMAL1. Sendo assim, o PER e CRY apresentam atividade máxima no início da noite e, à medida que a sua própria transcrição e a sua produção vão diminuindo, também a sua funcionalidade diminui, correspondendo a um ciclo de 24 horas. Inversamente, o CLOCK-BMAL1 retoma a sua atividade. A regulação do PER e CRY também depende de processos pós-transcrição que afetam a sua ação no CLOCK e BMAL1, por exemplo, através da fosforilação por várias proteínas cinases.

Existe ainda outra via de *feedback* regulador formada por moduladores dos recetores nucleares órfãos REV-ERBa e RORα, sendo estes também controlados pelo complexo CLOCK-BMAL1. No núcleo, o REV-ERBa compete com o RORα pela ligação ao RORE no promotor do gene *Bmal1*. Enquanto o RORα ativa a transcrição do *Bmal1*, o REV-ERBa reprime-a. Logo, a expressão cíclica do *Bmal1* depende da regulação positiva e negativa do RORα e REV-ERBa, respetivamente. Esta é a via estabilizadora.(12,16,18,22–24)

Outro conceito relevante a ser mencionado é o de cronótipo, que corresponde a uma variação interpessoal na ritmicidade circadiana e representa uma característica de preferência autorreportada em relação aos horários do ciclo sono-vigília e níveis de atividade ou vigília em alturas específicas do dia.(15,17,19,25) As preferências circadianas tendem a diferir entre a infância e a adolescência, aquando ocorre uma mudança substancial mediante um atraso de fase circadiana endógena para um cronótipo mais vespertino.(14) De facto, os extremos de idade têm propensão a manifestar um cronótipo mais matutino, enquanto adolescentes e adultos apresentam um cronótipo mais vespertino. O cronótipo influencia a fase dos ritmos fisiológicos circadianos endógenos, com manifestações no cortisol plasmático, temperatura corporal nuclear e ritmos comportamentais.(25) O *timing* destes marcadores fisiológicos em relação aos comportamentos de sono-vigília é chamado “ângulo de fase” e é utilizado como medida do alinhamento circadiano.(15)

Em indivíduos com preferência por cronótipos vespertinos, ocorre um ângulo de fase mais curto, isto é, dormem e acordam mais cedo em relação à sua fase circadiana (15), o que corresponde a uma preferência por horas de ir dormir e de acordar mais tardias e níveis de atividade física e mental mais elevados ao anoitecer (7). Também se verifica um atraso na fase circadiana de temperatura e no início da secreção de melatonina.(17) Como o cronótipo possui uma componente parcialmente herdada, normalmente com transmissão dominante, é necessário ter em conta que as consequências mais significativas e imediatas do desalinhamento circadiano são as perturbações do sono.(24) Outros sintomas típicos são a insónia, dificuldade em acordar e sonolência diurna. Estas pessoas também mostram mudanças nos padrões de alimentação, função metabólica e um risco mais elevado de desenvolver perturbações de humor.(15)

Metodologia

A metodologia utilizada para a realização desta monografia baseia-se numa revisão bibliográfica da informação mais relevante e atual. A pesquisa bibliográfica efetuou-se na base de dados *PubMed* e através da consulta de livros de referência e manuais de classificação diagnóstica. A pesquisa foi realizada em inglês, utilizando as seguintes palavras-chave: “*bipolar disorder*” associada a “*sleep*” e “*circadian rhythms*”. Os artigos obtidos foram lidos na íntegra e selecionados segundo a relevância apresentada.

Capítulo 2

Alterações do sono e dos ritmos circadianos na perturbação bipolar

A desregulação dos ritmos circadianos pode ter origem em alterações características do NSQ ou ser resultado da disfunção no ajustamento do NSQ por *zeitgebers* externos. Isto é, ou a componente do ciclo sono-vigília não está em fase com os outros ritmos biológicos ou o relógio biológico central se desconectou das variáveis ambientais que nele atuam como reguladores.(17,26)

Alterações do NSQ, como lesões, podem afetar a sua capacidade de coordenar o *timing* de outros relógios biológicos, originando ritmos circadianos dessincronizados. Este desacerto pode resultar em respostas fisiológicas a ocorrer em tempos inadequados e precipitar episódios de humor.(6)

Por sua vez, os ritmos sociais ou horários de atividade (como a alimentação ou atividade física) contribuem para o ajuste dos ritmos circadianos.(17,19) Quando estes *zeitgebers* estão ausentes ou são incapazes de atuar nos respetivos recetores, os ritmos podem tornar-se desajustados.(6) A teoria dos *zeitgebers* sociais propõe que a ocorrência de eventos de vida que provoquem uma disrupção dos *zeitgebers* sociais pode alterar a ritmicidade circadiana, originando episódios de humor.(6,8,19,23,27) Indivíduos com PB possuem ritmos sociais irregulares, mesmo em estados eufímicos. Desta forma, considera-se que estas pessoas exibem uma hipersensibilidade, ou até mesmo uma vulnerabilidade, à modificação dos ritmos sociais.(17,19)

Existem vários genes relacionados com a geração e regulação dos ritmos circadianos e do sistema do sono que foram associados à PB.(12) A descoberta desta conexão suporta o conceito de heritabilidade poligenética da doença, com contribuição para o risco de uma forma aditiva. Como existem vários polimorfismos de genes relógio mais comuns na PB do que na população geral, é possível interpretá-los como fatores de vulnerabilidade genética.

Na atualidade, alguns dos genes mais investigados são: *Timeless*, *Bmal1* e *Clock*.(7,12,13,17,19,28) No entanto, existem outros genes associados a fenótipos de alterações circadianas na PB, como o *ARNTL2* (gene codificador da *BMAL2*), o *GSK3-β* (relacionado com o início de doença), *NR1D1* (codifica a REV-ERB-α) (17), *Per1* e *Cry2*

(19). Para além destes, alguns alelos que foram relacionados com fenótipos de atraso de fase podem também ser associados à PB.(24)

Relativamente ao gene *Clock*, um SNP na sua região flanqueadora 3' (3111T/C) mostrou uma associação à maior recorrência de episódios de humor, um atraso na fase de sono-vigília, cronótipo vespertino (12,19,28), insónia, maior número de despertares precoces durante a manhã e pouca necessidade de dormir (12,28,29). Esta variante foi ainda associada à alteração nos níveis de atividade noturna, atraso no início do sono e à ativação do córtex cingulado anterior durante uma tarefa de tomada de decisão emocional.(7) Existem também outros polimorfismos deste gene associados a uma maior probabilidade de tentar o suicídio após eventos de vida stressantes.(19)

Curiosamente, num estudo animal com ratos nos quais se induziu uma mutação no gene *Clock* de forma a criar uma proteína de função negativa dominante (CLOCK Δ 19) incapaz de ativar a transcrição, verificou-se um padrão comportamental muito semelhante a doentes bipolares durante um episódio de mania. Estes animais mostraram maior atividade cerebral em resposta a estímulos recompensadores (por exemplo, hiperatividade extrema em resposta à novidade e amplificação das respostas comportamentais à cocaína, água açucarada ou estimulação elétrica ligeira) e preferência por estes estímulos, menos tempo passado a dormir, uma diminuição do comportamento do tipo depressivo e menores níveis de ansiedade.(29) Posteriormente, o tratamento destes roedores com lítio reverteu este comportamento para um semelhante ao de ratos selvagens. O lítio aparenta ter uma ação inibitória no gene *GSK-3 β* que, por sua vez, provoca um efeito na oscilação da transcrição circadiana, ao prolongar a ação do *mPer2*. Isto mostra que o lítio atua através de um atraso de fase na expressão genética.(12) Também se verificou a mesma reversão comportamental com a restituição de um CLOCK funcional na área tegmental ventral, o que sugere a influência do gene *Clock* na regulação de atividade dopaminérgica, locomotora e da ansiedade. Provavelmente, a expressão do CLOCK noutras áreas cerebrais é igualmente importante para a regulação de comportamentos relacionados com o humor.(29)

Foram ainda realizadas outras investigações em ratos transgénicos com sobreexpressão do gene *GSK-3 β* e ratos com *Fbx13* mutante (cujas funções são a de degradação do CRY). Estes ratos demonstraram fenótipos comportamentais semelhantes aos ratos CLOCK Δ 19. Da mesma forma, ratos com mutações na SIRT1, uma histona desacetilase que antagoniza as propriedades ativadoras da transcrição do CLOCK e BMAL1, mostram uma diminuição do comportamento relacionado com ansiedade ou depressão, enquanto a sua sobreexpressão mostrou efeitos contrários.(30)

Certos polimorfismos do gene *Per* também foram associados a fenótipos bipolares específicos, como a resposta ao lítio.(12) É o caso de polimorfismos no gene *Per3*, cuja variante de alelos longos foi relacionada a cronótipos matutinos extremos e a um início de doença precoce, enquanto o alelo mais curto foi associado a cronótipo vespertino, à síndrome de atraso na fase de sono e a um início de doença mais tardio.(12,13)

Reconhece-se também a associação entre a PB e um polimorfismo comum (rs44445909) do promotor do gene *ASMT* que codifica duas enzimas envolvidas na biossíntese de melatonina. No que diz respeito a esta variante, verificaram-se níveis de transcrição e de atividade da *ASMT* inferiores.(12) Com efeito, este polimorfismo promove um atraso de fase ao atrasar a síntese de melatonina.(24) Para além disto, foi associado a uma duração de sono mais longa, níveis mais altos de atividade durante períodos ativos de sono e sono mais superficial, o que é consistente com uma qualidade de sono deteriorada.(12)

Ademais, existem variantes genéticas nos genes *RORA* e *RORB* que foram relacionadas à PB. Uma destas foi o marcador re1327836 do *RORB*, correspondente a uma região intrónica não codificante de aminoácidos, mas que pode influenciar a expressão genética através de outros mecanismos reguladores (como, por exemplo, através de miARN ou processos de metilação).(31) Na população pediátrica, identificaram-se quatro SNP intrónicos do *RORB* associados a um fenótipo bipolar.(12) Conclui-se, portanto, que os polimorfismos do *RORA* e *RORB* podem contribuir para o risco de desenvolver PB.

No que diz respeito aos ciclos rápidos, foi reconhecida uma mutação no gene *Cry2*, nomeadamente, o alelo A do rs10838524 (SNP *CRY2*), tanto na forma homozigótica como heterozigótica, que parece estar relacionada com este padrão de PB.(12)

Estudos *postmortem* e *in vivo* em doentes bipolares com recurso à PET revelaram que as alterações do sono estão associadas a uma disfunção do sistema imunitário, nomeadamente, a uma elevação nos valores de citocinas pró-inflamatórias serológicas e ativação da microglia. Tendo em conta que a neuróglia está encarregada da defesa e homeostasia do sistema nervoso, a patofisiologia da PB pode envolver uma insuficiência no suporte e neuroprotecção glial.(13)

Os doentes bipolares sofrem de perturbações do sono, mesmo em estados eutímicos (6), contribuindo para ansiedade significativa (7). Como estas perturbações têm tendência a agravar antes de um episódio de humor e progressivamente ao longo do

mesmo (8,10,25), é possível que sejam consideradas um marcador importante para recaídas (6). De forma idêntica, a instabilidade dos ritmos circadianos é um elemento-chave para o início e evolução da doença.(13) Muitos investigadores chegam a determinar esta característica como biomarcador da PB.(6)

Em investigações realizadas nestes doentes, verificou-se uma elevada prevalência de insónia e hipersónia, com pior qualidade do sono, afetada pela redução na sua eficiência e com aumento consequente da sonolência diurna. A duração total do sono encontrava-se prolongada, no entanto, apresentavam dificuldade em iniciar o sono, com latência do sono prolongada, e alterações na sua consolidação com frequência superior de despertares noturnos e despertares precoces durante a manhã e latência do sono REM reduzida. No geral, os padrões dos ciclos sono-vigília apresentavam-se extremamente variáveis (dentro do próprio dia ou entre os vários dias) e eram caracterizados por um atraso geral. Quanto ao ciclo atividade-reposo, estudos demonstraram níveis inferiores de atividade geral, com uma diminuição na amplitude e avanços de fase no seu pico, com uma acrofase (valor máximo) a ocorrer mais precocemente.(10,15,25,32)

Esta instabilidade do sistema circadiano é manifestada por grandes alterações nas funções circadianas, incluindo a secreção hormonal.(5) Foram realizados vários estudos nos quais se verificaram alterações hormonais nos perfis de TRH, prolactina, hormona de crescimento, cortisol e melatonina, bem como a alteração dos perfis de temperatura corporal. Tanto os níveis de cortisol e melatonina plasmáticos demonstraram um avanço de fase do seu ritmo diurno de secreção em doentes com PB.(33) A exposição à luz durante a noite é um dos fatores que altera os ritmos destas hormonas circulantes.(22) Por exemplo, a exposição a luz forte é capaz de suprimir os níveis de melatonina.(17) Ademais, nos indivíduos com PB, os níveis de melatonina sérica encontravam-se significativamente mais baixos em todos os estados de doença, relativamente a controlos saudáveis.(19) Todavia, ao comparar o volume das glândulas pineais entre doentes com depressão bipolar e depressão unipolar, não foram encontradas diferenças. Desta forma, a disfunção pineal estará relacionada com propriedades funcionais da glândula, nomeadamente, o processo enzimático da biossíntese de melatonina relacionado com a ASMT.(20)

A PB é caracterizada por aumento da sensibilidade à luz, com maior impacto durante a manhã.(8) Por este motivo, os feitos antidepressivos da terapia de luz são maiores na depressão bipolar do que na unipolar.(5) Da mesma forma, a variabilidade sazonal e o curso da doença são sensíveis à exposição solar. Um estudo verificou que a sensação

subjéitiva de bem-estar era pior durante o outono em doentes durante um episódio de humor ativo. Nestes indivíduos, dias ensolarados tiveram um maior impacto positivo nesta sensação de bem-estar. No entanto, não houve relação entre a exposição solar e a distribuição temporal dos episódios de humor.(34)

Indivíduos com PB mostram tendência a adotar horários de sono alterados (6), nomeadamente, uma preferência por cronótipos vespertinos (17). Esta particularidade pode ser considerada característica da PB (19,25,35), uma vez que tende a ser independente do humor, verificando-se tanto em episódios depressivos (6,17,19), como em períodos de eutímia (27). Por outro lado, este tipo de cronótipo aparenta conferir uma maior gravidade de doença (35), pois estes doentes mostram mudanças de humor mais rápidas, maior taxa de recorrência e um início de doença mais precoce (26).

A disrupção dos ritmos circadianos afeta ainda os padrões de ativação do sistema de recompensa. Em indivíduos hipersensíveis a recompensas, eventos que ativem ou desativem o sistema de recompensa levam a uma resposta de ativação ou desativação exacerbada do mesmo, interrompendo os ritmos circadianos e originando sintomas hipomaniacos ou depressivos, respetivamente.(17) Desta forma, acontecimentos de vida relacionados com a prossecução de objetivos podem ser precipitantes para a ocorrência de episódios maniacos. Semelhantemente, a dopamina, implicada no mecanismo de recompensa, pode induzir sintomas de mania em indivíduos saudáveis ou bipolares.(36)

Outro aspeto fundamental a ter em conta é que indivíduos com um QI pré-mórbido inferior têm tendência a ter perturbações no sono mais graves, o que sugere um mecanismo neuropatológico comum entre o sono e o funcionamento cognitivo.(7) Tanto a PB como as perturbações do sono e dos ritmos circadianos provocam défices em operações cognitivas mediadas pelo CPF.(9) Particularmente, a alteração na qualidade do sono e a sonolência diurna estão relacionadas com alterações na memória de trabalho, aprendizagem visual e cognição social. Um período de sono mais curto e a instabilidade circadiana foram já considerados fatores preditores de dificuldades de memorização, demonstrando a importância do sono na codificação, consolidação e retenção da memória.(37)

Há ainda uma forte relação entre perturbações do sono e pensamentos e comportamentos suicidas e morte, independentemente da presença de um humor deprimido.(38) A insónia, pesadelos e outras perturbações do sono são fatores de risco modificáveis para o suicídio. As mortes por suicídio tendem a ocorrer entre a meia-

noite e as 5 horas da madrugada, com um pico entre as 2 e as 3 horas. Segundo um estudo, um sono perturbado e o tempo que se passa acordado durante a noite, especialmente durante as 4 e as 5 horas da madrugada, podem ser indicadores potenciais de ideação suicida. Por outro lado, as 4 e as 6 horas da manhã correspondem ao valor mínimo de temperatura central do corpo humano e a um nível máximo de propensão a dormir. Desta forma, é possível que estar acordado entre este período das 4 e 6 da manhã possa perpetuar mudanças na regulação do humor, função e executiva e conferir maior risco de pensamentos suicidas no dia seguinte.(38)

Tendo isto em consideração, a qualidade de vida é um parâmetro importante a ser avaliado em doentes com PB, uma vez que reflete uma sensação subjetiva de satisfação com aspetos da vida, como a saúde (física e psicológica), relações sociais e ambiente. Em indivíduos bipolares, aparenta estar constantemente diminuída. Particularmente, em indivíduos eufóricos com sintomas de insónia, o nível de qualidade de vida é significativamente menor. Isto sugere a influência das alterações do sono na qualidade de vida, provavelmente devido aos efeitos da qualidade do sono na concentração, cognição e memória. A gravidade de sintomas depressivos também é um forte preditor da qualidade de vida, pois as distorções cognitivas experienciadas durante a depressão aguda influenciam negativamente a classificação subjetiva de qualidade de vida. Apesar de, durante episódios de mania ou hipomania, esta tender a estar menos afetada comparativamente a episódios depressivos ou mistos, a disrupção autorreportada dos ritmos biológicos foi fortemente associada a um nível de qualidade de vida geralmente inferior, independentemente da severidade de sintomas depressivos, perturbações do sono ou uso de medicação para dormir.(39)

Episódio depressivo

Durante um episódio depressivo, a prevalência de hipersónia varia entre os 23% e os 78%, enquanto a prevalência de insónia apresenta uma maior variabilidade, entre os 10% a 40%.(6,8,13,19)

Comparativamente à depressão unipolar, indivíduos com depressão bipolar demonstraram um aumento no número de fusos, fragmentação e maior densidade do sono REM, prolongamento da latência do sono e frequência superior de despertares noturnos. Relativamente a controlos saudáveis, a latência do sono REM estava diminuída, enquanto a latência do sono de ondas lentas estava aumentada.(6)

A maior duração do sono e quantidade de tempo passado na cama podem agir como fatores indutores de depressão, uma vez que a sua presença coincide com a ocorrência

de um maior número de admissões hospitalares.(34) Por sua vez, um encurtamento do tempo total de sono prevê uma maior magnitude de sintomas depressivos.(8) Ademais, a preferência por um cronótipo vespertino nestes doentes constitui outro fator associado a um agravamento da sintomatologia.(6,17,19)

Um abrandamento geral dos ritmos circadianos pode desencadear um atraso na fase entre o ciclo de sono-vigília e o relógio biológico interno. Nestas alturas, haverá maior propensão para o desencadeamento de um episódio depressivo. Por outro lado, doentes bipolares depressivos têm uma melhor resposta aos efeitos antidepressivos da privação do sono, relativamente a doentes unipolares. Este fenómeno ocorre, pois a privação do sono corrige a dessincronização entre o ciclo sono-vigília e o relógio biológico, através da potenciação do processo S do sono.(6)

Episódio de mania

Durante um episódio de mania, a maioria dos doentes (69-99%) experiencia uma reduzida necessidade de dormir.(6,8,13,19) Estudos realizados revelaram que este grupo de doentes relata dificuldades significativas em adormecer (6), tempo total de sono diminuído, mais tempo passado acordados na cama, despertares precoces (10) e maior fragmentação do sono (6,37). Outras alterações nos parâmetros do sono encontradas foram: aumento da percentagem de sono no estágio N1, latência do sono REM reduzida e aumento da densidade REM.(6,8,19) Estas variações podem estar inclusivamente presentes na altura da viragem maníaca.(5)

Estas alterações do sono podem ocorrer, não só pela escassa vontade de dormir percecionada, mas também devido a um estado geral de hiperatividade.(10) Esta condição de hiperexcitabilidade psicofisiológica, juntamente com estratégias de *coping* inadequadas, podem exacerbar as perturbações do sono e, conseqüentemente, agravar a sintomatologia.(40)

As perturbações do sono são os pródromos mais comuns da mania (12), com o desenvolvimento frequente de viragem durante o sono (10). A privação do sono pode induzir mania ou hipomania (6,8,13,40), tal como se verifica na conversão para estes estados que pode ocorrer após o uso deste método como tratamento depressivo (6). No entanto, este fenómeno também se sucede quando a duração de sono é mais curta.(8)

Por outro lado, a sucessão de mania parece manifestar um padrão cíclico regular. Como a prevalência de recaídas tende a aumentar durante a primavera (10), é possível que este acontecimento seja sazonal (29). Ademais, a exposição à luz forte, como forte

sincronizador dos ritmos circadianos endógenos, pode contribuir para o desencadeamento de um episódio de mania ou hipomania em sujeitos suscetíveis.(10) Por estes motivos, a fisiopatologia da mania deverá envolver um componente circadiano.

Note-se que, ao sair de um episódio depressivo, à medida que o humor se eleva até à eutímia ou euforia, os ritmos circadianos sofrem uma aceleração. Isto resulta num avanço de fase que pode desencadear uma viragem maníaca.(5) Adicionalmente, o atraso transitório de alguns componentes não correspondentes a 24 horas também pode produzir um avanço de fase relativo num período de 24 horas.(24) Daí que estes doentes manifestem níveis aumentados de cortisol durante a noite e um nadir (nível mínimo) deste mais precoce (5,8,10), bem como níveis aumentados de melatonina durante o dia e um avanço na sua acrofase (17,19).

Eutímia

Em estudos realizados em doentes bipolares eutímicos, verificou-se que 70% dos mesmos apresentam uma eficiência precária do sono, com padrões persistentes de insónia e hipersónia.(7) Por outro lado, características de instabilidade circadiana estão presentes em, aproximadamente, dois terços destes indivíduos.(41)

Investigações neste grupo de doentes mostram um aumento no tempo total do sono, prolongamento da latência do sono e aumento da densidade REM (12,25), com maior tempo de permanência na cama (6) e fragmentação do sono, caracterizada por frequência superior de despertares noturnos ou movimentos durante a noite e maior número de transições para o estágio N1 (6,8,19). Demonstrou-se também uma diminuição nos níveis de atividade diurna (2) e um aumento na variabilidade dos ciclos sono-vigília (12,25). Estas alterações podem ser atribuídas a sintomatologia subsindrómica, comorbilidades psiquiátricas ou efeitos secundários de medicação.(25)

Comparativamente com a população geral, doentes bipolares interepisódicos evidenciam um predomínio de atraso de fase.(27) Estes achados são corroborados por um atraso no pico de secreção da melatonina durante a noite.(6,8,17,19) Ainda assim, as perturbações cronobiológicas reportadas são muito heterogéneas, incluindo relatos de avanços de fase ou perturbações com ciclos de não-24 horas. Estes dados reforçam a ideia de que a instabilidade dos ritmos circadianos será característica da doença.(26,27)

Um outro aspeto a ter em conta diz respeito a uma associação entre cerca de um terço dos doentes eutímicos com perturbações dos ciclos de sono-vigília e um intervalo de

tempo mais curto até ao surgimento de um episódio de humor.(26) Efetivamente, uma maior variabilidade nas rotinas diárias destes indivíduos corresponde a uma maior probabilidade de vir a desenvolver um episódio depressivo.(33) Destaca-se, portanto, o interesse na compreensão da desregulação dos ritmos biológicos como estratégia fundamental para previsão de recaídas nestes doentes.

Episódio misto e ciclos rápidos

Num doente bipolar com um curso particularmente grave de doença, as suas mudanças de humor podem ocorrer sem episódios intermédios de relativa estabilidade. A transição entre fases circadianas mais rápidas ou mais lentas pode desencadear uma instabilidade do humor caracterizada pela presença simultânea de sintomas depressivos e maníacos – episódio misto. Todavia, esta inconsistência tende a ser limitada por influência dos ritmos circadianos endógenos.(5) Durante este tipo de episódio, a perturbação do sono mais frequentemente relatada foi a redução da necessidade de dormir.(8)

Por sua vez, os ciclos de sono-vigília em doentes com ciclos rápidos tendem a ter durações de 48 a 72 horas, consecutivamente, durante a viragem maníaca.(10)

Com efeito, tanto as perturbações do sono como as consequências de ritmos circadianos disfuncionais nos ciclos de sono-vigília contribuem para a patofisiologia da doença nestes dois grupos de doentes.

Capítulo 3

Alterações do sono e dos ritmos circadianos em pessoas suscetíveis a desenvolver perturbação bipolar

Os filhos de doentes bipolares têm maior probabilidade de vir a desenvolver psicopatologias inespecíficas durante a infância e perturbações de humor durante a adolescência e idade adulta. Por volta desta altura, tendem a surgir episódios depressivos major e, vários anos depois, emergem episódios de humor ativos diagnosticáveis. Porém, o intervalo temporal entre a primeira procura por ajuda e o diagnóstico final é de cerca de 10 anos. Este período poderá a ser ainda maior, caso se contabilize o início a partir da manifestação inaugural de sintomas prejudiciais ao funcionamento.(36)

Em estudos realizados nestas crianças, verificou-se que estas apresentavam taxas mais elevadas de alterações do sono e dos ritmos circadianos, relativamente a crianças que não fossem filhas de doentes bipolares. É o caso do prolongamento da latência do sono (1), frequências superiores de despertares noturnos (42) com maior fragmentação do sono (1), aumento da variabilidade dos ciclos de sono-vigília de noite para noite (40) e preferência por cronótipos vespertinos (1). Para além disto, reportaram uma prevalência aumentada de sintomas como cefaleias e cansaço aparente após despertar, fadiga e sonolência diurna. Contudo, estas últimas ocorreram, na sua maioria, secundariamente a psicopatologias concomitantes.(1)

Foram ainda identificadas várias associações entre estas alterações e a severidade de sintomas psiquiátricos, especialmente quando incluídas características de mania, depressão, ansiedade, labilidade do humor e desatenção/externalização. Dentro destas, destacam-se a menor duração do sono (incluindo a privação total), aumento da latência do sono, frequência de despertares noturnos, fragmentação do sono e preferência por cronótipo vespertino.(14)

Em estudos relativos à previsão de conversão para perturbação do espectro bipolar nestas crianças, a preferência por cronótipos vespertinos, a frequência de despertares noturnos e uma qualidade de sono inadequada agiram como fatores preditores para a progressão da doença.(42)

Outra forma de analisar pessoas suscetíveis ao desenvolvimento de PB será através da avaliação de indivíduos adultos saudáveis e eutímicos, com fenótipo bipolar (ou seja, *scores* normais, mas elevados em escalas de mania e depressão).

Desta forma, foram identificadas alterações do sono e dos ritmos circadianos prevalentes neste grupo de risco. Estes indivíduos mostraram uma qualidade do sono deteriorada, com menor duração total de sono. Apesar de também evidenciarem maior sonolência diurna, a latência do sono encontrava-se aumentada. Supõe-se que isto possa acontecer devido a estados de hiperestimulação, ruminação ou outras alterações circadianas.(40) Para além disto, verificou-se maior disrupção e fragmentação do sono (33), com movimentos físicos de maior intensidade durante o sono (41). Por sua vez, os níveis basais de atividade revelaram estar mais elevados durante as horas menos ativas do dia. Como resultado, os níveis de atividade entre as horas mais ativas e as horas menos ativas apresentavam uma menor variação, ou melhor, os seus ciclos de atividade-reposo indicaram uma menor amplitude circadiana.(41)

Uma outra característica a ter em conta em sujeitos com alto risco de vir a desenvolver PB será a hipersensibilidade à luz. Por um lado, a exposição à luz afeta negativamente o sono, com diminuição da quantidade de sono profundo e um aumento da vigília. Por outro, provoca um atraso significativo nos ritmos circadianos genéticos e hormonais.(43) Em particular, verificou-se um atraso significativo na acrofase da secreção hormonal de cortisol e uma supressão dos níveis plasmáticos de melatonina induzidos pela luz.(17) Todavia, o atraso na secreção de cortisol foi desproporcionalmente maior comparativamente ao atraso na expressão genética. Tal fenómeno sugere que estes potenciais marcadores biológicos de risco consistem essencialmente na regulação dos ritmos circadianos após alterações na expressão genética do relógio central.(43)

Capítulo 4

Conclusões

As perturbações do sono e disfunção dos ritmos circadianos foram amplamente demonstradas em doentes bipolares, revelando uma ligação entre estas alterações e a PB.

Ao longo dos vários estudos analisados, foram repetidamente documentadas uma diminuição na eficiência do sono com instabilidade dos ciclos sono-vigília, preferência por um cronótipo vespertino, anormalidades na secreção de melatonina e outras hormonas, vulnerabilidade de genes relógio e irregularidade de *zeitgebers* sociais. Estes aspetos tendem a persistir ao longo das várias fases de humor (depressão, mania, eutímia). No entanto, certas observações encontraram diferenças entre episódios depressivos ou maníacos. Nomeadamente, um atraso de fase circadiano relativo em fases depressivas e, em estados maníacos, um avanço de fase. Por outro lado, a maioria das investigações reporta um atraso de fase relativo associado com a PB em geral. Desta forma, permanecem ainda algumas dúvidas acerca do papel destes fatores como características estáveis ou dependentes do humor. Por último, estudos em indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de PB permitiram, inclusive, identificar as alterações do sono e disfunção dos ritmos circadianos como potenciais fatores predisponentes à doença.

Foram encontradas algumas limitações durante a realização deste trabalho. É sobretudo relevante mencionar a dificuldade em discernir um episódio depressivo em doentes bipolares de episódios depressivos no contexto de uma perturbação depressiva major. Cerca de 20% de doentes com um diagnóstico inicial de depressão mudam para um diagnóstico de PB num período de 20 anos.⁽¹²⁾ Por exemplo, um doente pode experienciar um episódio depressivo que, inicialmente, o coloca na classificação de depressão unipolar e, eventualmente, desenvolver um episódio maníaco ou hipomaníaco que o transfere para uma classificação de PB. No entanto, certos sintomas são mais prevalentes na depressão associada à PB, como a lentificação psicomotora, despertares precoces durante a manhã, agravamento da sintomatologia na manhã e a presença de características psicóticas.⁽²⁾ Outro obstáculo ao diagnóstico de PB é a dificuldade em identificar episódios de hipomania. Contudo, existem categorias nos manuais diagnósticos (bipolar não especificada, por exemplo) que permitem inserir os

casos que preencham os critérios de hipomania, mas que não atinjam a duração mínima ou que tenham menor impacto na funcionalidade.

A presença de alterações no sono e dos ritmos circadianos pode implicar um pior curso de doença, com agravamento da psicopatologia e do curso da doença. Têm impacto no funcionamento psicológico e cognitivo destes doentes e afetam gravemente a sua qualidade de vida. Assim sendo, uma melhor compreensão das disfunções do sono e dos ritmos circadianos em doentes bipolares e sujeitos saudáveis vulneráveis à PB ajuda a identificar quem possa beneficiar de cronoterapias e tratamentos comportamentais ou farmacológicos orientados para os ritmos circadianos e sono. Estas abordagens poderão aumentar a qualidade de vida e funcionamento geral, auxiliar na adesão terapêutica e melhorar os resultados da doença a longo prazo.

Métodos mais informativos devem incluir pesquisa longitudinal sistemática de estimativas de sono subjetivas e objetivas de acordo com *guidelines* mais recentes, bem como análises da macroarquitetura e microarquitetura do sono, ao longo dos vários estados de humor e incluir os vários subtipos diagnósticos. A polissonografia é o método *gold-standard* para a avaliação dos parâmetros do sono, porém, tanto questionários de autorrelato como a actigrafia podem ser meios alternativos ou complementares, de menor custo e mais fácil utilização.

Relativamente aos estudos genéticos, apesar do aumento na investigação da deteção de genes que identificam um risco elevado de desenvolver esta perturbação, a maioria dos genes possui pouco efeito total devido à sua heterogeneidade e são análises de difícil replicação. São necessários mais estudos funcionais e de sequenciação para confirmar se certas associações entre marcadores e polimorfismos possuem uma relação causal com o desenvolvimento e evolução da PB.

Bibliografia

1. Sebelá A, Novak T, Kemlink D, Goetz M. Sleep characteristics in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder: A case control study. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):1–8.
2. Harrison P, Fazel M, Cowen P, Burns T. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Oxford: Oxford University Press; 2017.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)* [Internet]. 1992 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
5. Lee HJ, Son GH, Geum D. Circadian rhythm hypotheses of mixed features, antidepressant treatment resistance, and manic switching in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2013;10(3):225–32.
6. Gold AK, Sylvia LG. The role of sleep in bipolar disorder. *Nat Sci Sleep*. 2016;8:207–14.
7. Russo M, Mahon K, Shanahan M, Ramjas E, Solon C, Purcell SM, Burdick KE. The relationship between sleep quality and neurocognition in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015;187:156–62.
8. Harvey AG. Sleep disturbance in bipolar disorder: Therapeutic implications. *Am J Psychiatry*. 2008;165(7):820–829.
9. McKenna BS, Eyler LT. Overlapping prefrontal systems involved in cognitive and emotional processing in euthymic bipolar disorder and following sleep deprivation: a review of functional neuroimaging studies. *Clin Psychol Rev*. 2012;32(7):650–63.
10. Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25(5):446–58.
11. Çaliyurt O. Role of chronobiology as a transdisciplinary field of research: Its applications in treating mood disorders. *Balkan Med J*. 2017;34(6):514–21.
12. Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, Tordjman S. Clock genes and altered sleep-wake rhythms: Their role in the development of psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1–22.

13. Steardo LJ, De Filippis R, Carbone EA, Segura-Garcia C, Verkhratsky A, De Fazio P. Sleep disturbance in bipolar disorder: Neuroglia and circadian rhythms. *Front Psychiatry*. 2019;10(JUN):1–12.
14. Soehner AM, Bertocci MA, Levenson JC, Goldstein TR, Rooks B, Merranko J, Hafeman D, Diler R, Axelson D, Goldstein BI, Hickey MB, Monk K, Phillips M, Birmaher B. Longitudinal associations between sleep patterns and psychiatric symptom severity in high-risk and community comparison youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58(6):608–617.
15. Baron KG, Reid KJ. Circadian Misalignment and Health. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(2):139–54.
16. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(Suppl 4):S683-93.
17. Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian Rhythm Dysregulation in Bipolar Spectrum Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(4):21.
18. Buijs FN, León-Mercado L, Guzmán-Ruiz M, Guerrero-Vargas NN, Romo-Nava F, Buijs RM. The circadian system: A regulatory feedback network of periphery and brain. *Physiology*. 2016;31(3):170–81.
19. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(9):673–82.
20. Findikli E, Inci MF, Gökçe M, Findikli HA, Altun H, Karaaslan MF. Pineal gland volume in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatr Danub*. 2015;27(2):153–8.
21. Kripke DF, Elliott JA, Welsh DK, Youngstedt SD. Photoperiodic and circadian bifurcation theories of depression and mania. *F1000Research*. 2015;4(May):1–18.
22. Schroeder AM, Colwell CS. How to fix a broken clock. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(11):605–19.
23. Ketchesin KD, Becker-Krail D, McClung CA. Mood-related central and peripheral clocks. *Eur J Neurosci*. 2020;51(1):326–45.
24. Kripke DF, Klimecki WT, Nievergelt CM, Rex KM, Murray SS, Shekhtman T, et al. Circadian polymorphisms in night owls, in bipolars, and in non-24-hour sleep cycles. *Psychiatry Investig*. 2014;11(4):345–62.

25. Seleem MA, Merranko JA, Goldstein TR, Goldstein BI, Axelson DA, Brent DA, Nimgaonkar VL, Diler RS, Sakolsky DJ, Kupfer D, Birmaher B. The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;7(4):392–402.
26. Gonzalez R, Tohen M. Circadian Rhythm and the Prediction of Relapse in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(1):e1–2.
27. Takaesu Y, Inoue Y, Murakoshi A, Komada Y, Otsuka A, Futenma K, et al. Prevalence of circadian rhythm sleep-wake disorders and associated factors in euthymic patients with bipolar disorder. *PLoS One.* 2016;11(7):1–10.
28. McClung CA. Circadian Genes, Rhythms and the Biology of Mood Disorders Colleen. *Pharmacol Ther.* 2007;114(2):222–32.
29. Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(15):6406–11.
30. McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways..... *Biol Psychiatry.* 2013;74(4):242–249.
31. Lai YC, Kao CF, Lu ML, Chen HC, Chen PY, Chen CH, et al. Investigation of associations between NR1D1, RORA and RORB genes and bipolar disorder. *PLoS One.* 2015;10(3):1–13.
32. Robillard R, Hermens DF, Naismith SL, White D, Rogers NL, Ip T, et al. Ambulatory sleep-wake patterns and variability in young people with emerging mental disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2015;40(1):28–37.
33. Rosa AR, Comes M, Torrent C, Solè B, Reinares M, Pachiarotti I, et al. Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1(1):1–6.
34. Hakkarainen R, Johansson C, Kieseppä T, Partonen T, Koskenvuo M, Kaprio J, et al. Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC Psychiatry.* 2003;3:1–7.
35. Gershon A, Kaufmann CN, Depp CA, Miller S, Do D, Zeitzer JM, et al. Subjective Versus Objective Evening Chronotypes in Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* 2018;225:342–349.
36. Duffy A, Jones S, Goodday S, Bentall R. Candidate risks indicators for bipolar disorder: Early intervention opportunities in high-risk youth. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(1):1–10.

37. Robillard R, Hermens DF, Lee RSC, Jones A, Carpenter J s., White D, et al. Sleep–wake profiles predict longitudinal changes in manic symptoms and memory in young people with mood disorders. *J Sleep Res.* 2016;25(5):549–55.
38. Ballard ED, Vande Voort JL, Bernert RA, Luckenbaugh DA, Richards EM, Niciu MJ, et al. Nocturnal wakefulness is associated with next-day suicidal ideation in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(6):825–31.
39. Cudney LE, Frey BN, Streiner DL, Minuzzi L, Sassi RB. Biological rhythms are independently associated with quality of life in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4(1):9.
40. Hensch T, Wozniak D, Spada J, Sander C, Ulke C, Wittekind DA, et al. Vulnerability to bipolar disorder is linked to sleep and sleepiness. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):1–10.
41. Rock P, Goodwin G, Harmer C, Wulff K. Daily rest-activity patterns in the bipolar phenotype: A controlled actigraphy study. *Chronobiol Int.* 2014;31(2):290–6.
42. Levenson JC, Axelson DA, Merranko J, Angulo M, Tina R, Goldstein BI, et al. Differences in sleep disturbances among offspring of parents with and without bipolar disorder: Association with conversion to bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(8):836–48.
43. Cho CH, Moon JH, Yoon HK, Kang SG, Geum D, Son GH, et al. Molecular circadian rhythm shift due to bright light exposure before bedtime is related to subthreshold bipolarity. *Sci Rep.* 2016;6:31846.