



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA RAQUEL COELHO CARVALHO MARTINS MONTEIRO

***RITMOS CIRCADIANOS E PERTURBAÇÕES DE
HUMOR***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR CARLOS SARAIVA**

MARÇO/2014

Resumo

Ritmos circadianos são ritmos endógenos com a periodicidade aproximada de 24 horas que controlam vários processos biológicos. Estes ritmos estão normalmente sincronizados ao ambiente físico e social e são regulados principalmente pelo núcleo supraquiasmático, influenciado por estímulos fóticos e não fóticos. Várias evidências apontam para a existência de uma relação entre a desregulação dos ritmos circadianos e a fisiopatologia de perturbações de humor. Fez-se uma revisão de artigos sobre ritmos circadianos, perturbações de humor e terapêuticas antidepressivas dirigidas à regulação de ritmos circadianos, tendo sido analisados 57 artigos científicos. Apresentou-se um resumo da informação colhida que inclui uma explicação inicial sobre a base anatômica, fisiológica e genética dos ritmos circadianos, seguida dos mecanismos de desregulação e ritmos mais comumente desregulados nas perturbações de humor, e por fim uma apresentação de algumas terapêuticas antidepressivas dirigidas à regulação dos ritmos circadianos. Conclui-se a provável existência de uma relação bidireccional entre perturbações de humor e desregulações de ritmos circadianos, bem como a eficácia antidepressiva de terapêuticas dirigidas à correção dos mesmos.

Palavras-chaves: Ritmos Circadianos; Perturbações de Humor; Fototerapia; Agomelatina

Abstract

Circadian rhythms are endogenous rhythms that control various biological processes and have a period of approximately 24 hours. These rhythms are normally synchronized with physical and social environment, under the regulation of the suprachiasmatic nucleus which is influenced by photic and non-photic stimuli. Evidence suggests the existence of a link between the deregulation of these rhythms and the pathophysiology of mood disorders. This review was made based on articles on circadian rhythms, mood disorders and antidepressant treatment directed at deregulated circadian rhythms, and 57 scientific articles were included. A summary of the information analyzed is presented here, which includes an initial explanation of the anatomical, physiological and genetic basis of circadian rhythms, followed by the deregulation mechanisms and rhythms commonly deregulated in mood disorders, and finally some antidepressant treatment options directed at deregulated circadian rhythms. It is concluded that the existence of a bidirectional link between mood disorders and circadian rhythms is probable and treatment options seem effective.

Keywords: Circadian Rhythms; Mood Disorders; Bright Light Therapy; Agomelatine

Índice:

1. Introdução.....	6
2. Materiais e Métodos.....	8
3. Anatomia, Biologia Molecular e Genética dos Ritmos Circadianos.....	9
3.1 Anatomia.....	9
3.1.1 Núcleo Supraquiasmático.....	9
3.1.2 Relógios Circadianos Periféricos.....	10
3.2 Biologia Molecular e Genética.....	11
4. Ritmos Circadianos Endógenos e Perturbações de Humor.....	14
4.1 Definição de Ritmo Circadiano.....	14
4.2 Ritmos de curso-livre e <i>zeitgebers</i>.....	15
4.3 Curvas Fase/Resposta e Desregulação.....	17
4.3.1 Temperatura Corporal.....	21
4.3.2 Melatonina.....	22
4.3.3 Cortisol.....	25
4.3.4 Ciclo Sono-Vigília.....	26
4.3.5 Actividade Motora.....	27
4.3.6 Variação Diurna do Humor.....	28
4.5 Hipótese Circadiana da Depressão.....	28
5. Terapêuticas de Ressincronização dos Ritmos Circadianos.....	30
5.1 Terapêutica Farmacológica.....	30
5.1.1 Melatonina Exógena.....	31
5.1.2 Melatonina de Libertação Prolongada.....	31

5.1.3 Agonistas da Melatonina.....	32
5.1.4 Agomelatina.....	32
5.2 Fototerapia.....	37
5.3 Terapia de Privação do Sono.....	41
6. Conclusão.....	43
Agradecimentos.....	45
Referências Bibliográficas.....	46

1. Introdução

O tempo é uma dimensão que influencia directamente a biofisiologia do homem, existindo ciclos de diversas durações denominados circadianos, infradianos ou ultradianos, conforme tenham uma duração aproximada, superior ou inferior a 24 horas respectivamente. A palavra “circadiano” deriva do Latim *circa* que significa cerca e *diem* que significa dia, assim, um ritmo circadiano (RC) é um processo biológico endógeno que ocorre de forma cíclica num período de 24 horas. (1–5)

Os RC controlam variados processos biológicos tais como ciclo sono-vigília, temperatura corporal, alimentação, secreção de hormonas e enzimas, homeostase da glicose e regulação dos ciclos celulares, (5) e são principalmente controlados pelo núcleo supraquiasmático (NSQ) em estreita relação com a melatonina e o cortisol. Existem também vários genes relógio que codificam proteínas que vão regular estes ritmos por mecanismos de *feedback* positivos e negativos. Determinados factores externos servem ainda como indicadores de tempo, e são denominados *zeitgebers*, palavra alemã que significa literalmente indicador do tempo. Existem vários *zeitgebers*, sendo a luz o mais importante, que reinicia diariamente o relógio major, ou seja o NSQ. Na ausência dos *zeitgebers*, os RC estão em curso-livre e têm um período com uma duração diferente de 24 horas. Desta forma, o NSQ com a colaboração de outros relógios periféricos permite uma homeostase dependente do tempo, e que pode ser alterada, por factores externos como luz, actividades sociais, comida, entre outros. Distúrbios do RC estão presentes em diversas situações como o *jet lag*, distúrbio do sono do trabalho por turnos, perturbações do sono e outras perturbações psiquiátricas, nomeadamente perturbações do humor. (3)

Como quase todas as funções fisiológicas e comportamentais são cíclicas, é possível que atrasos, adiantamentos ou dessincronizações dos ritmos circadianos possam participar em

perturbações neurológicas e psiquiátricas com diversas manifestações clínicas, e esta possibilidade tem sido alvo de investigação e discussão na comunidade científica. Nas perturbações do humor, verifica-se uma diminuída amplitude circadiana de diversos ritmos e/ou avanço ou atraso de fase destes. Relativamente à base molecular e genética dos relógios biológicos endógenos, esta tem sido intensamente estudada, embora algumas questões ainda não tenham sido respondidas. (1)

O principal propósito do presente artigo de revisão é reunir e resumir a informação publicada na última década sobre as desregulações dos ritmos circadianos e a sua influência na fisiopatologia das perturbações de humor. Com este objectivo, primeiro é feita uma abordagem à anatomia, fisiologia e genética dos ritmos circadianos, seguidamente é explicada a complexidade da sua definição e as desregulações observadas nas perturbações do humor. Finalmente, são também mencionadas algumas terapêuticas antidepressivas direccionadas à correcção destas desregulações, e revisto o mecanismo de acção e eficácia.

2. Materiais e Métodos

A selecção inicial de artigos para este trabalho foi feita através de uma pesquisa na base de dados PubMed utilizando os termos “*circadian rhythms*” e “*mood disorders*”, tendo sido seleccionados exclusivamente artigos científicos de língua inglesa, e publicados depois do ano 2005. Por necessidade, e a fim de complementar determinados capítulos deste trabalho, foram efectuadas outras duas pesquisas na mesma base de dados e com os mesmos critérios de selecção, utilizando os termos “*agomelatine*” e “*review*” numa, e “*bright light therapy*” noutra. A realização deste trabalho foi ainda complementada pelo recurso a artigos mencionados nas referências bibliográficas dos artigos inicialmente obtidos.

Na elaboração deste trabalho foram usados no total 57 artigos científicos, adquiridos através do Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e, em situações pontuais, directamente da base de dados PubMed.

3. Anatomia, Biologia Molecular e Genética dos Ritmos Circadianos

3.1 Anatomia

3.1.1 Núcleo Supraquiasmático

O NSQ é o relógio biológico que controla os RC, consistindo num pequeno núcleo, bilateral localizado no hipotálamo anterior, acima do quiasma óptico. (2,5) Este, quando experimentalmente destruído em roedores, implica a alteração do normal RC de sono-vigília, bem como outros ritmos e até o padrão de consumo de álcool. (1)

O NSQ está em constante troca de informação com diversas áreas do cérebro através de vias eferentes e aferentes. Uma das mais importantes vias aferentes inicia-se na retina, onde existem células especializadas na percepção de diferentes intensidades de luz, as células ganglionares fotossensíveis que expressam um fotopigmento denominado melanopsina. (2) Os axónios destas células seguem então pela via retinohipotalâmico até ao NSQ. Assim, esta é a via responsável por transmitir a influência da luz nos RC. A partir do NSQ, são enviados variados sinais através de vias directas e indirectas, que através da oscilação da secreção e concentração de peptídeos e hormonas no cérebro e outros tecidos, vão regular variadas funções biológicas e comportamentais. (2,4,6,7)

Em alguns invisuais, quando estes neurónios da retina estão preservados, bem como as restantes células aferentes, a influência da luz nos RC é semelhante à de indivíduos normais, isto é, a luz continua a ter o seu normal papel de *zeitgeber*, e o doente não se encontra em ritmo de curso-livre. (1)

Uma outra via igualmente importante inicia-se nos axónios dos neurónios do NSQ que seguem até à glândula pineal. Estes axónios atingem o sistema simpático no tronco cerebral, vão ao pescoço e depois voltam a entrar no cérebro e atingem a glândula pineal. A ausência

de luz e da sua transmissão até ao NSQ está associada a activação desta via até à glândula pineal com a libertação de norepinefrina para estimular a secreção nocturna de melatonina. Receptores melatoninérgicos estão densamente presentes no NSQ, hipotálamo anterior e retina, o que está de acordo com o papel da melatonina como sinalizadora do tempo. (1)

Para além da via fótica, o NSQ também recebe inervação serotoninérgica dos núcleos da rafe que parecem transmitir estímulos não fóticos ao NSQ. (4)

Também inúmeros outros neurotransmissores estão envolvidos no funcionamento do NSQ, a sua regulação fótica e influência na glândula pineal (glutamato, ácido gama-aminobutírico, norepinefrina), bem como muitos neuropeptídeos (vasopressina, peptídeo vasoactivo intestinal, peptídeo histidina isoleucina). (1)

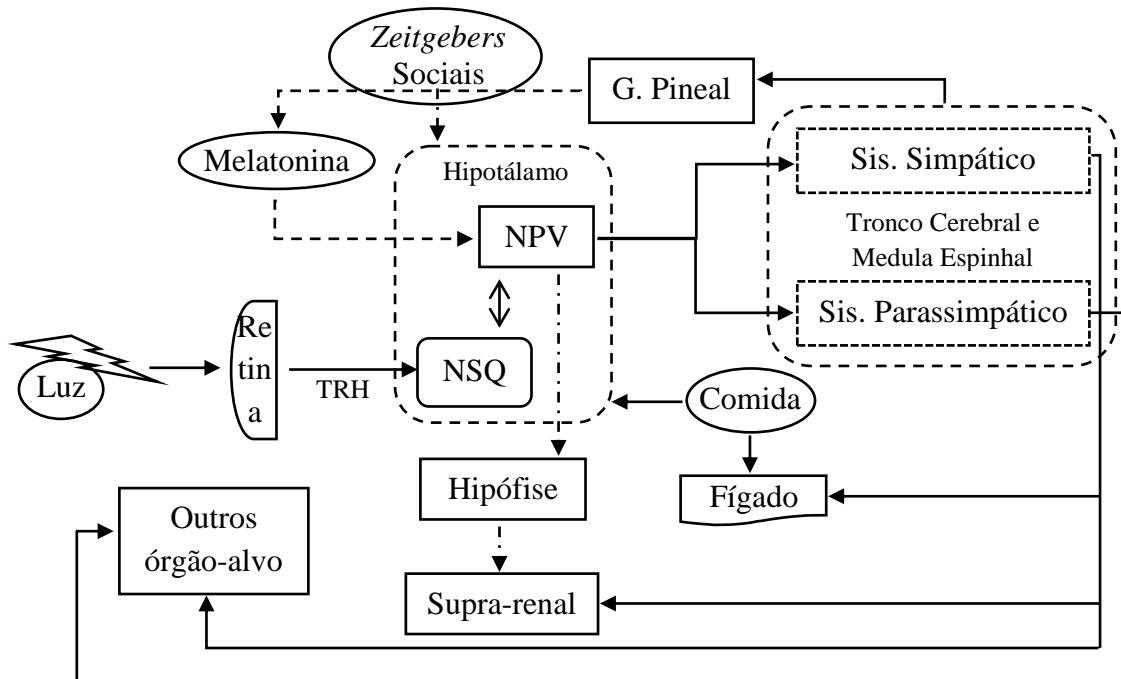
3.1.2 Relógios Circadianos Periféricos

A existência de RC fora do cérebro já é conhecida, nomeadamente a síntese de enzimas hepáticas. Também já foi confirmada a existência de outros relógios circadianos periféricos noutros tecidos, sabendo-se também que os genes responsáveis pela maquinaria molecular de RC são expressos em variados tecidos. A importância destes genes reflecte-se em vários processos fisiológicos como na oscilação da síntese de insulina ou deposição de dentina nos dentes. (1)

Os sinais eléctricos do NSQ vão até ao núcleo do nervo vago e núcleo central do sistema simpático, que vai inervar o sistema gastrointestinal, em particular o fígado, o sistema respiratório, tecido adiposo, a tiróide e glândula supra-renal. Para além desta via, o NSQ também comunica com os relógios circadianos periféricos através da sua acção sobre a secreção de glucocorticóides pela glândula supra-renal pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que activam o gene *Per1* em diversos tecidos periféricos. (1)

Como está esquematizado no Diagrama 1, todos estes sistemas funcionam de forma rítmica e cíclica sob o controlo do NSQ. (4)

ESQUEMA 1 – Anatomia Funcional dos relógios biológicos



Núcleo supraquiasmático (NSQ). Núcleo paraventricular (NPV). *Zeitgebers* indicados com figuras ovais e a sua influência em estruturas-alvo por setas a tracejado.

Adaptado: Schultz e Steimer 2009 (1)

3.2 Biologia Molecular e Genética

A maior parte das variáveis circadianas são hereditárias, como a preferência pelo dia ou pela noite, algumas características do sono, marcadores relacionados com a melatonina, entre outras. Isto sugere a existência de genes que codificam proteínas envolvidas na regulação dos RC. (8)

Os mecanismos moleculares consistem em mecanismos bioquímicos de *feedback* positivo e negativo que interagem ao nível da transcrição de genes de DNA para RNA e tradução de RNA para proteínas, bem como em níveis pós-tradução. Isto é, existem proteínas

que estimulam ou inibem a síntese umas das outras a partir dos genes relógio ao longo de um ciclo de 24 horas. (2)

Proteínas como a CLOCK ou BMAL, sintetizadas a partir dos genes *CLOCK* e *BMAL*, associam-se como heterodímeros e activam a síntese de duas famílias de proteínas, a PER e a CRY. Estas proteínas auto-regulam-se negativamente, isto é, inibem a sua própria síntese a partir dos genes *PER* (*PER1*, *PER2*, *PER3*) e genes *CRY* (*CRY1*, *CRY2*). A síntese de proteínas PER e CRY pode apenas recomeçar, sob a influência das proteínas CLOCK e BMAL, quando a concentração intranuclear de PER e CRY é baixa, ou seja, após degradação destas proteínas. (1,2)

Estes eventos moleculares são, por sua vez, regulados por uma cascata de outros eventos. As proteínas PER e CRY são fosforiladas por várias enzimas como, por exemplo, a GSK-3 β , e esta fosforilação influencia a estabilidade e taxa de entrada destas proteínas no núcleo. Histonas podem sofrer alterações por acetilação ou metilação sob a influência directa ou indirecta das proteínas PER, CRY, CLOCK e BMAL. Existem ainda várias enzimas que influenciam a taxa de formação e degradação dos heterodímeros de BMAL e CLOCK. Estes reguladores moleculares do sistema circadiano envolvem, assim, vários genes, e tanto mutações como polimorfismos destes podem influenciar a duração e outros parâmetros dos RC. (1)

Assim, para além dos genes mencionados, existem muitos outros genes envolvidos na regulação dos RC, e algumas mutações nestes genes foram relacionadas com o desenvolvimento de perturbações dos RC. Para além disso, certos polimorfismos de genes circadianos foram relacionados com a susceptibilidade a determinadas perturbações de humor ou a recorrência de episódios e a resposta a terapêutica. (6,8,9)

Recentemente, um largo número de estudos em genética humana identificou polimorfismos em genes circadianos individuais associados particularmente com a

perturbação afectiva bipolar, mas também com o transtorno afectivo sazonal (TAS) e a depressão major. (2) Os genes *CLOCK*, *NPAS2*, *ARNTL1*, *PER3* e *NRD1* parecem ter associação com a perturbação afectiva bipolar. Perturbações unipolares também foram associadas a genes circadianos como *AANAT*, *CRY1*, *NPAS2*, *ASMT*, *TIMELESS*, *RORA* e o gene do receptor 2 da melatonina. Relativamente ao TAS, foi estabelecida associação genética com os genes *PER2*, *ARNTL1*, *BMAL1* e *NPAS2*. (4,8–10) A Tabela 1 resume os genes associados a cada perturbação do humor.

TABELA 1 – Genes associados a Perturbações de Humor

Depressão Major	Perturbação Afectiva Bipolar	Transtorno Afectivo Sazonal
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>CLOCK</i> ▪ <i>PER2</i> ▪ <i>AANAT</i> ▪ <i>CRY1</i> ▪ <i>NPAS2</i> ▪ <i>ASMT</i> ▪ <i>TIMELESS</i> ▪ <i>RORA</i> ▪ gene do receptor 2 da melatonina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>CLOCK</i> ▪ <i>NPAS2</i> ▪ <i>ARNTL1</i> ▪ <i>PER3</i> ▪ <i>NRD1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>PER2</i> ▪ <i>ARNTL1</i> ▪ <i>BMAL1</i> ▪ <i>NPAS2</i>

4. Ritmos Circadianos Endógenos e Perturbações de Humor

A maior parte das funções biológicas vão oscilando ao longo de um período de 24 horas, como os ciclos de sono-vigília, fases do sono, frequência cardíaca e tensão arterial, temperatura corporal, concentração de hormonas no sangue (cortisol, melatonina, TSH, insulina), funções hepáticas e renais, transcrição e tradução de genes. Estes ritmos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais reflectem, então, a função dos relógios biológicos endógenos. (1)

4.1 Definição de Ritmo Circadiano

Como definido anteriormente, um RC é um processo biológico endógeno que ocorre de forma cíclica num período de 24 horas. Os RC de muitas variáveis biológicas podem ser descritos de uma forma geral por uma curva sinusoidal com: um período, ou seja, a duração de um ciclo; um *mesor*, o valor médio de um ciclo; uma amplitude, isto é, a diferença entre os valores mais alto e mais baixo; e uma acrofase e batifase, que correspondem à hora do dia em que ocorre o valor mais alto e baixo respectivamente. O período pode ser descrito em variadas condições, isto é, na presença de *zeitgebers* ou na sua ausência. Na ausência dos *zeitgebers*, o ritmo descreve-se como estando em curso-livre. No entanto, a presença permanente de um *zeitgeber* também pode induzir um ritmo a entrar em curso-livre. (1)

Situações de adiantamento de fase ou atraso de fase significam que a variável cíclica em causa mostra uma acrofase que ocorre mais cedo ou mais tarde que o normal respectivamente. Indivíduos normais assumem-se como sendo diurnais, ou noctívagos, dependendo de quando preferem acordar e ir para a cama. Casos extremos podem corresponder a situações de adiantamento ou atraso de fase. Relativamente a este estilo de vida, foi reportado que doentes bipolares são preferencialmente noctívagos, e que este estilo

de vida está mais frequentemente associado a estados depressivos. A preferência pela noite também foi observada no transtorno afetivo sazonal. (8)

As funções biológicas que são mais frequentemente usadas como marcadores clínicos e laboratoriais destes ritmos endógenos são: padrões de sono-vigília, curva da temperatura corporal e início da secreção da melatonina em luz ténue, ou em inglês, *dim light melatonin onset* (DLMO). Quando estes parâmetros se encontram dentro dos valores normais, uma pessoa pode ser classificado como tendo uma configuração cronobiológica ou cronótipo normal. As fronteiras destes cronótipos circadianos normais estão a ser avaliadas em populações alargadas a fim de explorar consequências em termos clínicos de ritmos anormais em termos de sintomas clínicos ou predisposição a doença. (11)

4.2 Ritmos de curso-livre e *zeitgebers*

Em condições normais, os RC estão sincronizados com o dia e noite. Isto implica que eventos fisiológicos e comportamentais como variações da temperatura corporal, fases de sono, secreções de hormonas e síntese de enzimas ocorram regularmente por volta da mesma hora de cada dia. Esta sincronização é possível segundo o ciclo dia/noite através da variação da luz, o principal *zeitgeber*. (4)

Na ausência de *zeitgebers* externos, os períodos endógenos dos RC individuais são expressos, e normalmente o seu período difere de 24 horas, sendo denominados ritmos de curso-livre, e estes, na prática, são mais frequentemente observados em doentes que não têm qualquer percepção da luz. (7) Escuridão permanente, ou pelo contrário luz permanente, são exemplos de condições em ausência de *zeitgebers*, em contraste com a normal alternância entre períodos de luz e escuridão. (1)

Nos primeiros estudos de curso-livre, em que indivíduos saudáveis não estavam sujeitos a *zeitgebers* externos como a luz durante dias, o ciclo médio de sono-vigília foi de 25

horas (± 0.5 horas). (12) Num outro estudo em que os doentes foram sujeitos a um protocolo de dessincronização de rotinas durante 40 horas, o período médio do ciclo da temperatura foi de 24.18 horas. (13) Desta forma, o período do relógio circadiano varia em função do tipo de *zeitgeber* que é eliminado ou alterado e do rigor dessa eliminação ou alteração.

Outros factores ambientais que podem servir de *zeitgebers* são a disponibilidade de comida, agenda social e interacção social e até o campo magnético da terra. Todos os *zeitgebers* que não a luz são denominados *zeitgebers* não fóticos. As vias não visuais da percepção destes *zeitgebers* chegam a diversas regiões do cérebro que não o NSQ e que estão envolvidas na transmissão de informação temporal ao sistema circadiano periférico. Embora a influência destes outros *zeitgebers* seja conhecida, os seus mecanismos não são tão bem compreendidos e a localização cerebral concreta destas vias ainda não foi determinada. (1–3) Para além disso, a sua influência nas fases e amplitudes parece ser mais fraca. (3) Relativamente ao exercício físico, sabe-se que a sua prática ao final da tarde ou início da noite pode atrasar a secreção de melatonina, embora o seu papel como *zeitgeber* seja discutível. (1)

Alguns destes *zeitgebers* são rotinas sociais e ocupacionais, pelo que são denominados *zeitgebers* sociais e actuam directamente, mas também indirectamente, ao determinarem o horário das refeições, sono, actividade física, exposição à luz, entre outras. (3,4) A teoria do *zeitgeber* social descreve um mecanismo que relaciona eventos de vida stressantes com a desregulação de RC e consequentemente perturbações de humor. Factores de stress diários desregulam rotinas diárias, e secundariamente afectam RC biológicos que em indivíduos susceptíveis podem levar a perturbações de humor. (3,8)

A melatonina, hormona segregada pela glândula pineal, transmite informação sobre a ocorrência e duração da escuridão. Durante os dias curtos de Inverno, a duração nocturna da secreção de melatonina aumenta, já durante os dias mais longos de Verão diminui. Desta forma, a melatonina pode ser considerada um marcador da ausência do *zeitgeber* fótico,

embora também tenha por isso função de *zeitgeber*. Esta hormona é segregada sob o controlo do NSQ, mas a sua secreção também vai influenciar o NSQ uma vez que este é rico em receptores de melatonina. (1)

4.3 Curvas Fase/Resposta e Desregulação

A exposição aguda e de curta duração a um *zeitgeber*, como por exemplo um pulso de luz em condições de escuridão permanente, influencia o ritmo endógeno ao adiantá-lo ou atrasá-lo. Note-se que o tipo de influência no ritmo depende do tipo de *zeitgeber* e do momento em que ocorre a exposição a este. (1)

No caso da luz, e como se pode ver pela aplicação da fototerapia no transtorno afectivo sazonal, se aplicada no início da manhã, o ciclo é adiantado (sono-vigília ou temperatura corporal), enquanto que, se aplicada à noite, vai atrasar o próximo ciclo. Uma curva fase/resposta é a representação gráfica desta influência bidireccional, com desvios de avanço ou atraso. Em condições laboratoriais de penumbra constante, um pulso de 3 horas de luz de 3000 lux induz um atraso máximo de secreção de melatonina de 3 horas. Mesmo níveis baixos de luz podem alterar o ciclo da secreção de melatonina. A melatonina também desvia o relógio circadiano endógeno, com um efeito máximo de atraso ao acordar e de adiantamento à tarde. (1)

Em adultos normais, o sistema circadiano ajusta-se normalmente a alterações pequenas ou graduais dos *zeitgebers*, como a alteração sazonal do número de horas de luz, mas demora mais tempo a adaptar-se a alterações maiores ou bruscas. Por exemplo o *jet lag*, é caracterizado por cansaço, desorientação e insónia durante 2 a 5 dias, após os quais há uma adaptação. Já o distúrbio do sono do trabalho por turnos pode levar a distúrbios mais prolongados, como alterações do sono acompanhadas de irritabilidade, apatia, actividade física diminuída, funções cognitivas diminuídas e diminuição do apetite. Em indivíduos com

predisposição para perturbações do humor, alterações dos *zeitgebers* fóticos e não fóticos podem levar a disrupções dos CR que precipitam episódios maníacos ou depressivos. (3)

TABELA 2 – Factores biológicos e psicossociais que podem predispor ou precipitar desregulação circadiana em perturbações afectivas

Factores	Biológicos	Psicológicos
Proximais: Factores precipitantes	<p>Sazonalidade</p> <p>Maturação e envelhecimento – estado hormonal</p> <p>Desregulação interna associada a doença física ou distúrbio do sono primário</p>	<p>Mudanças de ordem temporal:</p> <p><i>Jet lag</i></p> <p>Distúrbio do sono do trabalho por turnos</p> <p>Eventos disruptivos do ritmo social</p> <p>Disrupção familiar, social, no trabalho</p> <p>Perda de interacções sociais</p> <p>Acontecimentos de vida major como separação ou divórcio, morte</p>
Distais: Factores predisponentes	<p>Genética</p> <p>Factores perinatais</p> <p>Características do RC:</p> <p>Período anormal</p> <p>Sensibilidade e/ou resposta alterada aos <i>zeitgebers</i></p>	<p>Desenvolvimento:</p> <p>Episódios repetidos de stress nos primeiros anos de vida</p> <p>Carga emocional negativa ou caótica</p> <p>Sensibilidade aumentada a eventos de vida negativos e/ou tipo de personalidade:</p> <p>Neuroticismo pré-morbido</p> <p>Abandono aprendido</p>

Adaptado: Scott 2011 (3)

Um exemplo crónico é o transtorno afectivo sazonal (TAS), que é o transtorno de humor mais comum, afectando até 10% da população de latitudes de clima temperado. (14) Doentes com TAS são negativamente afectados por dias mais curtos e amanheceres mais tardios durante os meses de Inverno e desenvolvem uma síndrome caracterizada por distímia e tristeza, aumento da ingestão de hidratos de carbono, cansaço e letargia. (2)

Estes efeitos nas curvas fase/resposta da luz e da melatonina são relevantes no estudo do distúrbio do sono do trabalho por turnos, *jet lag*, *jet lag* social, transtorno afectivo sazonal e outros transtornos em que os parâmetros circadianos estão alterados. O distúrbio do sono do trabalho por turnos, de forma semelhante às alterações sazonais, pode levar a alterações do humor em indivíduos vulneráveis. *Jet lag* social é uma perturbação em que os doentes adormecem mais tarde e têm dificuldades em acordar no início da manhã. *Jet lag* social severo predispõe a tabagismo, abuso de álcool e depressão. (1,2,6) A Tabela 1 resume alguns factores biológicos e sociais que podem implicar desregulação dos RC.

A dessincronização externa ocorre quando ritmos endógenos têm períodos inferiores ou superiores a 24 horas, ou seja, não seguem o relógio astronómico. Isto é observado em alguns invisuais, porque embora estejam sujeitos a *zeitgebers* sociais e limitações sociais que têm periodicidade de 24 horas, os seus ritmos endógenos não estão sob a directa influência da luz, porque não são sensíveis a esta, estando assim fora de fase com o tempo astronómico. O cortisol e a melatonina, que são normalmente segregados durante a segunda parte da noite, mudam progressivamente de uma secreção nocturna para diurna e de volta para nocturna, o que pode levar a sintomatologia de cansaço, dificuldades de concentração e depressão do humor, embora também possa não ocorrer qualquer sintomatologia. No entanto, mesmo entre a população de invisuais, isto é, os que não têm qualquer percepção da luz, alguns têm RC normais, uma vez que estão sujeitos a outros *zeitgebers* como rotinas sociais, padrões de sono-vigília, etc. Os que não têm RC normais estão em livre-curso, e embora tentem forçar

ciclos como o do sono a padrões convencionalmente normais, os outros ritmos apresentam alterações. (15)

A administração diária de melatonina em doses de 0.5mg pode reiniciar os ritmos circadianos e ajudar os cegos a manterem RC normais. A prescrição deve no entanto ser adaptada ao ritmo de cada doente e suas fases relativas, através do doseamento e análise das concentrações de melatonina ao longo do dia. Outra estratégia usada é administrar a melatonina imediatamente antes de dormir, ou seja, quando os seus ritmos estão alinhados com o relógio astronómico, uns dias depois de sono normal sem queixas de cansaço. (1,16)

A dessincronização também pode ser interna, como quando dois ritmos diferentes não estão sincronizados e a posição relativa das fases normais destes ritmos é perdida. Um exemplo é a dessincronização entre o ritmo da temperatura corporal e o ciclo sono-vigília. A isto corresponde uma dessincronização interna, e, em indivíduos em curso-livre, parece ser mais frequente com a idade avançada e com altos graus de neuroticismo. (1)

Existem vários indicadores directos ou indirectos da função dos CR. Na depressão há evidência forte da existência de alterações no ritmo da temperatura corporal e de alterações endócrinas como variações no padrão de secreção de 24 horas de cortisol, prolactina, TSH e melatonina. Nas perturbações de humor também se observam alterações no padrão do sono como amplitudes diminuídas, latências de sono REM mais curtas e outros atrasos ou adiantamentos de fase do sono, variações diárias e sazonais do humor e alterações da actividade motora. Para o estudo e medição dos CR pode-se, então, recorrer a diários do padrão do sono, cronótipos, estudos de actigrafia, medições da concentração de cortisol e melatonina, estudo da curva de variação da temperatura corporal ao longo do dia, entre outros. (3,4,8) A Tabela 2 lista os principais indicadores funcionais da disrupção de RC.

TABELA 3 – Indicadores Funcionais da disrupção de RC

Temperatura Corporal
Regulação Endócrina
Regulação Autonómica
Metabolismo
Melatonina
Cortisol
Ciclo sono-vigília
Estado do humor
Activação psicomotora
Integração sensoriomotora
Atenção
Memória

Adaptado: Scott 2011 (3)

4.3.1 Temperatura Corporal

A temperatura corporal varia ao longo do dia num ciclo de 24 horas. Em estados normais, a temperatura diminui ligeiramente durante a noite e volta a aumentar durante o dia.

(10)

Alterações da temperatura corporal foram identificadas em estados depressivos. As alterações mais frequentemente observadas são: elevação da temperatura corporal média durante a noite, diminuição da amplitude do período e avanço de fase no ciclo das 24 horas. Contudo, é importante mencionar que nem todas estas alterações foram verificadas em todos os estudos. Verificou-se ainda que a temperatura corporal média volta a apresentar valores normais em pacientes com melhoria do humor. Para além disso, em doentes com episódios

depressivos verificou-se que as alterações nocturnas da temperatura corporal estão inversamente relacionadas com as alterações nocturnas dos níveis plasmáticos de TSH. Relativamente a esta hormona, em doentes deprimidos, quando em comparação com controlos normais e doentes em remissão, constatou-se que a concentração média de TSH durante o sono, o seu pico nocturno e a amplitude do seu ritmo circadiano é mais baixa; e a hora do pico máximo da sua secreção nocturna está adiantada. (4)

4.3.2 Melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) tem um papel fulcral no sistema circadiano, sendo uma neurohormona primariamente sintetizada na glândula pineal em condições de escuridão. Esta reactividade à luz inicia-se na retina, onde cones, bastonetes e células ganglionares que expressam o fotorpigmento melanopsina são sensibilizados pela luz e enviam um sinal ao NSQ. A partir deste núcleo, várias vias multi-sinápticas chegam à glândula pineal. A melatonina é libertada para capilares e para o líquido cefalorraquidiano e assim distribuída perifericamente. (7,17) Importa mencionar que, embora a maior parte da melatonina tenha origem na glândula pineal, também ocorre secreção a nível da retina, tracto gastrointestinal, pele, linfócitos, timo e alguns outros locais. (18)

Quando administrada por via intravenosa, a melatonina tem uma semi-vida de 20 minutos. A produção desta hormona diminui com a idade, e esta diminuição parece estar relacionada com a maior prevalência de insónia nos idosos, levando também a um início do sono e despertar mais cedo, ou seja, algum grau de avanço de fase do ciclo sono-vigília. (19)

MT1, MT2 e MT3 são os 3 receptores identificados para a melatonina, parecendo actuar essencialmente nos receptores MT1 e MT2, que podem ser encontrados na retina, NSQ, glândula adrenal, artérias, coração, tracto gastrointestinal, fígado, rins, adipócitos, macrófagos e plaquetas. A distribuição de MT2 é mais limitada, encontrando-se

essencialmente no cérebro. Também a expressão destes receptores segue um RC. (7) Esta localização generalizada sugere uma função multi-fisiológica, que ainda não é bem conhecida. Sabe-se, no entanto, que tem um papel na fisiologia da retina e sistema imunitário, respiração mitocondrial, função cardiovascular e fisiologia gastrointestinal. (20) Por exemplo, em estudos com roedores, verificou-se que a melatonina tem influência na regulação do tónus vascular. (17)

Os níveis de melatonina podem ser determinados pela sua medição no sangue ou na saliva e pela medição do seu metabolito, 6-sulfatoximelatonina, na urina. O marcador circadiano de fase da melatonina mais usado é o início da secreção da melatonina em luz ténue, ou “*dim light melatonin onset*” (DLMO), que se obtém através da medição dos níveis de melatonina no plasma ou saliva a cada 30 a 60 minutos desde aproximadamente as 18:00 horas até à hora de deitar. Este marcador dos RC endógenos, para além de ser o mais usado por ser o mais prático, é também o mais preciso. (15)

Melatonina, Ritmos Circadianos e Perturbações do Humor

A actividade da glândula pineal é muito sensível a variações circadianas e sazonais, ou seja, é sensível à duração do fotoperíodo e à duração da exposição à luz. Desta forma, o padrão de secreção da melatonina dá informação sobre a duração do fotoperíodo em determinada altura do ano. Durante o Inverno, com curtos fotoperíodos, a duração da secreção nocturna de melatonina aumenta, e no Verão, com fotoperíodos mais longos, ocorre o oposto. (1,21) A melatonina é um marcador da ausência do *zeitgeber* fótico, exercendo também de certa forma um papel de *zeitgeber*, uma vez que embora seja segregada sob o controlo do NSQ, que lhe é hierarquicamente superior, também exerce influência directa sobre a ritmicidade intrínseca do NSQ. (1)

Relativamente ao seu padrão de secreção, os níveis de melatonina são baixos durante o dia, aumentam quando a luz diminui e se inicia o período de escuridão, atingem o seu pico a meio da noite e voltam a diminuir até ao final do período de escuridão. Desta forma, a secreção de melatonina é inibida pela luz. (17)

A administração exógena de melatonina tem tanto efeitos agudos como de mudança de fase no ciclo sono-vigília, temperatura corporal e outros ritmos endógenos. Esta influência na fase dos RC varia em função da hora de administração: se dada ao final da tarde ou princípio da noite avança o relógio circadiano; a administração de manhã tem um efeito de atraso de fase; por fim, se administrada a meio do dia, não se verifica qualquer alteração de fase. O efeito de avanço de fase obtido com a administração à noite também pode ser obtido com fototerapia de manhã. Estas alterações de fase influenciam o sono: avanços de fase levam a um início mais precoce do período de sono e despertar também mais precoce, e o atraso de fase tem efeitos opostos. (17)

Nas perturbações de humor, verificam-se alterações do RC da melatonina, mas estas variam em função do tipo de perturbação. Em doentes com depressão major foram descritas concentrações plasmáticas diminuídas, e avanço de fase ou uma tendência a avanço de fase no RC desta hormona. Doentes bipolares parecem exibir uma sensibilidade aumentada ao efeito supressor da luz na secreção de melatonina, e padrões de secreção anormais. (4,8)

No transtorno afectivo sazonal (TAS), os doentes manifestam episódios recorrentes de depressão durante os meses de inverno e eutímia durante os meses de Verão. Pensa-se que a melatonina tenha um papel fulcral na fisiopatologia do TAS, uma vez que o declínio normal da melatonina plasmática ao final da noite e início da manhã se encontra atrasado. (8,22) Estes doentes parecem, portanto, ter um atraso de fase dos RC, e foi sugerido que isto aconteça devido ao aumento do número de horas de escuridão e atraso da hora do amanhecer durante o Inverno, que resulta em disrupção de RC e alterações do ciclo sono-vigília. (22)

Pensa-se que alterações no padrão de secreção da melatonina, no que diz respeito às características deste RC como período e amplitude, mas não a concentração total, possam representar biomarcadores de perturbações de humor. (8)

4.3.3 Cortisol

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, responsável pela secreção de cortisol segundo um ciclo circadiano, parece também estar alterado nas perturbações do humor, podendo o padrão de secreção do cortisol ser um indicador de disfunção dos RC. (21,23)

Este eixo conduz à secreção de cortisol, sob o controlo da ACTH secretada pela hipófise anterior. Em circunstâncias normais, a secreção do cortisol segue um ciclo circadiano, com fases dia-noite invertidas em relação à secreção da melatonina. Isto é, ao contrário da secreção da melatonina, há secreção máxima de cortisol pela manhã, um declínio progressivo durante o dia, para alcançar o seu mínimo à noite, imediatamente depois de adormecer, e um aumento subsequente gradual durante a noite até ao pico da manhã seguinte. (4,21) Esta relação inversa pode ser justificada por um eventual efeito inibitório que a melatonina exerça sobre a resposta da supra-renal à ACTH. (24)

Doentes deprimidos apresentam, de uma forma geral, um aumento da actividade tónica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e um aumento da secreção de cortisol, com o maior efeito na concentração mínima e um início mais precoce do aumento da secreção depois de atingida a concentração mínima. (4,21,23) Isto é verificado através da realização do teste de supressão com dexametasona: uma dose pequena de dexametasona, um corticosteróide, em indivíduos saudáveis inibe a secreção de cortisol por um mecanismo de *feedback* negativo, mas em alguns doentes deprimidos, especialmente os que apresentam características psicóticas e ideação suicida, a dexametasona é ineficaz e não inibe a secreção

de cortisol. (25,26) Este efeito pode ser explicado, em parte, por uma redução da sensibilidade dos receptores de glucocorticóides no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (21,26)

Estas alterações sugerem um avanço de fase do RC do cortisol na depressão. Para além disso, em doentes deprimidos, a secreção das 24 horas do cortisol parece ser mais variável e menos influenciada por *zeitgebers* sociais. (4) Parece, então, ser inequívoca a relação entre o cortisol e a depressão major, embora o mecanismo por detrás desta relação ainda não esteja bem esclarecido. (23,26)

4.3.4 Ciclo Sono-Vigília

Alterações subjectivas e objectivas do ciclo sono-vigília são o distúrbio circadiano mais reportado em associação a estados depressivos, sendo mesmo um dos sintomas da depressão major. (4,9) Estudos epidemiológicos estimam que 50 a 90% de doentes deprimidos tenham alterações da qualidade e/ou duração do sono. (27) A maioria dos doentes deprimidos afirma ter dificuldade em adormecer, na manutenção do sono e acordar cedo, enquanto que apenas 6 a 29% se queixa de hipersónia. (28) As alterações do sono em indivíduos saudáveis podem conduzir a sintomatologia residual como astenia, sonolência durante o dia, diminuição da concentração, que tem implicações no dia-a-dia dos doentes, e está associado a risco de episódio de depressão major. Também depois da remissão de um episódio depressivo, a persistência de alterações do sono e sintomatologia residual implica maior risco de recaída. (9,29)

A insónia não é apenas uma experiência subjectiva, uma vez que também se confirmaram alterações objectivas da arquitectura do sono, em particular uma latência reduzida entre o início do sono e o primeiro sono REM, mas também aumento da duração do sono REM, aumento do número de movimentos dos olhos durante o sono REM e diminuição da duração do sono lento profundo em comparação com controlos. (28) As anormalidades no

sono REM mostram uma tendência à normalização depois da melhoria do estado do humor, e pode mesmo verificar-se uma normalização completa da arquitectura do sono depois da remissão. Contudo, a persistência de alterações no sono REM e sono lento profundo durante a remissão também pode ocorrer, e parece estar associada com aumento do risco de recaída e recorrência. (4)

A fisiopatologia das perturbações do sono é complexa, envolvendo vários mecanismos, muitos dos quais ainda são mal compreendidos ou mesmo desconhecidos. Como discutido anteriormente, a luz, NSQ e glândula pineal, que levam à secreção da melatonina durante a noite, estão intimamente relacionados com o sono, uma vez que a melatonina tem função crucial na iniciação do sono. Desta forma, uma exposição à luz/escuridão irregular ou inadequada em duração e/ou horário pode conduzir a alterações do sono. Alterações de *zeitgebers* não fóticos, como ritmo social instável, também foram correlacionadas com perturbações de humor e consequentemente alterações do sono, bem como alterações a nível da transmissão serotoninérgica e dopaminérgica no cérebro e mutações e polimorfismos de genes circadianos. (29)

Assim, desregulações do ciclo sono-vigília são um importante mecanismo causal e/ou de manutenção de perturbações do humor. (29)

4.3.5 Actividade Motora

Também a actividade motora mostra, em circunstâncias normais, um RC. Em doentes bipolares, a maior parte dos estudos aponta para um avanço de fase no RC da actividade motora, ou seja, um pico diário de ocorrência mais cedo, ocorrendo tanto durante fases depressivas, maníacas ou eutímicas. (4)

4.3.6 Variação Diurna do Humor

Os padrões de variação do humor ao longo do dia reflectem a interacção dos RC endógenos com a duração dos períodos de sono e vigília anteriores. Geralmente, indivíduos normais com humor eutímico apresentam uma degradação do estado de humor ao longo do dia, sendo melhor de manhã e pior ao final do dia. A variação diurna do humor com pioria do humor no início da manhã é um sintoma clássico do subtipo melancólico da depressão major, e tem sido considerado um factor preditivo para a gravidade do episódio e resposta a medicação antidepressiva e privação de sono. (9)

4.5 Hipótese Circadiana da Depressão

Existem várias evidências que apontam para a existência de uma estreita relação entre o sistema circadiano e as perturbações de humor: (17)

- Uma variação circadiana do humor está presente tanto em indivíduos saudáveis como em doentes deprimidos, com a maioria dos doentes deprimidos a reportar um pior estado do humor de manhã e melhoria durante o dia, ao contrário da maioria dos indivíduos normais. (9)
- Para além da variação diurna do humor, as perturbações do humor apresentam episódios cíclicos e os sintomas clássicos mostram ser rítmicos, como a variação diurna do humor. Há evidência de periodicidade, incluindo a sazonalidade de algumas perturbações como o TAS, que parece estar directamente relacionado a exposição ao *zeitgeber* major, a luz. (3)
- Alterações do sono ou mesmo certas perturbações do sono são comuns em perturbações de humor, fazendo mesmo parte de critérios diagnósticos. Alterações de outros ritmos circadianos como temperatura corporal e padrão de secreção da melatonina e

cortisol também ocorrem concomitantemente. Foram assim observados tanto atrasos como avanços de fase de determinados ritmos circadianos.

- Terapêuticas destinadas à regulação de ritmos circadianos como a fototerapia, agomelatina e terapêutica da privação do sono mostram-se eficazes tanto na regulação de ritmos circadianos como no tratamento de perturbações de humor. (7)

- Também terapêuticas convencionais das perturbações de humor, como o lítio na perturbação bipolar e SSRIs na depressão major, parecem ter um efeito positivo sobre os ritmos circadianos desregulados, podendo também esse ser um dos mecanismos de acção que justifica a sua eficácia. (21)

- A população de doentes com certas perturbações circadianas genéticas (síndrome do atraso das fases do sono, síndrome familiar do avanço das fases do sono) e certas perturbações adquiridas (distúrbio do sono do trabalho por turnos) tem uma maior incidência de perturbações de humor. (17)

Assim, parece provável a existência de uma relação bidireccional entre as perturbações de humor e desregulações de humor. Relativamente ao tipo de desregulações, estas parecem variar em função do tipo de perturbação de humor e variável circadiana em questão, parecendo aplicar-se principalmente ao ciclo sono-vigília, temperatura corporal e hormonas como a melatonina e cortisol. Embora diversas alterações e anormalidades dos RC tenham sido observadas e sejam muito variáveis incluindo avanço de fase, atraso de fase e alterações da amplitude, a hipótese do avanço de fase de ritmos circadianos endógenos parece ser a mais consistentemente reportada. (17)

5. Terapêuticas de Ressincronização dos Ritmos Circadianos

Tendo em conta a evidência crescente da influência de desregulações dos RC na fisiopatologia das perturbações do humor, estratégias terapêuticas dirigidas à ressincronização dos RC têm sido desenvolvidas nos últimos anos. Tais estratégias incluem terapêuticas farmacológicas essencialmente dirigidas à melatonina, e abordagens não farmacológicas como a privação de sono e fototerapia.

5.1 Terapêutica Farmacológica

Nos últimos 50 anos, a terapêutica farmacológica antidepressiva tem-se focado essencialmente na neurobiologia dos sistemas monoaminérgicos, e pode ser dividida em cinco classes: inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRIs), inibidores selectivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (SNRIs), antidepressivos tricíclicos (TCAs), inibidores da monoamina oxidase (MAOIs) e antidepressivos atípicos. Para além da sua acção nos sistemas monoaminérgicos, alguns destes fármacos parecem também ter alguma acção sobre os RC desregulados. (21) A evidência crescente de que desregulações dos RC fazem parte da fisiopatologia das perturbações do humor levou ao estudo e desenvolvimento de novos fármacos com acção nestes ritmos, nomeadamente antidepressivos melatoninérgicos. Para além disso, as classes de antidepressivos anteriormente mencionadas têm variados efeitos no sono: TCAs promovem iniciação e manutenção do sono, mas SSRIs, como a fluoxetina, e SNRIs, como a venlafaxina, modificam a arquitectura do sono, podendo mesmo desregular o sono, especialmente no início da terapêutica. Consequentemente, à maior parte destes doentes acaba também por ser prescritos hipnóticos. Pelo contrário, outros antidepressivos como amitriptilina, trazodona e mirtazapina promovem a sedação e sono, mas podem causar sonolência durante o dia. Como foi anteriormente discutido, alterações do sono

estão presentes nas perturbações do humor, e podem mesmo representar um factor precipitante e ser um mecanismo fisiopatológico responsável, desta forma torna-se importante que a terapêutica antidepressiva seja dirigida também a este aspecto. (22,30)

Produtos com acção nos RC têm um efeito cronobiótico, e estão disponíveis várias moléculas entre elas: melatonina exógena, melatonina de libertação prolongada, agonistas de melatonina como o ramelteon e agonistas de melatonina com antagonistas de 5-HT_{2C} como a agomelatina.

5.1.1 Melatonina Exógena

A melatonina exógena tem uma semi-vida curta, de cerca de 20 a 45 minutos, devido a ao seu metabolismo hepático de primeira passagem. A sua administração à noite tem o efeito oposto da fototerapia, ou seja, provoca um avanço de fase e conseqüentemente adianta a hora do início do período de sono. Se administrada de manhã, deveria ter o efeito oposto e atrasar o ciclo, contudo não é muito eficaz e tem como efeito secundário a sonolência, sendo a fototerapia ao final do dia ou início da noite mais eficaz em atrasar o início do sono. Quanto às aplicações, pode ser usada em desregulações circadianas, particularmente no síndrome do atraso da fase do sono, em que se procura adiantar as fases do sono, e em ritmos de curso-livre, em que é necessário enviar um sinal ao biológico para ocorrer um reajuste diário. Ainda não foram efectuados estudos sobre a sua aplicação na depressão major. (7,31)

5.1.2 Melatonina de Libertação Prolongada

Foram desenvolvidas e testadas várias formulações de melatonina de libertação prolongada (MLP), existindo actualmente apenas uma no mercado, o Circadin®. Esta formulação de MLP é libertada durante um período de 8 a 10 horas, reproduzindo a libertação natural de melatonina durante a noite, e parece melhorar a latência, qualidade e forma do

sono. O seu uso a médio termo, até 3 meses, está aprovado pela *European Medicines Agency* em adultos com idades superiores a 55 anos, e melhora parâmetros objectivos e subjectivos do sono, sendo menos eficaz que outros hipnóticos convencionais, mas tendo um melhor perfil de efeitos secundários. O Circadin® também tem sido usado como terapia de substituição após ressecção de tumores da glândula pineal. (7,17,32)

Uma vez que o Circadin® tem efeito directo sobre os RC, é pertinente considerar a possibilidade de ser eficaz em perturbações de humor, particularmente estados depressivos. Neste âmbito foram realizados três pequenos estudos, onde foi usada MLP em simultâneo com tratamento antidepressivo, e mostraram uma melhoria em padrões do sono, mas inexistência de efeito na depressão. (33–35)

5.1.3 Agonistas da Melatonina

O ramelteon é um agonista da melatonina com afinidade para receptores MT1 e MT2, e tem uma semi-vida de cerca de 1 a 2 horas, superior à da melatonina exógena. Está licenciado nos EUA, mas não na Europa, para a insónia primária em adultos, e estudos mostraram que reduz a latência do sono e aumenta o tempo total de sono. Relativamente a efeitos secundários, não apresenta o perfil associado às benzodiazepinas, mas curiosamente parece estar associado a um risco aumentado de depressão nos idosos. Este composto tem portanto um efeito cronobiótico, e de uma forma geral, parece ter influência positiva nos parâmetros do sono, incluindo em doentes em estados depressivos, embora pareça não ter efeito nos sintomas depressivos. (7,21,36)

5.1.4 Agomelatina

A melatonina por si só parece não ter efeito antidepressivo, à excepção de alguns casos de TAS. (21) A agomelatina (Valdoxan®) é o único fármaco disponível que combina

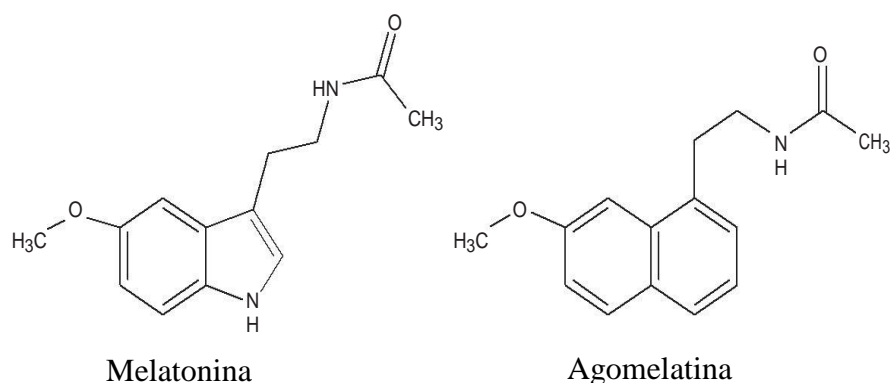
acção melatoninérgica e serotoninérgica, tendo portanto efeito antidepressivo, e estando aprovada para a depressão major. (7)

Farmacocinética, Farmacodinâmica e Posologia

A agomelatina é um naftaleno de nome químico Acetamida do N-[2-etilo(7-Methoxynaphth-1-yl)] ou S-20098. A sua estrutura química e a da melatonina encontra-se representada na figura 1. Este fármaco é um agonista selectivo de receptores MT1 e MT2 e antagonista dos receptores da serotonina 2_c (receptores 5 – HT 2_c). A sua semi-vida é aproximadamente de 2 horas, desta forma superior à da melatonina, tem uma ligação às proteínas plasmáticas de 95%, e a sua metabolização é hepática pelo citocromo P450 (CYPA1, CYPA2 e CYP2C9), tendo os seus metabolitos pouca afinidade pelos receptores MT1, MT2 e 5 – HT 2_c , sendo rapidamente eliminados na urina. (7,22)

O tratamento de agomelatina é normalmente iniciado com uma dose de 25mg, por via oral, à noite, podendo a dose ser duplicada para 50mg se após 2 semanas de tratamento não houver resposta. A duração mínima de tratamento deverá ser 6 meses, para assegurar remissão total de sintomas.

FIGURA 1: Estrutura química da melatonina e agomelatina



Mecanismo de Acção

Como mencionado anteriormente, a agomelatina tem um efeito sinérgico sobre três tipos de receptores: agonista de MT1, MT2 e antagonista de 5 – HT2_c, expressos no NSQ e outras áreas do cérebro envolvidas na fisiopatologia da depressão, como o córtex cerebral, hipocampo, amígdala e tálamo. A acção combinada da agomelatina sobre os receptores melatoninérgicos e serotoninérgico ajuda a resincronizar RC desregulados e padrões de sono anormais, tendo um efeito de avanço de fase. Desta forma, a agomelatina tem eficácia no tratamento de perturbações do humor como depressão major, TAS e transtorno afectivo bipolar. (22,30,37)

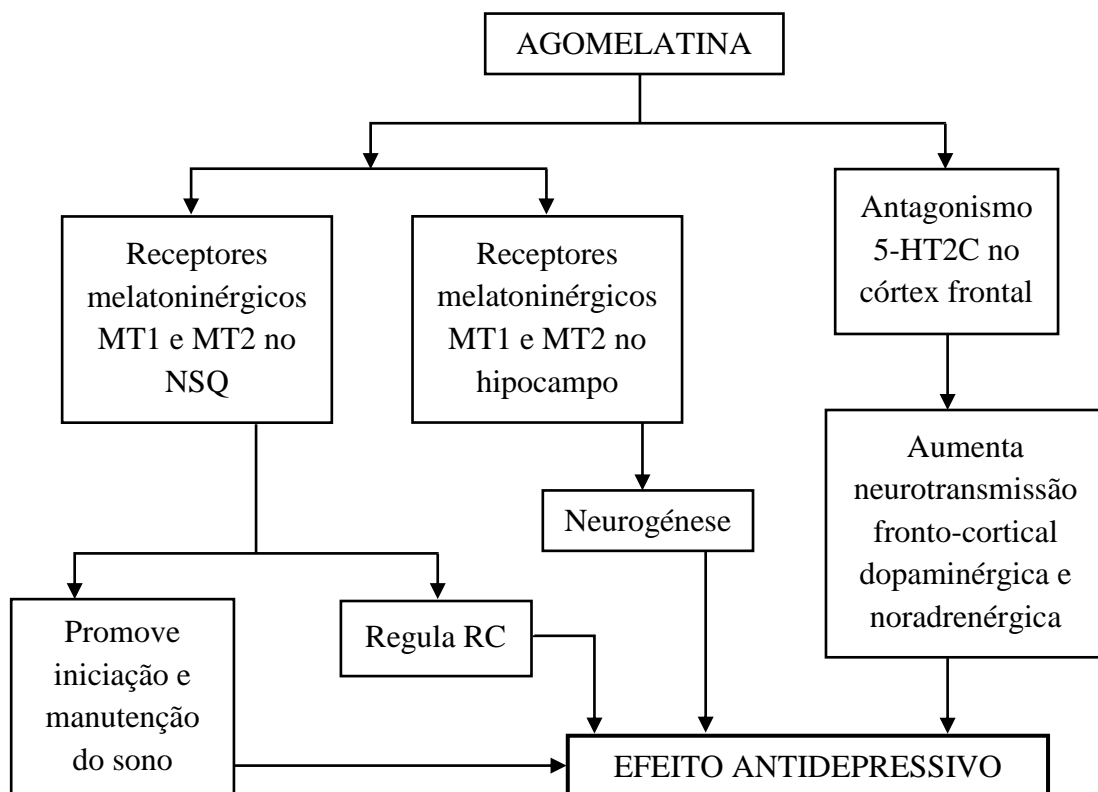
O efeito antidepressivo deste fármaco é atribuído ao seu efeito de promotor do sono e efeito cronobiótico mediado pelos receptores melatoninérgicos presentes no NSQ, bem como o efeito de bloqueio dos receptores 5 – HT2_c. O bloqueio dos recetores 5 – HT2_c provoca libertação de dopamina e noradrenalina no córtex frontal, o que vai melhorar o humor e funções cognitivas, que são modulados pelas vias dopaminérgicas e adrenérgicas do córtex frontal. (18,22) Para além disso, parece ter também um efeito neuro-regenerador nas zonas ventrais e dorsais do hipocampo. (18) O esquema 2 mostra o mecanismo de acção da agomelatina como antidepressivo.

Como desregulações dos RC estão relacionadas com a gravidade clínica dos sintomas depressivos, pensa-se que o efeito da agomelatina na regulação dos mesmos, nomeadamente corrigindo desregulações do ciclo sono-vigília, através da sua acção melatoninérgica, seja o principal mecanismo que leva ao efeito antidepressivo. A agomelatina, com o seu efeito agonista dos receptores de melatonina, melhora padrões do sono, no entanto, o antagonismo dos receptores 5 – HT2_c exerce um efeito anti-hipnótico que garante um bom estado de vigília durante o dia. (22) Num estudo realizado por Kräuchi et al., uma dose de agomelatina

administrada às 18 horas levou ao adiantamento da secreção de melatonina e diminuição da temperatura corporal e frequência cardíaca, marcadores de adiantamento de fase dos RC. (38)

Em homens idosos saudáveis, administração diária durante 15 dias levou a um adiantamento de fase de cerca de 2 horas na curva da temperatura corporal e secreção de cortisol. (39)

ESQUEMA 2: Mecanismo de Acção da Agomelatina como Antidepressivo



Adaptado: Srinivasan et al. (22)

Eficácia

A eficácia da agomelatina como antidepressivo tem sido testada em vários modelos animais de depressão, tendo tido essencialmente um efeito de regulação dos RC e avanço de fase, o que sugere efeito antidepressivo. Mostrou também ter algum grau de efeito neuro-regenerador a nível do hipocampo, que funciona também como efeito antidepressivo. (17,18,21)

Relativamente aos estudos clínicos, têm-se incidido na avaliação da eficácia da agomelatina tanto no tratamento da depressão major como na prevenção da recaída, exercendo comparação com um placebo, venlafaxina, sertralina, fluoxetina e outros antidepressivos. (7,22)

De uma forma geral, a agomelatina mostrou-se eficaz no tratamento da depressão major, embora não pareça oferecer vantagem significativa em relação a outros antidepressivos. Isto significa que a agomelatina, quando comparada a outros fármacos antidepressivos, não mostrou ser nem mais, nem menos eficaz na redução de sintomas e prevenção da recaída da depressão major. (40,41)

Por outro lado, mostra ter menos efeitos secundários, como vômitos, náusea, disfunção sexual, sendo melhor tolerada que a venlafaxina, mas tendo níveis de tolerância semelhantes a SSRIs. (18,40,42)

Relativamente ao seu efeito no sono em doentes deprimidos, a agomelatina tem um claro efeito benéfico, uma vez que em uma semana promove melhoria da qualidade do sono avaliada subjectivamente, estado de vigília durante o dia e parâmetros objectivos do sono. Em comparação com a sertralina, a agomelatina mostrou-se mais eficaz na correcção de alterações do sono. (30) Também em comparação com o escitalopram, a agomelatina mostrou ter melhor efeito na melhoria de padrões do sono e estado de vigília durante o dia. (42) Assim, a agomelatina parece ser significativamente mais eficaz que o placebo e determinados antidepressivos na melhoria dos padrões subjectivos do sono e esse efeito é obtido mais cedo, sendo essa melhoria acompanhada por um bom estado de vigília durante o dia. Os padrões do sono são rapidamente melhorados, o que reflecte provavelmente o efeito da agomelatina nos receptores MT1 e MT2 da melatonina. (7,17,30)

Tolerância e Efeitos Adversos

A agomelatina parece ser segura e bem tolerada, de acordo com vários estudos. (7,17,22)

Os efeitos adversos reportados são geralmente leves ou moderados e transitórios, sendo os mais comuns náuseas, vertigens e elevação das transaminases. Outros efeitos adversos menos comuns também reportados são: ansiedade, cefaleias, nasofaringite, diarreia, bronquite, hiperhidrose e cansaço. Num dos estudos comparativos da agomelatina vs escitalopram, 66% dos doentes sob a toma de agomelatina tiveram pelo menos um efeito adverso, já entre os doentes sob a toma de escitalopram a número foi mais alto, de 82%. (17,30,42)

A elevação isolada e reversível das transaminases (ALAT e ASAT) verificou-se em praticamente todos os doentes sob a toma de agomelatina, pelo que o controlo frequente da função hepática pelo menos às 6 semanas, 12 semanas e 6 meses após a instituição da terapêutica é aconselhado, devendo suspender-se o fármaco se o valor das transaminases exceder 3 vezes o limite superior dos valores normais. (17)

A sonolência, uma queixa frequente dos doentes sob toma de mirtazapina, e a disfunção sexual, efeito adverso frequente da venlafaxina e escitalopram, não ocorrem como efeito adverso da toma de agomelatina. (7,18,22) Como a agomelatina não aumenta os níveis de serotonina no cérebro, tem menos potenciais efeitos secundários a nível gastrointestinal, sexual e metabólico, que são comuns com outros antidepressivos. (21)

5.2 Fototerapia

A fototerapia (FT) é considerada a primeira opção no tratamento do TAS. (43,44) Nas últimas duas décadas começou também a ser usada no tratamento de outros transtornos, nomeadamente outras desregulações dos RC, havendo evidência de que tenha efeito

terapêutico na depressão major, depressão anteparto, transtorno disfórico pré-menstrual, perturbações do sono, distúrbio do sono do trabalho por turnos e *jet lag*. (43,45,46)

Mecanismo de acção

O mecanismo exacto de acção da FT ainda não é totalmente compreendido. (43) O seu efeito parece ser mediado pelo globo ocular, uma vez que administração extra-ocular não mostrou qualquer efeito antidepressivo. (47) No globo ocular, a luz sensibiliza a melanopsina e envia sinais neuronais para o NSQ, que tem uma estreita relação com a glândula pineal e a melatonina. A melanopsina é sensível a luz de comprimento de onda curto, pelo que é sugerido que luz de curto comprimento de onda e alta intensidade seja o estimulador mais potente. (48)

O efeito antidepressivo da luz também pode estar relacionado com as suas propriedades de indução do estado de vigília, no entanto esta possibilidade ainda não é bem clara. (43)

Modo de administração

A FT é mais comumente aplicada através de uma caixa de luz que contém lâmpadas LED de luz fluorescente, um reflector e uma placa de difusão da luz. Existem vários modelos diferentes no mercado, e diferem essencialmente na intensidade da luz. Há ainda outras formas de aplicação menos usadas: visores de luz, que são fontes de luz portáteis sobre a forma de visores que se colocam na cabeça; e simuladores de madrugada que simulam condições naturais da luz solar ao amanhecer. (43)

Para condições ideais de tratamento, a intensidade da luz medida ao nível dos olhos deve estar entre os 5000 e 10000 lux, e a caixa de luz deve estar a uma distância de 60 a 80

cm. O doente não precisa de olhar directamente para a fonte de luz, desde que o feixe de luz faça um ângulo de 30 a 60° com os olhos. No TAS, o tratamento é normalmente iniciado com uma dose de 30 minutos e intensidade de 10000 lux, de manhã, e prolongado até à remissão dos sintomas, que ocorre normalmente na Primavera. A exposição deve ocorrer de manhã para maximizar a resposta, no entanto, exposição a outras horas do dia pode ser eficaz em certos doentes. Em caso de resposta insuficiente pode-se aumentar a duração do tratamento. (43,44) Um resumo dos princípios de aplicação da FT é apresentado na Tabela 4.

TABELA 4: *Guidelines* para o uso de FT no TAS

Parâmetro	Informação
Intensidade da luz	Caixa de luz fluorescente de intensidade medida ao nível dos olhos entre 5000 a 10000 lux
Comprimento de onda da luz	Espectro completo de luz visível
Distância entre o doente e fonte de luz	60 a 80 cm, não é necessário olhar directamente para a fonte de luz se esta fizer com os olhos um ângulo entre 30 a 60°
Hora de aplicação	Aplicação durante a manhã é mais eficaz, no entanto a sua aplicação à noite pode ser mais eficaz em alguns doentes
Dose	Doses iniciais de 10000 lux durante 30 minutos ou 2500 lux durante 2 horas
Efeito terapêutico	Ocorre em 3 a 7 dias
Manutenção do efeito terapêutico	Desaparece pouco tempo depois da descontinuação
Resistência ao tratamento	Aplicar dose dupla, administrada de manhã e à noite e/ou considerar tratamento psicofarmacológico

Adaptado: Pail et al. 2011; Winkler et al. 2006; Praschak-Rieder e Willeit 2003 (43,49,50)

Eficácia no TAS e depressão não sazonal

A meta-análise sobre a eficácia da FT mais recente, publicada por Golden et al. em 2005, sugere que a caixa de luz e simuladores de madrugada no TAS e caixa de luz na depressão não sazonal são eficazes, sendo o seu efeito equivalente ao de alguns fármacos antidepressivos. (51)

No TAS, a FT representa a primeira linha de tratamento, mostrando-se eficaz. (43,44) O grau de sazonalidade dos sintomas apresentados pode ser usado como preditor do grau de resposta, estando estas duas variáveis positivamente correlacionadas. (52) As taxas de remissão após 7 dias de tratamento são elevadas, um estudo clínico conduzido por Privitera et al. mostrou mesmo taxas de remissão ao 7º dia de 46,9%. (52) Outro estudo clínico mostrou melhoria modesta dos sintomas depressivos imediatamente após 1 hora de terapia. (53)

A FT tem sido principalmente usada no TAS, pelo que a maior parte dos estudos conduzidos até hoje tenta avaliar a sua eficácia neste transtorno. Uma revisão sistemática sobre o efeito da FT na depressão não sazonal, publicada por Even et al. em 2007, conclui inequivocamente que a eficácia da FT é superior no TAS em comparação com a depressão não sazonal, tanto em termos de resposta à terapêutica, como na melhoria de *scores* de depressão e sintomatologia. A FT em monoterapia na depressão não sazonal mostrou resultados inconsistentes. No entanto, o estudo concluiu que deve ser considerada como candidata para terapêutica adjuvante a fármacos antidepressivos. (46)

Para além das perturbações de humor, outras desregulações dos RC como certas perturbações do sono, distúrbio do sono do trabalho por turnos e *jet lag* parecem também beneficiar de FT. (46,54)

A FT representa assim uma terapêutica não-farmacológica eficaz e bem tolerada, frequentemente subestimada e deve ser considerada na terapêutica de perturbações do humor.

Segurança e tolerância

De uma forma geral, a FT é segura e bem tolerada pelos doentes. Os efeitos adversos são raros, sendo os mais comuns cefaleias, fadiga ocular, náuseas e agitação, que tendem a remeter espontaneamente ou após a redução da dose. Embora raros, também foram reportados casos de indução de hipomania e mania. A administração noturna de FT pode aumentar a incidência de alterações do sono. (43,46,55)

Verifica-se a segurança oftalmológica em doentes sob FT a longo termo. (46) No entanto, doentes com antecedentes familiares ou pessoais de lesão da retina ou sob a toma de fármacos fotossensibilizantes devem consultar um oftalmologista antes de iniciarem o tratamento. (43)

A FT é, de certa forma, uma terapêutica paliativa que precisa de ser contínua e regular para prevenir a recaída e recorrência, o que representa uma desvantagem, e tem como consequência uma adesão à terapêutica fraca e altas taxas de desistência. (44)

5.3 Terapia de Privação do Sono

A manipulação do sono, como a privação do sono, pode ter efeito ressinchronizador dos RC, e por consequência algum grau de efeito antidepressivo. Tal como a fototerapia, a privação do sono pode induzir uma remissão rápida da sintomatologia depressiva. Foi observado efeito antidepressivo em certas técnicas de manipulação do sono, como a privação total do sono e a privação parcial do sono restrita à segunda metade da noite ou privação selectiva do sono REM. (4,21) No entanto, este efeito antidepressivo parece ser transitório, uma vez que muitas vezes acaba por ocorrer recaída pouco tempo depois. (56)

A combinação da terapia de privação do sono com SSRIs parece conduzir a uma melhoria mais rápida da sintomatologia depressiva do que a monoterapia com SSRIs. (57)

Também a terapia conjunta de fototerapia com privação do sono parece ter eficácia e benefício principalmente no TAS, mas também em algum grau na depressão major. (43,46) No entanto, a eficácia destas técnicas de manipulação do sono continua a ser debatida, e a única eventual indicação da terapia de privação do sono é em episódios agudos de depressão major. (21)

O mecanismo de acção desta terapia ainda não é totalmente compreendido, pensa-se que envolve a ressincronização de RC associada a alterações a transmissão monoaminérgica no cérebro. (21)

6. Conclusão

A depressão major é uma perturbação complexa, heterogénea e extremamente comum, com vários subtipos, e cuja fisiopatologia, para além de complexa, envolve vários mecanismos, muitos deles ainda desconhecidos. A relação entre esta perturbação, bem como outras perturbações de humor, e a desregulação de ritmos circadianos é incontestável e parece ser bidireccional. Ainda não é claro se estas desregulações são causa ou consequência na depressão major. No entanto, independentemente da causalidade, as desregulações dos ritmos circadianos parecem, pelo menos, contribuir para a manutenção de sintomatologia depressiva e podem afectar o curso e prognóstico do episódio depressivo. Já no transtorno afectivo sazonal esta relação parece ser de causalidade, uma vez que mudanças nos ritmos circadianos são seguidas de sintomatologia ou recorrência.

Existem várias evidências que apontam para uma hipótese circadiana da depressão nomeadamente o carácter cíclico desta e outras perturbações de humor, bem como a ritmicidade da sintomatologia associada. Verificou-se mesmo a alteração de determinados ritmos circadianos sendo os mais relevantes os padrões de secreção da melatonina e cortisol e o ciclo sono-vigília. Alterações do sono são mesmo uma das comorbilidades mais frequentes em doentes deprimidos, e parte da terapêutica deve incidir na correcção destas alterações, o que por si só leva a alguma melhoria do estado de humor.

A hipótese de que desregulações dos ritmos circadianos podem estar implicadas na fisiopatologia da depressão major também é sustentada pelo facto de que terapêuticas dirigidas à regulação e manipulação desses mesmos ritmos têm efeito antidepressivo e melhoram a sintomatologia. Para além disso, a combinação destas terapêuticas, como a fototerapia e a privação do sono, com a terapêutica farmacológica antidepressiva clássica parece ser benéfica e clinicamente eficaz.

A agomelatina, um antidepressivo novo, agonista dos receptores melatoninérgicos

MT1 e MT2, tem efeito cronobiótico de avanço de fase, regulando também alterações do sono concomitantes. Estudos feitos com este fármaco são motivadores, uma vez que equiparam a sua eficácia à de outros antidepressivos mais frequentemente usados, apresentando ainda duas importantes vantagens: melhora mais rapidamente alguns padrões do sono sem comprometer o estado de vigília durante o dia, e apresenta um melhor perfil de efeitos adversos o que leva a uma melhor tolerância e adesão à terapêutica por parte do doente.

Relativamente à fototerapia, esta forma terapêutica ainda é pouco prescrita, parecendo mesmo ser subestimada pelos médicos psiquiatras. Contudo, representa a terapêutica de primeira linha no transtorno afectivo sazonal, sendo eficaz e bem tolerada, pelo que deve pertencer ao repertório terapêutico de todos os médicos psiquiatras.

Embora a existência de uma relação entre os ritmos circadianos e as perturbações de humor seja hoje inquestionável, e já muitos estudos e trabalhos tenham sido feitos e publicados nesta área, muitas questões permanecem por responder. Desta forma, o estudo direccionado à caracterização específica das desregulações envolvidas nestas perturbações deve continuar, bem como a procura de novas terapêuticas antidepressivas dirigidas à regulação dos ritmos circadianos e o estudo mais aprofundado da eficácia das terapêuticas já existentes, nomeadamente a agomelatina.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Carlos Saraiva pela sua disponibilidade, orientação e contributo na elaboração deste trabalho, desde a escolha inicial do tema até à sua conclusão.

Ao João Gomes pela ajuda prestada na revisão do texto.

Agradeço também aos meus pais, irmã, avós e todos os amigos que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs* [Internet]. 2009 Jan;23 Suppl 2:3–13.
2. McClung C a. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. Elsevier B.V. and ECNP; 2011 Sep [cited 2014 Jan 28];21 Suppl 4:S683–93.
3. Scott J. Clinical parameters of circadian rhythms in affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. Elsevier B.V. and ECNP; 2011 Sep [cited 2014 Feb 1];21 Suppl 4:S671–5.
4. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Aug 15 [cited 2014 Feb 11];35(7):1569–74.
5. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis)* [Internet]. 2013 Feb;19(1 Sleep Disorders):132–47.
6. Mendlewicz J. Disruption of the Circadian Timing Systems. 2009;15–26.
7. Quera Salva M a, Hartley S. Mood disorders, circadian rhythms, melatonin and melatonin agonists. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jan 21];4:15–26.
8. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. Elsevier B.V. and ECNP; 2011 Sep [cited 2014 Jan 27];21 Suppl 4:S676–82.
9. Courtet P, Olié E. Circadian dimension and severity of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Feb 11];22 Suppl 3:S476–81.
10. Milhiet V, Etain B, Boudebessé C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Dec [cited 2014 Mar 2];105(4-6):183–9.
11. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2007 Dec [cited 2014 Jan 27];11(6):429–38.
12. Aschoff J, Background B. Circadian Rhythms. 1842;1427–32.
13. Scheer F a JL, Wright KP, Kronauer RE, Czeisler C a. Plasticity of the intrinsic period of the human circadian timing system. *PLoS One* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Feb 11];2(8):e721.

14. Howland RH. An overview of seasonal affective disorder and its treatment options. *Phys Sportsmed* [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Feb 17];37(4):104–15.
15. Lewy AJ. Circadian misalignment in mood disturbances. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2009 Dec;11(6):459–65.
16. Skene DJ, Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Jan 23];8(6):651–5.
17. Quera Salva M a, Hartley S, Barbot F, Alvarez JC, Lofaso F, Guilleminault C. Circadian rhythms, melatonin and depression. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2011 Jan;17(15):1459–70.
18. Srinivasan V, Zakaria R, Othman Z, Lauterbach EC, Acuña-Castroviejo D. Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2012 Jan;24(3):290–308.
19. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ* [Internet]. 1994 Jul 16 [cited 2014 Mar 12];309(6948):167.
20. Chan KH, Wong YH. A molecular and chemical perspective in defining melatonin receptor subtype selectivity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Mar 4];14(9):18385–406.
21. Lanfumey L, Mongeau R, Hamon M. Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacol Ther* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 May [cited 2014 Jan 19];138(2):176–84.
22. Srinivasan V, De Berardis D, Shillcutt SD, Brzezinski A. Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Feb 5];21(10):1503–22.
23. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Mar 2];43(3):449–69.
24. Campino C, Valenzuela FJ, Torres-Farfan C, Reynolds HE, Abarzua-Catalan L, Arteaga E, et al. Melatonin exerts direct inhibitory actions on ACTH responses in the human adrenal gland. *Horm Metab Res* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Mar 2];43(5):337–42.
25. Fountoulakis KN, Gonda X, Rihmer Z, Fokas C, Iacovides A. Revisiting the Dexamethasone Suppression Test in unipolar major depression: an exploratory study. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Mar 2];7:22.
26. Jarcho MR, Slavich GM, Tylova-Stein H, Wolkowitz OM, Burke HM. Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. *Biol Psychol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013 Apr [cited 2014 Feb 27];93(1):150–8.

27. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol* [Internet]. [cited 2014 Mar 11];57(1-3):67–103.
28. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2005 Oct [cited 2014 Mar 11];66(10):1254–69.
29. Harvey AG. Sleep and circadian functioning: critical mechanisms in the mood disorders? *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Feb 27];7:297–319.
30. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJG, Montejo AL, Smeraldi E, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Feb 24];71(2):109–20.
31. Van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* [Internet]. 2010 Dec;33(12):1605–14.
32. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jan 20];27(1):87–98.
33. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2000 Jan;25(1):48–52.
34. Serfaty MA, Osborne D, Buszewicz MJ, Blizard R, Raven PW. A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2010 May [cited 2014 Feb 19];25(3):132–42.
35. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1998 Aug;155(8):1119–21.
36. Neubauer DN. A review of ramelteon in the treatment of sleep disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Feb 19];4(1):69–79.
37. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler B, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* [Internet]. 2009 Feb 28 [cited 2014 Feb 20];165(3):201–14.
38. Kräuchi K, Cajochen C, Möri D, Graw P, Wirz-Justice A. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol* [Internet]. 1997 Apr [cited 2014 Mar 5];272(4 Pt 2):R1178–88.

39. Leproult R, Van Onderbergen A, L'hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2005 Sep [cited 2014 Mar 5];63(3):298–304.
40. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Sjc D, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression (Review). 2013;(12).
41. Norman TR. Agomelatine, melatonin and depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Feb 25];22(4):407–10.
42. Quera-Salva M-A, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le Gall S, Laredo J, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Mar 5];26(5):252–62.
43. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Mar 1];64(3):152–62.
44. Rohan KJ, Evans M, Mahon JN, Sitnikov L, Ho S-Y, Nillni YI, et al. Cognitive-behavioral therapy vs. light therapy for preventing winter depression recurrence: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. *Trials*; 2013 Jan [cited 2014 Mar 1];14(1):82.
45. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* [Internet]. 2005 Aug [cited 2014 Mar 1];10(8):647–63; quiz 672.
46. Even C, Schröder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2008 May [cited 2014 Feb 20];108(1-2):11–23.
47. Koorengel KM, Gordijn MC, Beersma DG, Meesters Y, den Boer JA, van den Hoofdakker RH, et al. Extraocular light therapy in winter depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2014 Mar 1];50(9):691–8.
48. Anderson JL, Glod CA, Dai J, Cao Y, Lockley SW. Lux vs. wavelength in light treatment of Seasonal Affective Disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Feb 2];120(3):203–12.
49. Winkler D, Pjrek E, Iwaki R, Kasper S. Treatment of seasonal affective disorder. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Mar 1];6(7):1039–48.
50. Praschak-Rieder N, Willeit M. Treatment of seasonal affective disorders. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2003 Dec [cited 2014 Mar 1];5(4):389–98.
51. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis

- of the evidence. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Apr [cited 2014 Mar 1];162(4):656–62.
52. Privitera MR, Moynihan J, Tang W, Khan A. Light therapy for seasonal affective disorder in a clinical office setting. *J Psychiatr Pract* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Mar 1];16(6):387–93.
 53. Reeves GM, Nijjar GV, Langenberg P, Johnson M a, Khabazghazvini B, Sleemi A, et al. Improvement in depression scores after 1 hour of light therapy treatment in patients with seasonal affective disorder. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Feb 4];200(1):51–5.
 54. Fischer R, Kasper S, Pjrek E, Winkler D. On the application of light therapy in German-speaking countries. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Mar 1];262(6):501–5.
 55. Terman M, Terman JS. Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1999 Nov [cited 2014 Mar 1];60(11):799–808; quiz 809.
 56. Svestka J. Sleep deprivation therapy. *Neuro Endocrinol Lett* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Mar 10];29 Suppl 1:65–92.
 57. Soria V, Urretavizcaya M. [Circadian rhythms and depression]. *Actas españolas Psiquiatr* [Internet]. [cited 2014 Mar 10];37(4):222–32.