

ÍNDICE

1. Resumo/Palavras-chave.....	Página 4
2. Abstract/Keywords.....	Página 5
3. Lista de Abreviaturas.....	Página 6
4. Índice de Figuras.....	Página 7
5. Índice de Tabelas.....	Página 8
6. Introdução.....	Página 9
7. Materiais e Métodos.....	Página 11
8. Perturbação Afetiva Sazonal.....	Página 12
8.1. Introdução.....	Página 12
8.2. História.....	Página 18
8.3. Etiologia e Fisiopatologia.....	Página 19
8.3.1. Luz.....	Página 19
8.3.2. Serotonina.....	Página 21
8.3.3. Melatonina.....	Página 23
8.3.4. Ritmo Circadiano.....	Página 25
8.3.5. Dopamina.....	Página 26
8.3.6. Sensibilidade Retiniana à Luz.....	Página 27

8.3.7.	Cortisol.....	Página 31
8.3.8.	Contribuição Genética.....	Página 35
8.3.9.	Ocitocina.....	Página 36
8.3.10.	Dieta: Vitamina D e Ácidos Gordos Ómega 3.....	Página 37
8.4.	Epidemiologia.....	Página 41
8.5.	Crítérios de Diagnóstico.....	Página 45
8.6.	Clínica.....	Página 47
8.7.	Tratamento.....	Página 49
8.7.1.	Medicamentos Antidepressivos.....	Página 49
8.7.2.	Fototerapia.....	Página 52
8.7.2.1.	Mecanismo de Ação	Página 53
8.7.2.2.	Indicações.....	Página 55
8.7.2.3.	Duração do Tratamento.....	Página 57
8.7.2.4.	Efeitos Colaterais.....	Página 58
8.7.2.5.	Precauções.....	Página 59
8.7.2.6.	Fototerapia Transcraniana.....	Página 59
8.7.2.7.	Fototerapia Intermitente.....	Página 60
8.7.2.8.	Fototerapia vs Medicação Antidepressiva.....	Página 61
8.7.2.9.	Resultados.....	Página 61

8.7.3.	Psicoterapia.....	Página 62
8.7.4.	Dieta.....	Página 66
8.7.4.1.	Vitamina D.....	Página 66
8.7.4.2.	Ácidos Gordos Ómega 3.....	Página 67
8.7.5.	Enzima Triptofano Hidroxilase.....	Página 67
8.7.6.	Conclusão.....	Página 68
9.	Discussão e Conclusão.....	Página 69
10.	Agradecimentos.....	Página 72
11.	Referências Bibliográficas.....	Página 73

1. RESUMO

Objetivos: O principal propósito deste artigo de revisão é reunir e resumir a informação publicada desde 2011 sobre a Sazonalidade das Perturbações do Humor. **Métodos:** Fez-se uma revisão de artigos sobre Sazonalidade das Perturbações do Humor, tendo sido analisados 59 artigos científicos. **Resultados:** Apresentou-se um resumo da informação colhida que inclui uma pequena resenha histórica, uma breve descrição da etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, critérios de diagnóstico e clínica da Perturbação Afetiva Sazonal e, por fim, as suas principais abordagens terapêuticas. **Conclusões:** Concluiu-se que a Perturbação Afetiva Sazonal é um tipo de Depressão Major Recorrente com padrão sazonal e que a falta de luz no meio ambiente é o fator precipitante mais importante para o seu desenvolvimento. O tratamento pode incluir medicamentos antidepressivos, psicoterapia, fototerapia, dieta e exercício, usados isoladamente ou em combinação, e a preferência do doente pelo tipo de tratamento deve ser tida em conta.

PALAVRAS-CHAVE

Sazonalidade, Humor, Luz, Depressão, Ritmos Circadianos, Fototerapia, Psicoterapia

2. ABSTRACT

Objectives: The main purpose of this article is to gather and summarize the information published since 2011 on the Seasonality of Mood Disorders. **Methods:** This review was made based on articles on the sazonality of mood disorders and 59 scientific articles were included. **Results:** A summary of the information analyzed is presented here, which includes a brief historical overview, a description of the etiology, pathophysiology, epidemiology, diagnostic criteria and clinical signs and symptoms of Seasonal Affective Disorder and finally its main therapeutic approaches. **Conclusions:** It is concluded that the disorder is a type of Major Recurrent Depression with seasonal pattern and the lack of light in the environment is the most important precipitating factor for its development. Treatment may include antidepressant medication, psychotherapy, phototherapy, diet and exercise, used either alone or in combination, and patient preference for the type of treatment should be taken into account.

KEYWORDS

Seasonality, Mood, Light, Depression, Circadian Rhythms, Phototherapy, Psychotherapy

3. LISTA DE ABREVIATURAS

DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*

ICD-10 - *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
10th Revision*

5-HT – 5-hidroxitriptamina ou serotonina

SERT ou 5-HTT – transportador da serotonina

DAT – transportador da dopamina

DRD4 – gene que codifica o recetor de dopamina (D4)

D4 – recetor de dopamina

CAR – *Cortisol Awakening Response*

CLOCK - *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*

PERIOD – gene localizado no cromossoma X de *Drosophila melanogaster*

OXTR – recetor de ocitocina

SPAQ – *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire*

SHQ – *Seasonal Health Questionnaire*

GABA – *Gamma-Amino Butyric Acid* ou Ácido Gama-aminobutírico

LED - *Light Emitting Diode*

4. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Molécula de Serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT).....	Página 21
Figura 2 – Molécula de Melatonina ou N-acetil-5-metoxitriptamina.....	Página 23
Figura 3 – Molécula de Dopamina.....	Página 26
Figura 4 - Formação da Dopamina a partir da Tirosina.....	Página 26
Figura 5 – A luz é recebida pela retina e traduzida em sinais neuronais que são transmitidos pelos núcleos supraquiasmáticos por via do trato retinohipotalâmico.....	Página 28
Figura 6 – A melanopsina, encontrada nas células retinianas fotossensíveis, projeta-se para o núcleo supraquiasmático que funciona como relógio circadiano.....	Página 30
Figura 7 – Molécula de Cortisol.....	Página 31
Figura 8 - Libertação circadiana de Cortisol.....	Página 32
Figura 9 - Relação inversa da melatonina e do cortisol.....	Página 33
Figura 10 – Molécula de Ocitocina.....	Página 36
Figura 11 – Moléculas de Vitamina D2 (Ergocalciferol) e D3 (Colecalciferol).....	Página 37
Figura 12 - Síntese de Vitamina D.....	Página 39
Figura 13 - <i>SPAQ – Seasonal Pattern Assessment Questionnaire</i>	Páginas 41 e 42
Figura 14 – Caixa de Fototerapia.....	Página 52
Figura 15 - Caixa de Fototerapia.....	Página 52
Figura 16 – Viseira utilizada nos tratamentos em Fototerapia.....	Página 53
Figura 17 – Óculos usados nos tratamentos em Fototerapia.....	Página 53

5. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Perturbações Depressivas segundo o DSM-5	Página 12
Tabela 2 – Perturbações Bipolares segundo o DSM-5	Página 15
Tabela 3 – Relação da Serotonina com a Perturbação Afetiva Sazonal.....	Página 22
Tabela 4 – Sintomas devidos à elevação e diminuição dos níveis do cortisol.....	Página 34
Tabela 5 – Fatores de Risco da Perturbação Afetiva Sazonal	Página 44
Tabela 6 – Principais Grupos de Medicamentos Antidepressivos utilizados na Perturbação Afetiva Sazonal.....	Página 50
Tabela 7 – Comparação da Intensidade da Luz medida em Lux.....	Página 55
Tabela 8 – Guidelines da Fototerapia.....	Página 56
Tabela 9 – Eventuais Efeitos Colaterais da Fototerapia	Página 58

6. INTRODUÇÃO

A Sazonalidade é o grau em que o humor e o comportamento individuais variam em função da estação do ano. Existe um padrão de sazonalidade na população, mas há uma variante de sazonalidade extrema: a Perturbação Afetiva Sazonal.(1)

As Perturbações do Humor são a segunda categoria mais comum das doenças psiquiátricas a seguir às Perturbações da Ansiedade e cerca de 12% dos indivíduos sofre de uma durante a sua vida. Estão associadas a uma morbilidade e mortalidade aumentadas e em 6 a 15% dos afetados podem resultar em suicídio.(2)

A Perturbação Afetiva Sazonal é uma doença multifatorial, combinação das perturbações biológicas e do humor, com um padrão sazonal, que ocorre tipicamente no Outono e no Inverno, com remissão completa na Primavera ou Verão, mas pode ocorrer noutras alturas do ano.(3)

É um tipo de Depressão Major Recorrente com padrão sazonal (de acordo com o DSM-5¹), ou seja, os doentes apresentam depressão que começa e termina numa estação do ano específica e com remissão completa durante as outras estações do ano. Dura pelo menos dois anos e os períodos depressivos são superiores em número aos períodos de remissão

¹ O DSM-5 é o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5ª Edição (versão de maio de 2013). É feito pela Associação Americana de Psiquiatria para definir como é feito o diagnóstico de transtornos mentais. É a base de diagnósticos de Saúde mental mais usada no mundo.

A ICD-10 é a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde 10ª Revisão (1993). É publicada pela Organização Mundial de Saúde e é usada para estatísticas de morbilidade e mortalidade, sistemas de reembolso e de decisões automáticas de suporte em Medicina. Fornece códigos relativos à classificação de doenças e de uma grande variedade de sinais, sintomas, aspetos anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas externas para ferimentos ou doenças. A cada estado de saúde é atribuída uma categoria única a que corresponde um código que contém até seis caracteres. Tais categorias podem incluir um conjunto de doenças semelhantes. A Perturbação Afetiva Sazonal está incluída na Perturbação Depressiva Recorrente, sob o código F33.

durante a vida do indivíduo.(3)

Foram descritos dois tipos de Perturbação Afetiva Sazonal: a Perturbação Afetiva Sazonal de Inverno, que é a mais comum, e a Perturbação Afetiva Sazonal de Primavera/Verão.(4) Também em Portugal, os episódios depressivos afetivos tendem a agrupar-se em determinados períodos do ano, sendo o mais extenso e importante no Inverno.

(5)

Apesar de limitada no tempo, os pacientes podem sofrer repercussões significativas dos sintomas depressivos. O tratamento pode melhorar estes sintomas e pode ser usado como profilaxia antes dos meses de Outono e Inverno.(3)

O principal propósito deste artigo de revisão é reunir e sumariar a informação publicada desde 2011 sobre este tema. Com este objetivo, primeiro é feita uma pequena resenha histórica. Depois é realizada uma abordagem à etiologia e fisiopatologia da Perturbação Afetiva Sazonal, seguida da sua epidemiologia, critérios de diagnóstico e clínica e, finalmente, as suas principais abordagens terapêuticas.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa sistemática de artigos publicados desde 2011, na língua inglesa, seguindo a estrutura hierárquica dos 5 S conceptualizada por Haynes. As bases de dados utilizadas na pesquisa foram a *Pubmed* e a *Cochrane Library*. Os termos pesquisados foram: “mood disorder, sazonality, light and depression, circadian rhythms” isoladamente e em associação, mediante a progressão da pesquisa.

Foram revistos ainda alguns 'clássicos' fora desta lista, incluindo portugueses.

A realização deste trabalho foi ainda complementada pelo recurso a artigos mencionados nas referências bibliográficas dos artigos inicialmente obtidos e pela consulta da quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*.

Foram usados 59 artigos científicos no total.

8. PERTURBAÇÃO AFETIVA SAZONAL

8.1 Introdução

As Perturbações Depressivas incluem, segundo o DSM-5, a Perturbação Disruptiva da Desregulação do Humor, a Perturbação Depressiva Major, a Perturbação Depressiva Persistente (Distímia), a Perturbação Disfórica Pré-menstrual, a Perturbação Depressiva Induzida por Substância/Medicamento, a Perturbação Depressiva Devido a Outra Condição Médica, Outra Perturbação Depressiva Especificada e Perturbação Depressiva não Especificada. (ver tabela 1)

Perturbações Depressivas	Perturbação Disruptiva da Regulação do Humor
	Perturbação Depressiva Major
	Perturbação Depressiva Persistente (Distímia)
	Perturbação Disfórica Pré-menstrual
	Perturbação Depressiva induzida por Substância/Medicamento
	Perturbação Depressiva devido a outra condição médica
	Perturbação Depressiva Especificada
	Perturbação Depressiva Não Especificada

Tabela 1 – Perturbações Depressivas segundo o DSM-5.

Esta última categoria (Perturbação Depressiva não Especificada) aplica-se a apresentações em que sintomas característicos de uma perturbação depressiva que causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo predominam, mas não satisfazem todos os

critérios para qualquer perturbação na classe diagnóstica das perturbações depressivas.

A categoria Perturbação Depressiva não Especificada é usada nas situações em que o clínico opta por não especificar a razão pela qual os critérios para uma perturbação depressiva específica não são satisfeitos e inclui apresentações para as quais não há informações suficientes para fazer um diagnóstico mais específico.

Existem Especificadores¹ para Perturbações Depressivas: presença de sintomas ansiosos, características mistas, características melancólicas, características psicóticas, catatonia, início no periparto e padrão sazonal.

Em relação ao Especificador ‘Padrão Sazonal’, este pode ser aplicado ao padrão de episódios depressivos major na Perturbação Depressiva Major, recorrente. A característica essencial é o início e a remissão de episódios depressivos major em épocas características do ano. Na maioria dos casos, os episódios iniciam-se no Outono ou Inverno e remitem na Primavera. Com menor frequência, pode haver episódios depressivos de Verão recorrentes. Este padrão de início e remissão dos episódios deve ter ocorrido durante pelo menos dois anos, sem quaisquer episódios não sazonais durante esse período. Além disso, os episódios depressivos sazonais devem superar em número substancial quaisquer episódios depressivos não sazonais durante o tempo de vida do indivíduo. Este Especificador não se aplica às situações nas quais o padrão é mais bem explicado por fatores psicossociais ligados à estação

¹ No DSM- 5 os especificadores são fornecidos para maior especificidade. Não têm o propósito de ser mutuamente excludentes e coletivamente exaustivos e, como consequência, mais de um especificador pode ser fornecido.

Os especificadores proporcionam uma oportunidade para definir um subagrupamento mais homogêneo de pessoas com o transtorno com que compartilham determinadas características e transmitir informações que sejam relevantes ao manejo do transtorno do indivíduo.

A maioria dos especificadores inclusos no DSM-5 não pode ser codificada dentro do sistema CID-10 e está indicada apenas pela inclusão do especificador após a denominação do transtorno.

do ano (desemprego ou compromissos escolares sazonais).

Os episódios depressivos major que ocorrem num padrão sazonal caracterizam-se frequentemente por diminuição da energia, hipersónia, hiperfagia, aumento de peso e avidez por hidratos de carbono.

Não está claro se um padrão sazonal é mais provável na Perturbação Depressiva Major Recorrente ou em Perturbações Bipolares. Entretanto, no grupo das Perturbações Bipolares, um padrão sazonal parece ser mais provável na Perturbação Bipolar tipo II do que na Perturbação Bipolar tipo I. Em alguns indivíduos, o início de episódios maníacos ou hipomaníacos também pode estar ligado a determinada estação do ano. A prevalência do padrão sazonal do tipo Inverno parece variar de acordo com latitude, idade e sexo. A prevalência aumenta com maiores latitudes. A idade também é um forte preditor de sazonalidade, estando as pessoas mais jovens em maior risco para episódios depressivos de Inverno.

São condições do padrão sazonal: haver relação temporal regular entre o início dos episódios depressivos major na Perturbação Depressiva Major e determinada estação do ano, haver remissões completas em épocas características do ano, terem ocorrido dois episódios depressivos major nos últimos dois anos demonstrando relações temporais sazonais e nenhum episódio depressivo major não sazonal e os episódios depressivos major sazonais que ocorreram durante a vida do indivíduo superarem substancialmente em número os episódios depressivos major não sazonais.

A Perturbação Bipolar e Perturbações Relacionadas são separados das Perturbações Depressivas no DSM-5 e colocados entre os capítulos sobre perturbações do espectro da esquizofrenia e outras perturbações psicóticas e perturbações depressivas devido ao

reconhecimento do seu lugar como uma ponte entre as duas classes diagnósticas em termos de sintomatologia, história familiar e genética.

A característica comum que as Perturbações Depressivas apresentam com as Perturbações Bipolares e Perturbações Relacionadas é a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. O que difere entre eles são os aspetos de duração, momento ou etiologia presumida.

Os diagnósticos incluídos no capítulo do Perturbação Bipolar e Perturbações Relacionadas incluem a Perturbação Bipolar Tipo I, a Perturbação Bipolar Tipo II, a Perturbação Ciclotímica, a Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada induzida por substância/medicamento, a Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada devido a outra condição médica, outra Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada Especificada e Perturbação Bipolar e outra Perturbação Relacionada Não Especificada. (ver tabela 2)

Perturbações Bipolares e Perturbações Relacionadas	Perturbação Bipolar Tipo I
	Perturbação Bipolar Tipo II
	Perturbação Ciclotímica
	Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada induzida por Substância/Medicamento
	Perturbação Bipolar e Perturbação relacionada devido a outra condição médica
	Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada Especificada
	Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada Não Especificada

Tabela 2 – Perturbações Bipolares e Perturbações Relacionadas segundo o DSM-5.

Em relação a esta última categoria (Perturbação Bipolar e outra Perturbação Relacionada Não Especificada), ela aplica-se a apresentações em que os sintomas

característicos de Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada que causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou noutras áreas importantes na vida do indivíduo predominam, mas não satisfazem todos os critérios para qualquer transtorno na classe diagnóstica de Perturbação Bipolar e Perturbações Relacionadas.

A categoria Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada Não Especificada é usada em situações em que o clínico opta por não especificar a razão pela qual os critérios para uma Perturbação Bipolar e Perturbação Relacionada Específica não são satisfeitos e inclui apresentações para as quais não há informações suficientes para que seja feito um diagnóstico mais específico.

Existem especificadores para Perturbação Bipolar e Perturbações Relacionadas: sintomas ansiosos, características mistas, ciclagem rápida, características melancólicas, características atípicas, características psicóticas, catatonia, início no periparto e padrão sazonal.

Em relação ao especificador ‘Padrão Sazonal’, este aplica-se ao padrão ao longo da vida dos episódios de humor. A característica essencial é um padrão sazonal regular de pelo menos um tipo de episódio (mania, hipomania ou depressão). Os demais tipos de episódios podem não seguir esse padrão. Este especificador pode ser aplicado ao padrão de episódios depressivos major na Perturbação Bipolar Tipo I, na Perturbação Bipolar Tipo II ou na Perturbação Depressiva Major Recorrente. A característica essencial é o início e a remissão de episódios depressivos major em períodos característicos dos anos. Na maioria dos casos os episódios maníacos, hipomaníacos ou depressivos começam no Outono ou no Inverno e têm remissão completa na Primavera ou mudança de depressão major para mania ou hipomania ou

vice-versa. Menos comumente, pode haver episódios depressivos recorrentes no Verão. Este padrão de início e remissão de episódios deve ter ocorrido durante pelo menos dois anos, sem a ocorrência de qualquer episódio não sazonal durante este período. Além disso, os episódios sazonais devem ultrapassar substancialmente em quantidade os episódios não sazonais ao longo da vida do indivíduo. Este especificador não se aplica às situações de stress psicossocial ligadas à sazonalidade (desemprego, compromissos escolares sazonais). Episódios depressivos major que ocorrem num padrão sazonal são frequentemente caracterizados por diminuição da energia, hipersónia, hiperfagia, aumento de peso e *craving* por hidratos de carbono.

Ainda não está claro se um padrão sazonal é mais provável na Perturbação Depressiva Major Recorrente ou em Perturbações Bipolares. No grupo das Perturbações Bipolares, entretanto, parece ser mais provável um padrão sazonal na Perturbação Bipolar Tipo II do que na Perturbação Bipolar Tipo I. Em alguns indivíduos, o início de episódios maníacos ou hipomaníacos pode também estar associado a determinada estação do ano. A prevalência do padrão sazonal do tipo Inverno parece variar com a latitude, a idade e o sexo. A prevalência aumenta em latitudes mais elevadas. A idade também é um sólido preditor de sazonalidade, com os mais jovens em maior risco para episódios depressivos no Inverno.(6)

8.2. História

A Depressão já é conhecida do Antigo Testamento (Livro de Jó) e foi também descrita por Hipócrates.(7)

Embora nas regiões longe do Equador, durante os dias curtos e escuros do Inverno, sempre tenha sido parte da vida um humor deprimido e níveis de energia mais baixos, estes sintomas foram pela primeira vez identificados como uma condição clínica a ser tratada nos anos 80. O médico Norman Rosenthal mudou-se da sua terra natal África do Sul para os Estados Unidos e notou que se sentia muito menos produtivo no Inverno e na chegada da Primavera tudo voltava ao normal.

No seu trabalho do *National Institute of Health*, Rosenthal colaborou com Al Lewy (que fazia pesquisas sobre a melatonina) e com Tom Wehr (que investigava como é que a luz suprimia a melatonina e tinha impacto nos ritmos circadianos). Juntos, aplicaram e disseminaram os seus achados sobre como a fototerapia poderia beneficiar os doentes com Perturbação Afetiva Sazonal.(8)

Em 1980 foi relatado que a fototerapia podia suprimir a produção de melatonina pela glândula pineal em humanos.

Em 1984 foi descrita a Depressão Sazonal de Inverno, ou seja, a Perturbação Afetiva Sazonal.

Logo depois desta descrição e classificação, um estudo mostrou que os efeitos da luz na Perturbação Afetiva Sazonal eram mediados através dos olhos. Também se inferiu que qualquer distúrbio que predisporia para a Perturbação Afetiva Sazonal estaria ligado à via oftálmica, ao longo da via do olho até ao cérebro. (9)

8.3. Etiologia e Fisiopatologia

A patogénese da Perturbação Afetiva Sazonal é incerta, apesar das várias teorias.

Inicialmente pensou-se que a Perturbação Afetiva Sazonal era causada por um metabolismo da melatonina anormal.

A causa da Perturbação Afetiva Sazonal permanece desconhecida, mas fatores como o ritmo circadiano e os níveis de serotonina e de melatonina estão envolvidos.

O atraso ou avanço da fase circadiana parece ser a causa mais determinante.

Mecanismos adicionais podem ser a sensibilidade retiniana à luz (que é anormal nos pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal durante o período depressivo), a disfunção de neurotransmissores, variações genéticas que afetam os ritmos circadianos e os níveis de serotonina.

A pesquisa sugere que fatores psicológicos podem exercer um papel no desenvolvimento, manutenção, severidade e recorrência dos episódios da Perturbação Afetiva Sazonal.

Os investigadores propõem que esta perturbação seja vista como um distúrbio complexo resultante da interação dos fatores psicológicos com os fatores biológicos.(1,3,10)

8.3.1. Luz

A falta de luz no meio ambiente é o fator precipitante mais importante. Os dias mais curtos condicionam o aparecimento da doença e o seu desenvolvimento depende da quantidade de luz disponível nos dias de Inverno. Mudanças momentâneas de humor destes

indivíduos são influenciadas pelos níveis de exposição solar durante as suas rotinas diárias.

A maioria dos doentes com Perturbação Afetiva Sazonal prefere dias frios, mas luminosos a dias quentes, mas sombrios, o que sugere que a temperatura é um fator menos importante do que a luz para se desencadear a Perturbação Afetiva Sazonal.

As condições da habitação e do local de trabalho, dormir muito durante o dia e usar óculos com lentes escuras são fatores que podem precipitar a nível individual esta perturbação.

A atividade diminuída devida à depressão em si também contribui para menor número de horas passadas no exterior e cria-se um ciclo vicioso de diminuição de exposição a luz e letargia.(11)

As experiências no início da vida têm efeitos duradouros na vida adulta, especialmente o stress no começo da vida, que contribui para o desenvolvimento dos distúrbios afetivos, pode alterar as concentrações de cortisol e também muda o modo como os indivíduos reagem ao stress enquanto adultos.

O mês do nascimento também pode influenciar a incidência e severidade da depressão e da ansiedade. As pessoas que nascem na Primavera e no Verão têm maior sensibilidade às mudanças sazonais com alterações no sono, humor, atividade social, peso, energia e apetite do que as pessoas nascidas no Outono e Inverno. Mais indivíduos com Perturbação Afetiva Sazonal são nascidos entre Abril e Setembro e menos no Outono/Inverno pois os nascidos na Primavera/Verão transitam para dias curtos mais cedo do que os nascidos durante o Outono/Inverno e esta transição no início da vida contribui para o desenvolvimento do comportamento depressivo. A melatonina coordena mudanças na morfologia do corpo em resposta aos dias curtos.(12)

O fotoperíodo na altura do nascimento é crucial para explicar o efeito na influência do mês do nascimento no relógio biológico. Pessoas nascidas na Primavera e Verão (fotoperíodo longo) têm o seu relógio biológico ajustado de modo diferente do que as pessoas nascidas no Outono e Inverno (fotoperíodo curto). Normalmente o relógio interno atrasa a fase espontaneamente, mas deve haver maior dificuldade de adaptação para os nascidos no Verão quando entram no Inverno (pouca luz) do que para os nascidos no Verão (muita luz). A sazonalidade do humor pode ser explicada por esta dificuldade de adaptação.

Historicamente, Hipócrates salientou a importância do mês do nascimento como fator envolvido no desenvolvimento de diversas doenças. Recomendou que este assunto fosse explorado, mas apenas recentemente tem havido investigação sobre a relação da influência do mês de nascimento em algumas doenças.(13)

8.3.2. Serotonina



Figura 1 – Molécula de Serotonina ou 5 hidroxitriptamina (5-HT).

A serotonina (ver figura 1) é sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano, reação catalisada pela enzima triptofano hidroxilase.

A reduzida luz solar durante os meses de Outono e Inverno podem causar Perturbação Afetiva Sazonal pois interfere com o ritmo circadiano e pode causar a descida dos níveis de serotonina, neurotransmissor e neuromodulador que afeta o humor e o bem-estar.

O risco de depressão está associado com o déficit de serotonina
Há antidepressivos eficientes que aumentam os níveis de serotonina na fenda sinática
A disponibilidade de serotonina no cérebro humano diminui no Outono/Inverno
O aumento do apetite/ <i>craving</i> por hidratos de carbono em Pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal pode atribuir-se a diminuição da serotonina
A serotonina está envolvida na regulação do ciclo sono-vigília

Tabela 3 – Relação da Serotonina com a Perturbação Afetiva Sazonal.

Pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal têm 5% mais SERT ou 5-HTT (proteína que transporta a serotonina) nos meses de Inverno que nos meses de Verão. O SERT leva a serotonina para o neurónio pré-sináptico após a sua libertação e controla a difusão espacial e temporal do sinal serotoninérgico. (14)

Níveis elevados de SERT conduzem a diminuição da atividade da serotonina, causando depressão. Nos meses de Verão a luz solar mantém os níveis de SERT baixos. (8) Neurotransmissão serotoninérgica diminuída devido a distúrbios nos sistemas serotoninérgicos centrais está envolvida na Perturbação Afetiva Sazonal.(15)

Alterações nos recetores da serotonina podem estar ligadas a comportamentos de apetite exagerado tanto na Bulimia como na Perturbação Afetiva Sazonal. Foi sugerido que estes comportamentos sejam mediados pela síntese de serotonina aumentada através de entrada aumentada no cérebro de triptofano após consumo de hidratos de carbono.(11)

A ideia de que a diminuição da serotonina no cérebro é um mecanismo fisiopatológico

da Perturbação Afetiva Sazonal estimula a pesquisa de técnicas para elevar os níveis de serotonina no cérebro e a sua atividade. Apesar de muitos alimentos conterem serotonina, esta não atravessa a barreira hematoencefálica.(16)

8.3.3. Melatonina

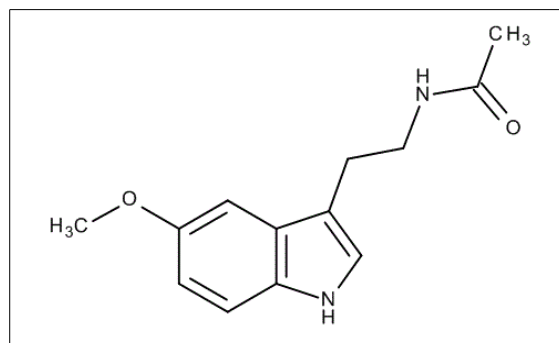


Figura 2 – Molécula de Melatonina ou N-acetil-5-metoxitriptamina.

A melatonina (ver figura 2) é um marcador estável dos ritmos circadianos(17) e é uma neurohormona sintetizada na glândula pineal a partir do seu precursor (serotonina) em condições de escuridão. O ritmo de secreção é coordenado pelo núcleo supraquiasmático.(18)

Esta reatividade à luz inicia-se na retina onde cones, bastonetes e células ganglionares que expressam o fotopigmento melanopsina são sensibilizados pela luz e enviam um sinal ao núcleo supraquiasmático. A partir deste núcleo várias vias multisinápticas chegam à glândula pineal. A melatonina é assim libertada para capilares e para o líquido cefalorraquidiano e assim distribuída periféricamente.

Importa mencionar que embora a maior parte da melatonina tenha origem na glândula

pineal, também ocorre secreção a nível da retina, trato gastrointestinal, pele, linfócitos, timo e outros locais.

A atividade da glândula pineal é muito sensível a variações circadianas 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 fotoperíodos curtos, a duração da secreção noturna de melatonina aumenta e no Verão, com fotoperíodos mais longos, ocorre o oposto.

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.(19,20)

As pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal têm excesso de produção de melatonina. Nos dias de Inverno, mais escuros, a produção de melatonina aumenta e as pessoas com Perturbação afetiva Sazonal sentem-se sonolentas e letárgicas. Apesar da melatonina ter um importante papel nestes sintomas, não pode por si só ser responsabilizada por este fenómeno.

A melatonina é essencial para o controlo do humor e do comportamento pois é um fator regulador do ritmo e uma hormona envolvida na regulação do sono. A administração de melatonina tem propriedades cronobióticas e pode induzir mudança de fase no ritmo circadiano (por si só ou mais comumente associada a fototerapia). A melatonina tem efeito indutor do sono e antidepressivo. Mesmo em baixas doses, pode causar avanços ou atrasos no ritmo circadiano dependendo da fase em que é administrada.

Isto deve-se ao facto de com a diminuição da luz haver aumento da produção de melatonina, elevada nas pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal até à Primavera, altura em

que há mais luz solar e os dias são mais longos.(21)

8.3.4. Ritmo Circadiano

O ritmo circadiano é um processo biológico endógeno, uma mudança física, mental e comportamental que ocorre de forma cíclica durante um período de 24 horas e responde à luz e à sua ausência no meio ambiente.

O ritmo circadiano pode ser descrito por uma curva sinusoidal com um período (duração de um ciclo), um *mesor* (valor médio de um ciclo), uma amplitude (diferença entre o valor mais alto e o mais baixo) e uma acrofase e uma bifase (que correspondem à hora do dia em que ocorre o valor mais alto e mais baixo respetivamente).

Uma reduzida quantidade de luz natural causa mudanças no ritmo circadiano afetando o humor, os níveis de energia, o sono, o apetite e a atenção.

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 respetivamente.

Os doentes com Perturbação Afetiva Sazonal parecem ter um atraso de fase devido ao número de horas de escuridão e atraso da hora de amanhecer durante o Inverno, que resulta em disrupção do ritmo circadiano e alteração do ciclo sono-vigília.

A combinação da descida dos valores de serotonina e do aumento dos de melatonina tem impacto no ritmo circadiano.

O nosso relógio biológico está sincronizado para se adaptar às mudanças diárias de luz e ao longo das estações do ano. As pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal têm dificuldade

em ajustar-se a essas mudanças diárias.(8,22)

8.3.5. Dopamina

A dopamina (ver figura 3) é um neurotransmissor monoaminérgico formado a partir da tirosina (ver figura 4).

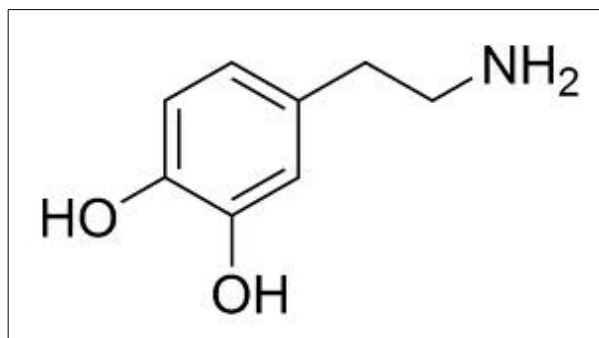


Figura 3 – Molécula de Dopamina.

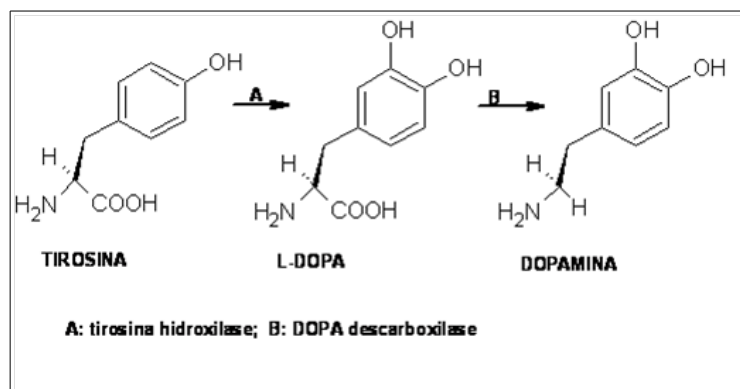


Figura 4 – Formação da Dopamina a partir da Tirosina.

É de importância fundamental para as funções fisiológicas como o controlo motor, comportamento e processos de aprendizagem. A disfunção da dopamina contribui para a

alteração dos comportamentos alimentares, hipersónia e fadiga, presentes na Perturbação Afetiva Sazonal.(11)

Vários componentes da sinalização da dopamina mostram oscilações circadianas e alguns deles mostraram ser regulados pelo fotoperíodo via mecanismos dependentes do núcleo supraquiasmático. Estes incluem a ligação ao transportador da dopamina (DAT) e a expressão da dopamina hidroxilase, enzima da síntese de dopamina.

Polimorfismos no gene DRD4 do recetor da dopamina D4 interagem com a estação do nascimento e influenciam os indivíduos tanto psicologicamente como em relação ao seu índice de massa corporal, o que apoia a teoria de que a neurotransmissão da dopamina é regulada pelo fotoperíodo e influenciada por ritmos dependentes da luz. (14)

8.3.6. Sensibilidade Retiniana à Luz

Apesar dos mecanismos fisiopatológicos da Perturbação Afetiva Sazonal permanecerem desconhecidos, uma hipótese é a sensibilidade retiniana à luz, que é sugerida pelos fenómenos observados na Perturbação Afetiva Sazonal incluindo os episódios depressivos regulares no Inverno, o efeito benéfico da fototerapia como tratamento antidepressivo e a pesquisa sobre eletrofisiologia da retina. A sensibilidade retiniana pode resultar da ausência da adaptação sazonal da retina aos baixos níveis de luz do Inverno.(23)

O trato retinohipotalâmico traduz a luz recebida pela retina em sinais neuronais enviados para núcleos não visuais no cérebro que são responsáveis por funções como regulação do ritmo circadiano, neuroendócrina e neuro-comportamental (ver figura 5).

Como esta via controla mudanças sazonais na fisiologia, comportamento e humor,

variações individuais explicam porque os indivíduos desenvolvem perturbações do humor com padrão sazonal.(24)

Os sistemas visuais clássicos também têm um papel importante na transmissão de respostas não visuais nos mamíferos.

Sinais neuronais induzidos pela luz das células ganglionares fotossensíveis da retina são transmitidos pelos núcleos supraquiasmáticos por via do trato retinohipotalâmico.

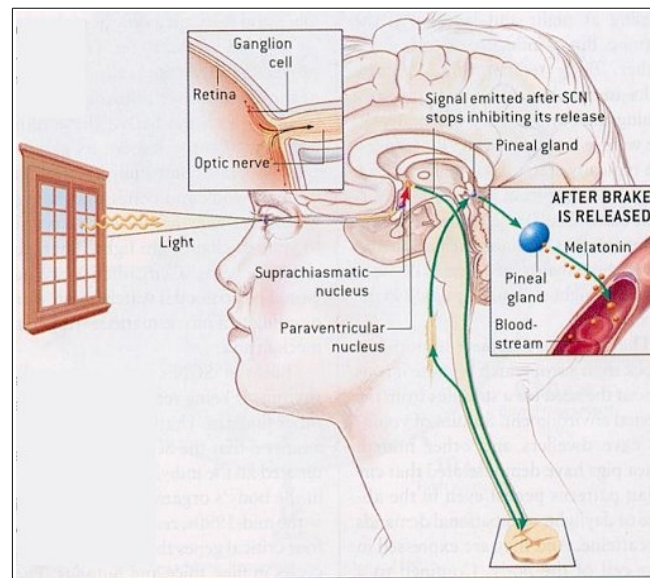


Figura 5 – A luz é recebida pela retina e traduzida em sinais neuronais que são transmitidos pelos núcleos supraquiasmáticos por via do trato retinohipotalâmico. (Fonte: www.ligadasaude.blogspot.pt)

Um defeito na sensibilidade retiniana à luz é a hipótese para a ocorrência de Perturbação Afetiva Sazonal e estudos recentes que utilizaram eletroretinogramas mostraram respostas alteradas dos cones e bastonetes nas retinas dos pacientes deprimidos.(25)

Recentemente, foi relatado que variantes no gene da melanopsina podem predispor os indivíduos à Perturbação Afetiva Sazonal.

A melanopsina é um fotopigmento encontrado nas células não visuais ganglionares da retina e é o principal recetor de luz para a regulação do ritmo circadiano.(26)

Contudo, opsinas potencialmente sensíveis à luz (melanopsina, encefalopsina e neuropsina) também foram encontradas no mRNA e/ou a nível proteico em muitas áreas do cérebro humano. A luz parece conseguir penetrar o cérebro humano. A distância da fonte de luz à área cerebral mais próxima é de cerca de 2cm.(27)

Um polimorfismo no gene da melanopsina está associado ao risco aumentado de perturbações do humor, sugerindo que este gene da melanopsina é etiológicamente significativo para a Perturbação Afetiva Sazonal.

A melanopsina, encontrada nas células ganglionares retinianas fotossensíveis (ver figura 6), projeta-se da retina para o núcleo supraquiasmático, que funciona como relógio circadiano.

Para além disso, estas células são envolvidas no reflexo pupilar da luz, em que a pupila contrai e dilata em resposta à luz, na regulação do sono, na supressão da melatonina do plasma e efeitos da luz na performance cognitiva, funções envolvidas nas perturbações do humor.

Os indivíduos que sofrem de Perturbação Afetiva Sazonal apresentam menor quantidade de células ganglionares retinianas fotossensíveis.

Se se provar que essa diferença se deve à Perturbação Afetiva Sazonal e não a outras patologias como diabetes, glaucoma, retinite pigmentosa ou até mesmo doenças sistémicas, então as células ganglionares retinianas fotossensíveis poderão ser consideradas um biomarcador da Perturbação afetiva Sazonal.

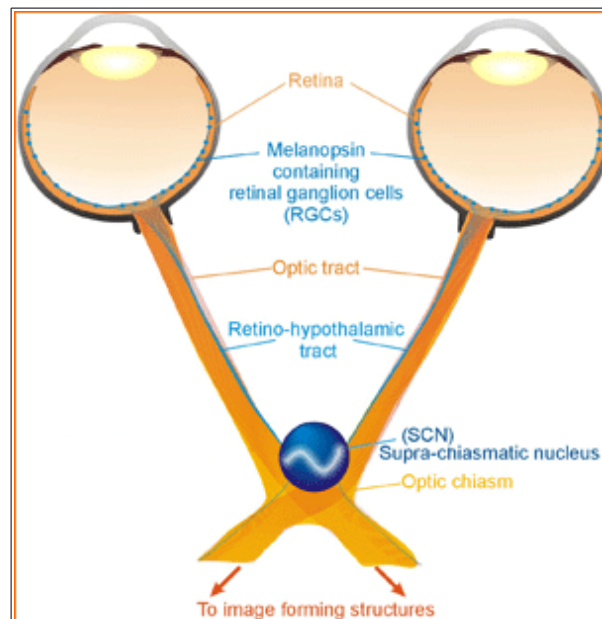


Figura 6 – A melanopsina encontra-se nas células retinianas fotossensíveis, projeta-se para o núcleo supraquiasmático que funciona como relógio circadiano. (Fonte: www.panda.salk.edu)

Os cones e bastonetes não são os únicos fotorreceptores envolvidos nas respostas circadianas, neuroendócrinas e neurocomportamentais à luz. A melanopsina é encontrada nas células ganglionares fotossensíveis da retina que são fotossensíveis mesmo quando o 'input' dos cones e bastonetes é bloqueado farmacologicamente.

A melanopsina também tem um papel importante na Perturbação Afetiva Sazonal através da regulação da melatonina. A glândula pineal liberta melatonina durante a noite em resposta à escuridão e aos sinais do relógio circadiano. A luz atua como supressor da melatonina. Luz de curto comprimento de onda (446-477nm) é a mais eficiente para a supressão da melatonina. O ritmo da melatonina, a prolactina, o cortisol, a temperatura corporal e o sono são influenciados pela duração do fotoperíodo.(24)

A reduzida sensibilidade da melanopsina pode ser um dos múltiplos fatores de risco da Perturbação Afetiva Sazonal. O tratamento deste grande número de indivíduos pode ser melhorado com uma melhor compreensão da etiologia da Perturbação Afetiva Sazonal.

Se as células ganglionares da retina fotossensíveis forem hipofuncionantes em alguns ou até mesmo todos os indivíduos com Perturbação afetiva Sazonal, existem duas possibilidades: a fototerapia pode não resultar para todos os indivíduos ou a fototerapia pode necessitar de mais intensidade ou duração em alguns indivíduos.

É possível que as células ganglionares retinianas fotossensíveis possam ser utilizadas para prever a duração, a altura do tratamento e o potencial benefício da fototerapia, abrindo a porta aos tratamentos personalizados para esta Perturbação Afetiva Sazonal.(23)

8.3.7. Cortisol

O eixo hipotálamo-hipófise conduz à secreção de cortisol sob o efeito da ACTH secretada pela hipófise anterior.

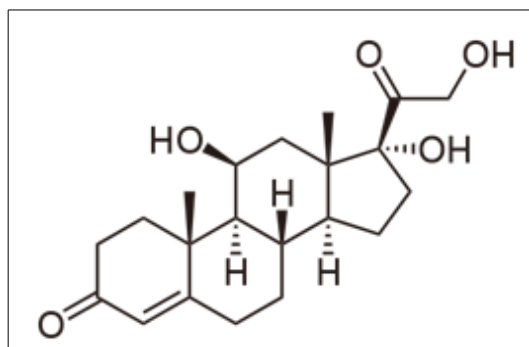


Figura 7 – Molécula de Cortisol.

O cortisol (ver figura 7) tem um ritmo circadiano bem estabelecido que está bem sincronizado. Este ritmo caracteriza-se por concentrações cada vez maiores durante o sono que têm um pico de secreção 30-45 minutos após o acordar (CAR – *Cortisol Awakening Response*) e um declínio em seguida (ver figura 8).

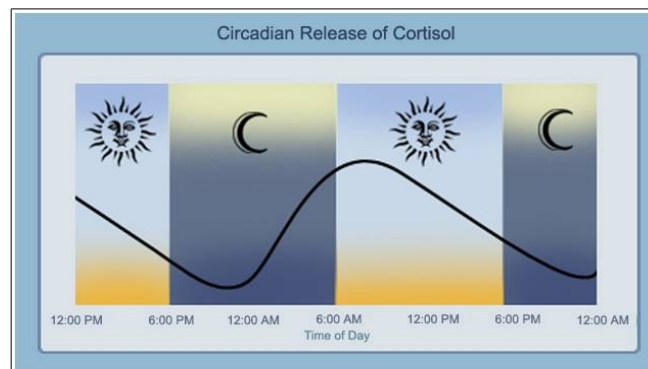


Figura 8 – Libertação circadiana de Cortisol.

(Fonte: www.helpmychronicpain.com)

O CAR é o aumento rápido nas concentrações de cortisol na primeira hora após acordar. As concentrações de cortisol normalmente aumentam entre 50 e 160% nesta hora.

Apesar do grande número de estudos, o papel do CAR ainda permanece mal compreendido.

Está relacionado com os níveis de luminosidade do ambiente de manhã, horas do despertar, antecipação de excesso de trabalho ou de um desafio para o dia seguinte, experiências negativas durante o dia anterior e também com a ovulação e ciclo menstrual.

Os efeitos da luz no CAR dos indivíduos são diferentes.

Pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal têm sensibilidade retiniana à luz diminuída durante os meses de Inverno e apresentam uma diminuição do CAR em comparação com o seu CAR no Verão e com o CAR de indivíduos sem esta perturbação.

Indivíduos com depressão grave, stress e ansiedade demonstram CAR mais baixos.

Um aumento do CAR foi registado em resposta a sentimentos de ameaça, perda de controlo, solidão e outros sentimentos negativos. Também pode aumentar em resposta a antecipação de desafio ou excesso de trabalho no dia seguinte.

Em conclusão, há variação na resposta do CAR à luz ambiente, mas também diferenças nessa variação dependentes da sensibilidade retiniana à luz.(28)

Tem, portanto, uma relação inversa com a melatonina, justificada pelo efeito inibitório que a melatonina exerce sobre a resposta da supra-renal à ACTH (ver figura 9).

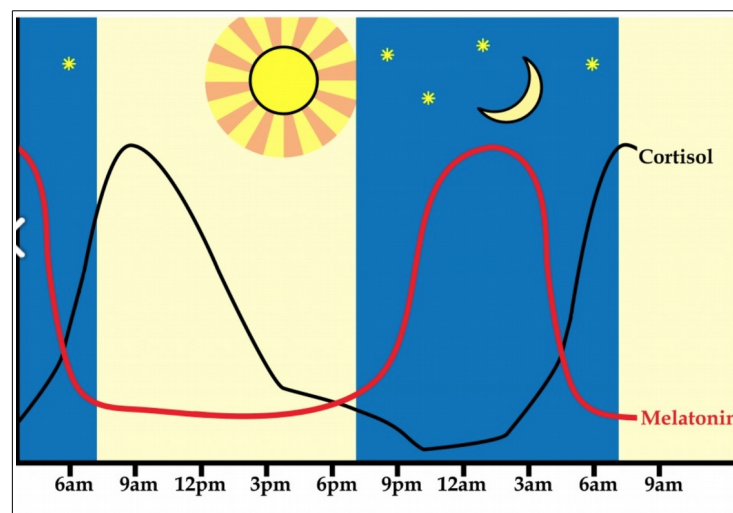


Figura 9 – Relação inversa da melatonina e do cortisol.

(Fonte: www.thepaleomom.com)

Ritmos circadianos aberrantes estão associados com problemas físicos e psicológicos como a depressão, o distúrbio de stress pós-traumático e o cancro.

A secreção do cortisol é regulada pelo núcleo supraquiasmático, localizado no hipotálamo. Os ritmos intrínsecos do núcleo supraquiasmático são sincronizados pela luz pelo

trato retinohipotalâmico.

O núcleo supraquiasmático é capaz de detetar variações sazonais e responder a essas diferenças fazendo ajustamentos no estado fisiológico diurno e noturno do organismo.

Os indivíduos que sofrem de Perturbação Afetiva Sazonal têm mudanças de humor caracterizadas por depressão no Outono/Inverno e períodos não depressivos na Primavera/Verão. A maioria dos doentes também relata hipersónia, letargia, e *craving* por hidratos de carbono.

Isto pode dever-se à diminuição das horas de luz durante o Inverno e é por isso que a fototerapia administrada logo pela manhã é a primeira linha de tratamento, baseada na evidência de numerosos estudos.

As diferenças individuais nas mudanças sazonais no humor e comportamento estão associadas com a variação sazonal do CAR, mas não da secreção de cortisol ao longo do restante dia.(29)

Sintomas de níveis de Cortisol elevados	Sintomas de níveis de Cortisol diminuídos
TA elevada	<i>Craving</i> por açúcar e sal
Baixos níveis de concentração	Irritabilidade
Disfunção Erétil	Ansiedade
Diminuição da Imunidade	Perda de massa muscular e osteopenia
Hiperglicémia	Humor deprimido
Insónia	
Fadiga	
Aumento de peso	
Diminuição da Líbido	

Tabela 4 – Sintomas devidos à elevação e diminuição dos níveis do cortisol.

8.3.8. Contribuição Genética

A contribuição familiar no desenvolvimento da Perturbação Afetiva Sazonal é sugerida por estudos sobre a prevalência de distúrbios psiquiátricos entre familiares dos pacientes.

Um estudo com gêmeos mostrou os efeitos genéticos exercidos sobre uma variedade de traços comportamentais.

As duas variantes genéticas associadas com a Perturbação Afetiva Sazonal são: 5-HTTLPR (polimorfismo no transportador de serotonina associado com a transmissão serotoninérgica) e o gene promotor de polimorfismos 5-HT2a-1438G/A.(15)

O gene melanopsina é uma proteína sensível à luz que se acredita ter origem na retina. Está ligado a respostas não visuais como ritmos circadianos, hormonas, estado de alerta e sono.

Mutações podem causar predisposição para a Perturbação Afetiva Sazonal. Indivíduos com duas cópias da mutação deste gene têm maior probabilidade de sofrer desta perturbação.
(21)

Mutações nos genes CLOCK e PERIOD causam mudanças no ritmo circadiano, o que causa vulnerabilidade para a Perturbação Afetiva Sazonal.(11)

8.3.9. Ocitocina

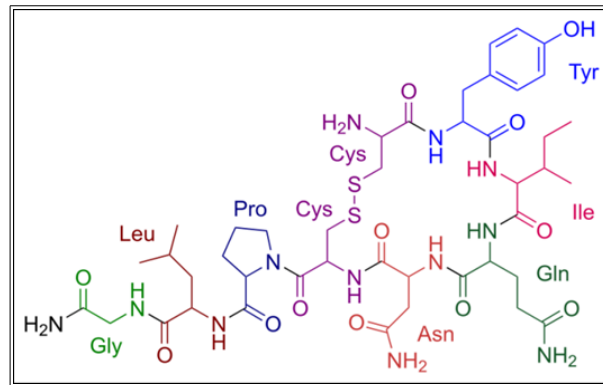


Figura 10 – Molécula de Ocitocina.

Estudos realizados em modelos animais sugerem uma ligação entre a ocitocina (ver figura 10) e o humor.

A depressão é uma doença comum e debilitante que afeta a qualidade de vida e o curso de outras doenças. Está muitas vezes associada a uma deterioração grave dos funcionamentos físico e social e implica recurso constante aos cuidados de saúde primários.(30)

Apesar do número crescente de terapêuticas farmacológicas, apenas 60 a 70% dos pacientes responde a monoterapia de primeira linha e mais de um terço é considerada resistente ao tratamento. Uma razão para esta resistência é a heterogeneidade que existe na apresentação clínica da depressão.

Estudos revelam que mulheres deprimidas têm níveis mais baixos de ocitocina do que mulheres saudáveis, enquanto que os homens mostram uma tendência inversa, o que reflete a relação entre a ocitocina e as hormonas gonadotróficas.

Os níveis elevados de ocitocina periférica foram propostos como um biomarcador de stress, mas a relação inversa observada entre os níveis de ocitocina e os sintomas depressivos

nas grávidas e mulheres não grávidas refletem a falha de ajustamento da ocitocina em resposta ao stress. Para além disso, mulheres com sintomas depressivos podem registar valores altos e baixos de ocitocina.

Contudo, não é ainda claro se os sintomas depressivos precedem uma mudança nos valores de ocitocina ou se os valores de ocitocina refletem uma adaptação feita em resposta à depressão. Variações no gene OXTR estão associadas com diferentes graus de reatividade ao stress.(31)

8.3.10. Dieta:Vitamina D e Ácidos Gordos Ómega 3

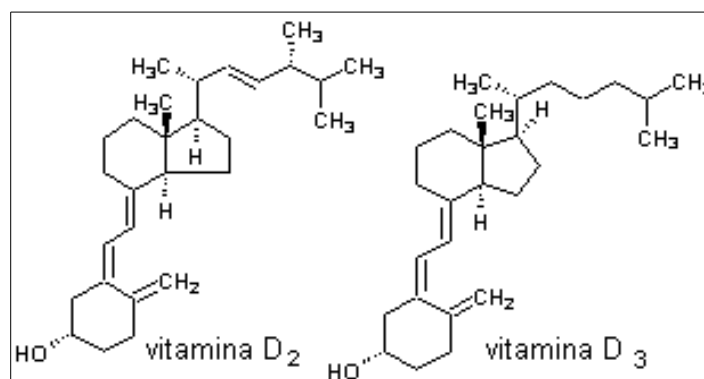


Figura 11 – Moléculas de Vitamina D₂ (Ergocalciferol) e D₃ (Colecalciferol).

Com menos exposição solar nos meses de Inverno, as pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal produzem menos vitamina D (ver figura 11), que se acredita ter um papel na atividade da serotonina (detetaram-se respostas da vitamina D nas zonas promotoras dos genes da serotonina) e a nível dos recetores de glucocorticóides no hipocampo. A insuficiência de vitamina D está associada com sintomas depressivos significativos.(8)

Os recetores para a vitamina D estão presentes nos neurónios e na glia em muitas áreas

do cérebro, incluindo o córtex cingulado e o hipocampo, que estão envolvidos na fisiopatologia da depressão.

A vitamina D está envolvida em inúmeros processos cerebrais incluindo a neuroimunomodulação, a regulação de fatores neurotróficos, a neuroproteção, a neuroplasticidade e o desenvolvimento cerebral, tornando biologicamente possível que esta vitamina esteja associada com a depressão e que a sua suplementação assuma um papel importante no tratamento da depressão.(32)

No cérebro a 1 alfa-hidroxilase converte a 25-hidroxitamina D na forma ativa da vitamina D.

A irradiação da pele é a fonte de vitamina D mais importante.

Num dia de Verão, a irradiação da pele da cara e braços durante 20 a 30 minutos resulta na síntese de 100 a 250 µg de vitamina D, que é depois ativada no fígado em 25-hidroxitamina D que é a principal forma de vitamina D que circula no sangue. De seguida, o rim converte-a na hormona 1,25 dihidroxivitamina D. (ver figura 12). ,

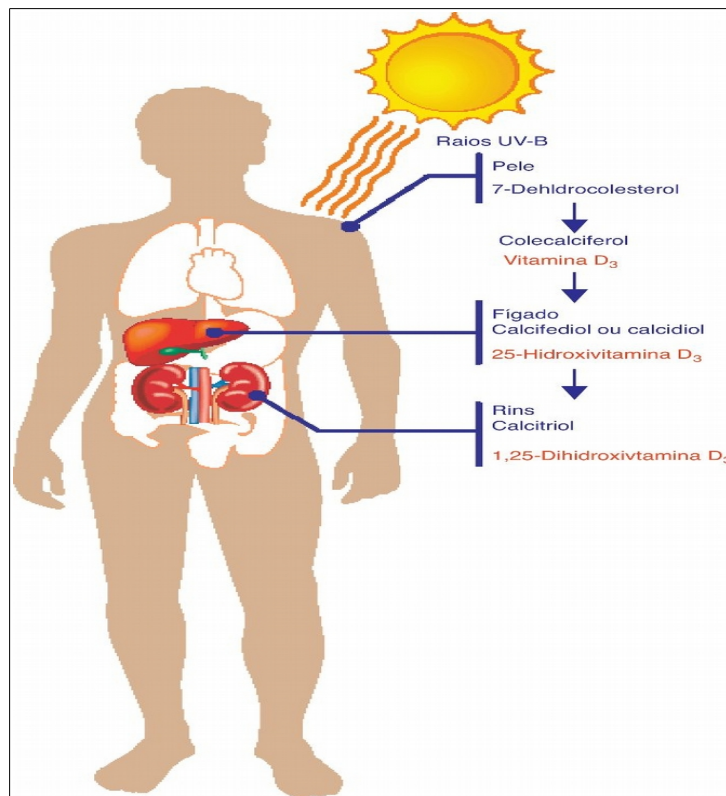


Figura 12 – Síntese de Vitamina D.

(fonte: www.scielo.br)

A concentração normal de 25-hidroxitamina D varia entre 50-160 nmol/L, enquanto que valores entre 25-50 nmol/L correspondem a insuficiência de vitamina D e a deficiência corresponde a menos de 25nmol/L. A concentração é ainda menor em pessoas de pele escura (tipos III-VI).(33)

A vitamina D está relacionada com os fatores de sazonalidade: os níveis de vitamina D flutuam no organismo sazonalmente, relacionando-se com a disponibilidade de luz, níveis baixos de vitamina D observam-se em pacientes deprimidos; níveis de vitamina D no Sistema Nervoso Central afetam a produção de serotonina e dopamina e a vitamina D é encontrada concentrada no hipotálamo.(34)

Alguns países onde a população consome muito peixe mostraram ter menores taxas de Perturbação Afetiva Sazonal, o que está talvez relacionado com os altos níveis de ómega 3 na dieta.(21)

O aspeto sazonal previsível da perturbação Afetiva Sazonal torna-a oportuna para prevenção.(35)

depressivos nas estações de inverno seguintes.(36) Em média, cada doente tem 13,4 episódios depressivos major.(37)

A prevalência varia de 0 a 9,7% na população em geral.(27)

A prevalência varia de 1,5 a 9% dependendo da latitude.(35)

5 a 10% da população dos Estados Unidos sofre de Perturbação Afetiva Sazonal.(3)

Uma incidência semelhante existe noutros países.(38) Na Finlândia, Alemanha, Inglaterra e nos Países Baixos a prevalência é de 7,1%, 12,7%, 4,4% e 3,3%, respetivamente.(27)

A duração média de um episódio é de 3,9 meses ou cerca de 33% do ano.(21) Os episódios depressivos da Perturbação Afetiva Sazonal não tratada duram em média cerca de cinco meses antes da sua remissão espontânea.(37)

Num estudo epidemiológico europeu, os autores concluíram que 90% da amostra experienciaram algum grau de alteração do humor e comportamento durante os meses de Inverno e um terço desses indivíduos relataram sintomas vegetativos e disfuncionais semelhantes aos dos pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal. (39) O subtipo de Verão constitui uma minoria na população – 0,1%.(11)

Pode ter início em qualquer idade, mas tipicamente começa entre os 18 e os 30 anos. Segundo um estudo com mais de mil pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal a idade média é de 27,2 anos.(37) A prevalência da Perturbação Afetiva Sazonal varia com a idade com um aumento no início da puberdade e uma diminuição em populações adultas, provavelmente devido a mudanças hormonais. (13)

Fatores de Risco
Sexo feminino – ratio mulher/homem de 4/1 (apesar de nos idosos as mulheres e homens serem igualmente suscetíveis; os homens têm sintomas mais severos); 60 a 90% das pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal são mulheres
Idade jovem (20 A 50 ano de idade(21))
História familiar
História de depressão ou transtorno bipolar (o que pode agravar sazonalmente)
Localização geográfica longe do Equador, no hemisfério Norte (devido a menor luz solar e temperaturas mais frias durante o Inverno).(3)

Tabela 5 – Fatores de Risco da Perturbação Afetiva Sazonal.

A Perturbação Afetiva Sazonal ocorre predominantemente em mulheres adultas na premenopausa e nas que trabalham fora de casa.(40)

Devido à sua recorrência e duração, é considerada um sério problema de saúde mental. Pode ter um sério impacto nas famílias dos pacientes e nos seus empregos.(3)

Dois terços dos doentes diagnosticados vão sofrer recorrência dos sintomas no Inverno seguinte. Nos 5 a 11 anos após o diagnóstico inicial 22 a 42% dos pacientes ainda padecem de Perturbação Afetiva Sazonal e 33 a 44% desenvolvem um padrão não sazonal em episódios subsequentes. Só se resolve completamente em 14 a 18% dos doentes.(35)

8.5. Critérios de Diagnóstico

A Perturbação Afetiva Sazonal inclui-se nas Perturbações Depressivas Major e nos Transtornos Bipolares segundo o DSM-5.

É relativamente fácil de diagnosticar. A Depressão Crónica, a Bulimia Nervosa e o Hipotiroidismo são três exemplos de doenças que devem ser excluídas pois os seus sinais e sintomas sobrepõem-se aos desta perturbação.(11) Outras patologias podem ser confundidas com a Perturbação Afetiva Sazonal como a hipoglicémia, as infeções virais como o Epstein Barr e o Síndrome da Fadiga Crónica. Um exame físico completo, análises ao sangue com hemograma, função tiroideia, painel lipídico e função hepática e um teste de gravidez devem ser feitos.(21)

Tem padrão sazonal se houver recorrência regular do episódio depressivo major numa altura específica do ano.

Situações de stress psicossocial ligadas à sazonalidade que resultem num episódio depressivo major não se incluem nesta perturbação.

A remissão completa ou mudança de depressão major para mania ou hipomania tem de ocorrer numa determinada altura do ano.

Para demonstrar o padrão sazonal devem ter ocorrido dois episódios depressivos major nos dois anos anteriores. Não devem ter ocorrido episódios depressivos major sem padrão sazonal durante o mesmo período de tempo. Os episódios depressivos major com padrão sazonal relatados ao longo da vida do paciente devem ser em maior número que os episódios depressivos sem padrão sazonal.(3)

O ‘*Seasonal Pattern Assessment Questionnaire - SPAQ*’ é uma ferramenta que pode ser

usada nos cuidados de saúde primários para identificar a existência de Perturbação Afetiva Sazonal, mas não é uma ferramenta diagnóstica e não deve substituir o raciocínio clínico. Inclui questões relacionadas com o humor, apetite, sono, peso, atividades sociais e níveis de energia durante as estações do ano e considera o quanto as mudanças são um problema para o indivíduo e os meses do ano em que os sintomas são piores. Tem sido criticado por ter baixa especificidade, já que os resultados podem classificar mal os indivíduos e sugerir que pessoas que não sofrem de Perturbação Afetiva Sazonal na verdade sofrem.(8)

O '*Seasonal Health Questionnaire – SHQ*' é uma ferramenta nova com mais sensibilidade e especificidade. Este questionário está dividido em seis partes e investiga o número de vezes em que a pessoa manifestou sintomas depressivos por mais de duas semanas nos últimos dez anos e a sazonalidade desses sintomas.(4)

8.6. Clínica

Os principais sintomas são: humor depressivo, irritabilidade, ansiedade, sentimentos de culpa e auto-desvalorização, fadiga, anedonia, insónia ou hipersónia, mudanças no apetite (principalmente compulsão alimentar e *craving* por hidratos de carbono) e alterações no peso (normalmente aumento de peso), agitação ou inibição, desconcentração, ideias de morte ou de suicídio e diminuição da libido. Estes sintomas surgem no Outono/Inverno e desaparecem na Primavera.

Os indivíduos com Perturbação Afetiva Sazonal relatam muitos pensamentos e atitudes perante o sono, associados aos seus distúrbios de sono, o que não é nada benéfico, e pode ser proveitosa uma intervenção baseada na alteração desses pensamentos e atitudes. Os pacientes tentam compensar deitando-se cedo, o que leva a uma insónia inicial. Após uma noite de insónia inicial, tentam dormir sestas durante o dia ou ir para a cama mais cedo no dia seguinte. Também acontece ficarem na cama até mais tarde no dia seguinte, o que leva a relatos de hipersónia. Hipersónia matinal conduz a insónia inicial nas noites seguintes e cria-se um ciclo vicioso, com alteração do ritmo circadiano.(41)

A sazonalidade é um fator de risco para a compulsão alimentar e outros comportamentos associados a vícios. Durante os episódios de compulsão alimentar são ingeridas grandes quantidades de comida e há a sensação de perda de controlo.(42)

As diferenças entre sexos na psicobiologia do stress estão bem explicadas. Os elevados níveis de progesterona nas mulheres parecem ser um dos fatores associados a menor stress, *craving*, ansiedade e reações cardiovasculares. Este efeito ocorre porque a progesterona é um potenciador dos recetores do GABA e o GABA é um neurotransmissor inibidor que

diminuiu a dopamina e reduz a resposta ao stress. O stress está relacionado com a compulsão alimentar. A compulsão alimentar crónica pode produzir mudanças de sinalização da dopamina no cérebro que induzem a comportamentos de compulsão alimentar ao longo do tempo.(40) 24,4% das mulheres com Perturbação Afetiva Sazonal têm comportamentos de compulsão alimentar. Investigações que exploram a relação entre a sazonalidade e os distúrbios alimentares mostraram que 35% dos indivíduos com bulimia nervosa sofrem de Perturbação afetiva Sazonal, com ganho de peso, alterações do humor e exacerbação da compulsão alimentar e das purgas durante os meses de Outono e inverno.(43)

O uso e abuso de álcool e de outras substâncias psicoativas também está fortemente associado ao stress e tem um papel importante nas recaídas nos indivíduos viciados.(40)

8.7. Tratamento

O Tratamento pode incluir medicamentos antidepressivos, psicoterapia, fototerapia, dieta e exercício, usados isoladamente ou em combinação.

O aumento da exposição solar pode melhorar os sintomas, por exemplo, através de caminhadas no exterior ou mudando a localização da mobília no escritório e em casa para se ficar exposto à luz solar através de uma janela durante o dia.

A prática de exercício físico regular, de técnicas de relaxamento e de técnicas de gestão de stress também são recomendadas.(3)

Os pacientes também são aconselhados a limitar o uso de óculos de sol e terapêuticas alternativas como acupuntura, yoga, meditação e massagem podem aliviar os sintomas depressivos.(21)

8.7.1. Medicamentos Antidepressivos

Os antidepressivos de segunda geração exercem o seu efeito em neurotransmissores no sistema nervoso central.

Podem ser classificados em três grupos (ver tabela 6).

Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina	Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina	Atuam pela inibição seletiva da recaptação da serotonina na membrana neuronal pré-sináptica
Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina	Duloxetina Desvenlaxina Venlafaxina	Inibidores potentes da recaptação da serotonina e norepinefrina
Outros	Mirtazapina	Atividade noradrenérgica e serotoninérgica
	Bupropiona	Inibidor fraco da recaptação da norepinefrina, serotonina e dopamina; só a Bupropiona tem aprovação da US Food and Drug Administration para ser usada(42)
	Reboxetina	Inibidor da recaptação da noradrenalina que não atua na serotonina

Tabela 6 – Principais Grupos de Medicamentos Antidepressivos utilizados na Perturbação Afetiva Sazonal.

Embora os antidepressivos de segunda geração tenham sido aprovados na maior parte dos países para o tratamento dos episódios depressivos major, só um – Bupropiona – um inibidor seletivo da recaptação da dopamina e da noradrenalina, é licenciado atualmente para o tratamento preventivo da Perturbação Afetiva Sazonal.

A Bupropiona é eficaz na prevenção da recorrência de episódios depressivos em pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal. Contudo, mesmo numa população de alto risco, 4 em 5 pacientes não beneficiarão do tratamento preventivo com Bupropiona e estarão em risco.

A Bupropiona está no mercado sob a forma de cloridrato de bupropiona e pode ser de

libertação imediata (requer três tomas diárias) ou de libertação prolongada (administrada uma vez por dia).

A Bupropiona é geralmente bem tolerada e os efeitos secundários mais comuns são agitação, obstipação, insónia, boca seca, cefaleias, náuseas e vómitos e tremor. Tem pouco efeito na função sexual.(44)

Os clínicos devem discutir com os pacientes as vantagens e desvantagens dos antidepressivos de segunda geração e devem considerar oferecer outros tratamentos com menos efeitos adversos. A decisão deve basear-se na preferência do doente dado haver poucos estudos comparativos.

O uso racional dos antidepressivos de segunda geração para a prevenção da Perturbação Afetiva Sazonal baseia-se na eficácia dos antidepressivos de segunda geração no seu tratamento. Começar o tratamento com antidepressivos de segunda geração no início da estação, quando os doentes ainda estão bem, pode levar a reduzido distúrbio nos sistemas de tratamento serotoninérgico e catecolaminérgico.(45)

Os antidepressivos de segunda geração utilizados com maior eficácia comprovada são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina como a fluoxetina (20mg por dia). É necessário ter atenção aos efeitos adversos e, apesar da medicação antidepressiva ser uma opção viável e conveniente para a Perturbação Afetiva Sazonal, outras opções devem ser consideradas.(8)

O antidepressivo aglomelanina- análogo estável da melatonina – é um recetor agonista melatonérgico e um recetor antagonista da serotonina. Estudos anteriores mostraram que a aglomelanina pode restaurar os ritmos circadianos interrompidos que estão implicados na patofisiologia da perturbação Afetiva Sazonal.(46)

A Lamotrigina, um estabilizador do humor, é uma terapêutica eficaz se usada durante 4 a 8 semanas, o que denota a importância de olhar para a Perturbação Afetiva Sazonal como um tipo de perturbação bipolar no que diz respeito aos objetivos terapêuticos.(47)

8.7.2. Fototerapia

A Fototerapia é o tratamento mais bem estudado para a Perturbação Afetiva Sazonal.
(4)

O uso da fototerapia como tratamento controlado em Psiquiatria começou em 1984.
(26)

É um tratamento não farmacológico que expõe os pacientes a luz artificial.(35)

Há caixas de luz comerciais específicas (ver figuras 14 e 15) para o tratamento da Perturbação Afetiva Sazonal e muitas podem ser compradas *online*.(21) Atualmente existem no mercado alternativas mais práticas para os utilizadores como as viseiras (ver figura 16) e os óculos (ver figura 17).



Figuras 14 – Caixa de Fototerapia

(Fonte: www.wayfair.com)



Figura 15 – Caixa de Fototerapia

(Fonte: www.alaskanorthernlights.com/blog)



Figura 16 – Viseira utilizada nos tratamentos com Fototerapia. (Fonte: www.winarco.com)



Figura 17 – Óculos usados nos tratamentos com Fototerapia. (Fonte: www.iosleep.com)

É geralmente bem tolerada, provoca poucos efeitos colaterais e tem resultados eficazes uma a duas semanas após o início do tratamento. Pode ser usada durante a gravidez e amamentação.

8.7.2.1. Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da fototerapia no tratamento da Perturbação Afetiva Sazonal ainda não está bem determinado.

A exposição à luz tem um impacto no processamento cerebral dos pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal não tratada e este impacto depende da composição da luz.

O *locus coeruleus* e o núcleo dorsal da rafe estão envolvidos na depressão e constituem uma fonte importante de norepinefrina e serotonina respetivamente.

Os níveis de serotonina parecem ser influenciados pela estação e pela luz e alterações das funções dos recetores de serotonina estão descritas na Perturbação Afetiva Sazonal.

A disfunção metabólica e serotoninérgica no pulvinar também está relacionada com a depressão. A exposição à luz participa na normalização a longo prazo destas funções hipotalâmicas e conduz à remissão.(10)

Os efeitos não formadores de imagem da luz são mediados por um sistema fotorreceptor da retina.

A melanopsina, que se encontra nas células ganglionares fotossensíveis da retina, é maioritariamente responsável pela fototransdução.

A melanopsina é o pigmento fotossensível nas células ganglionares da retina com um pico de sensibilidade de aproximadamente 480nm (luz azul).

Vários estudos mostram que o sistema circadiano humano é particularmente sensível à luz com comprimentos de ondas curtos e mostraram que a supressão de melatonina é maior durante a exposição a um estímulo luminoso entre 460 e 480nm.

A exposição a 6,5h de luz monocromática de 460nm induziu um atraso de fase circadiano duas vezes maior do que a exposição a luz monocromática de 555nm com igual densidade de fótons.

Luzes LED (*Light Emitting Diode*) de menor intensidade e de comprimento de onda curto podem ser igualmente eficazes.

Fototerapia com intensidade de 250lux provou ser tão eficaz como com 10000lux quando administrada logo pela manhã. A luz azul (750lux) e a luz branca (10000lux) são igualmente eficazes no alívio dos sintomas da Perturbação Afetiva Sazonal.(39,18)

Luz Interior	400 Lux
Dia Enevoado	3000 Lux
Dia de Normal Luminosidade	10000 Lux
Dia de Sol	50000 Lux ou mais

Tabela 7 – Comparação da Intensidade da Luz medida em Lux.

Foram comparados os efeitos da luz vermelha (660nm), âmbar (595nm), verde (525nm) e azul (470nm) em relação à sua capacidade de alterar o ritmo de produção da melatonina salivar. A luz com menor comprimento de onda foi a mais eficaz em suprimir a concentração noturna de melatonina. O sistema circadiano humano é mais sensível à luz com comprimentos de onda mais curtos.

Para além disso, o batimento cardíaco, a termorregulação e o estado alerta do organismo respondem também à luz de comprimentos de onda mais curtos. O efeito dos tratamentos é melhor aferido se for feito uns dias após o último tratamento.(25)

8.7.2.2. Indicações

Os doentes devem estar acordados e com os olhos abertos durante o tratamento, mas não têm de olhar diretamente para a luz. A distância dos olhos do utilizador ao aparelho depende do aparelho.(26)

A luz deve ser fluorescente sem comprimentos de onda ultravioleta devido ao risco de cancro de pele.

As sessões são diárias, e, de acordo com as guidelines (ver tabela 8), devem ser de 10000 lux e devem durar 30 a 90 minutos (2horas se de 2500lux) e ocorrer no início da

manhã (porque o indivíduo deprimido típico tem um atraso na fase do sono e a luz administrada logo pela manhã regula o padrão circadiano de secreção de melatonina, evitando a insónia, que pode ocorrer quando a luz é usada à tarde).

Alguns pacientes, contudo, beneficiam das sessões ao final da tarde pois indivíduos com avanço da fase do sono podem tirar proveito do atraso da fase providenciado pela fototerapia à tarde.

Os parâmetros do tratamento são ajustados de acordo com a resposta individual de cada doente.

Parâmetro	Informação
Intensidade do aparelho de Fototerapia	Caixa de luz fluorescente com luz de intensidades entre os 5000 e os 1000 Lux (medidos ao nível dos olhos do paciente)
Distância à Fonte de Luz	60 a 80cm da fonte de luz; não é necessário olhar para a fonte de luz
Hora do dia do Tratamento	De manhã é mais eficiente; em alguns pacientes de tarde é mais eficiente
Dose	30 minutos 10000 Lux ou 2horas 2500 Lux
Efeito Terapêutico	3 a 7 dias
Manutenção do Efeito Terapêutico	O efeito desaparece pouco tempo após fim do tratamento
Em caso de Não Resposta	Aplicar dose dupla – de manhã e de tarde Considerar tratamento farmacológico

Tabela 8 – Guidelines da Fototerapia.

8.7.2.3. Duração do Tratamento

Não há consenso quanto à duração do tratamento para este ser eficaz: pode variar de três dias a oito semanas.

Fototerapia de curta duração (duas semanas) pode ser tão eficaz como a de longa duração (cinco semanas), o que pode levar a concluir que as expectativas perante a rapidez dos resultados podem desempenhar um papel importante nesses mesmos resultados terapêuticos.

As expectativas positivas conduzem a resultados positivos.

Contudo, indivíduos sujeitos a menor tempo de fototerapia têm recaídas mais rapidamente.(48)

Para evitar recaídas a fototerapia deve ser mantida até ao final do Inverno até à data de habitual remissão espontânea dos sintomas na Primavera e Verão.

8.7.2.4. Efeitos Colaterais

Cefaleias	Normalmente leves e passageiros e menos severos do que os associados aos medicamentos antidepressivos
Fotofobia/Visão Turva	
Fadiga Ocular	
Náuseas	
Irritabilidade	
Hiperatividade	
Insónias	
Risco aumentado de lesão macular relacionada com a idade	
Risco aumentado de formação de cataratas	As caixas de luz devem filtrar a radiação UV; os pacientes que utilizam luz natural podem apanhar sol cedo de manhã (menos UV) ou usar óculos se exposição durante o dia
Hipomania	Especialmente nos primeiros dias de tratamento
Ideação Suicida	
Irregularidades Menstruais	
Redução da sensibilidade a alimentos doces, consumidos durante os episódios de compulsão	
Não há associação da fototerapia com lesão da retina	
Os efeitos secundários devem passar após alguns dias, mas pode reduzir-se o tempo das sessões, aumentar o afastamento da luz, fazer intervalos durante sessões prolongadas e até mesmo alterar o horário dos tratamentos.	
Podem ocorrer outros efeitos colaterais desconhecidos à fototerapia em utilizadores abusivos e em pacientes com outras doenças associadas.	

Tabela 9 – Eventuais Efeitos Colaterais da Fototerapia.

8.7.2.5. Precauções

Deve fazer-se exame oftalmológico antes de começar os tratamentos e depois follow-ups em intervalos regulares nos casos de doentes com lesões da retina pré-existentes e doenças sistémicas que envolvam a retina.

Não deve associar-se a fototerapia à toma de medicamentos como o lítio, melatonina, antipsicóticos e certos antibióticos, já que são fotossensibilizantes.

Doentes com Porfíria, Degeneração Macular, Distrofia da Retina, Lúpus Eritematoso Sistémico, Dermatite Crónica Actínica ou Urticária ao Sol podem ter reações de fotossensibilidade à luz e só devem receber tratamentos de fototerapia quando monitorizados por um oftalmologista ou dermatologista.(3,8,18,49)

8.7.2.6. Fototerapia Transcraniana

A fototerapia transcraniana pode ter efeito antidepressivo e ansiolítico em pacientes que sofrem de Perturbação Afetiva Sazonal.(27)

A fototerapia transcraniana via canal auditivo modula as redes neuronais do cérebro humano, melhora a performance cognitiva nos indivíduos saudáveis e alivia os sintomas da Perturbação Afetiva Sazonal.

A estimulação pela fototerapia transcraniana a partir de um lado do crânio parece mudar a conectividade funcional do cérebro humano medida por eletroencefalografia e tomografia eletromagnética de baixa resolução.

As regiões do cérebro que recebem mais luz pelo canal auditivo são o cerebelo anterior, o lobo temporal inferior e a ponte no tronco cerebral. O diencéfalo posterior e o lobo occipital anterior também recebem fotões, especialmente de comprimentos de onda mais longos.

A hemoglobina e a melanina da pele são os principais absorventes de luz, enquanto que as estruturas ósseas e muitos tipos de células afastam a luz. A falta de melanócitos da pele e a quantidade escassa de hemoglobina no ouvido mantém a absorção da luz num valor mínimo até entrar no tecido cerebral.

Os efeitos da luz administrada via transcraniana não são mediados pelos olhos. Os efeitos secundários mais comuns são cefaleias, insónia, náuseas, tonturas, dor de ouvidos, sensação anormal na região maxilar, zumbidos, ritmo cardíaco irregular, astenia e irritabilidade.(27)

8.7.2.7. Fototerapia Intermitente

A fototerapia intermitente induz respostas mais eficazes do que a fototerapia constante. A eficácia da fototerapia é proporcional ao número de picos gerados nas células ganglionares fotossensíveis da retina e estes picos devem diminuir o tempo de cada sessão e a intensidade de luz necessária.(50)

8.7.2.8. Fototerapia vs Medicação Antidepressiva

Estudos realizados concluem que a fototerapia e os medicamentos antidepressivos são igualmente eficazes e bem tolerados, por isso, fatores como a preferência do doente pelo tipo de tratamento devem ser tidos em conta.(3)

A fototerapia é um tratamento mais dispendioso do que o tratamento com antidepressivos durante o primeiro ano, mas uma vez que o tratamento tem uma duração de vários meses e tem de ser feito anualmente, a Fototerapia torna-se menos dispendiosa.(51)

Estudos têm demonstrado que indivíduos tratados melhoram os sintomas e também a sua qualidade de vida. A Fototerapia e os Antidepressivos são recomendados como tratamento de primeira linha para a Perturbação Afetiva Sazonal em diversas guidelines, tais como: a *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*, a *American Psychiatric Association*, a *British Association of Psychopharmacology* e a *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*.(51)

8.7.2.9. Resultados

Apesar de a fototerapia ser eficaz, apenas 53-79% dos pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal apresentam critérios de remissão após fototerapia. Apenas 12-41% dos indivíduos com Perturbação Afetiva Sazonal continuam o tratamento no ano seguinte, mesmo após um Inverno anterior com tratamento bem-sucedido.(52)

A fototerapia necessita ser continuada com regularidade ao longo do tempo para

prevenir recaídas e recorrência.(37)

Desafios clínicos no tratamento incluem o facto de apenas 53% dos indivíduos responderem à fototerapia e 41% desses aderirem ao tratamento nos Invernos seguintes devido ao tratamento não ser totalmente eficaz ou ao facto de a remissão com o tratamento não ser idêntica à remissão espontânea do Verão.

8.7.3. Psicoterapia

A psicoterapia é um tratamento utilizado e pode ser uma opção com benefícios profiláticos para os anos subsequentes.

O tratamento com psicoterapia associado com fototerapia mostrou uma redução estatisticamente significativa das recorrências no Inverno seguinte quando comparado com o tratamento com fototerapia apenas.(4,8)

A fototerapia foca-se nas vulnerabilidades fisiológicas enquanto que a psicoterapia se centra nas vulnerabilidades psicológicas do doente. A psicoterapia dirigida para a Perturbação Afetiva Sazonal foca as vulnerabilidades psicológicas, envolvendo pensamentos maladaptativos e negativos, atitudes e comportamentos disfuncionais e reatividade emocional ao Inverno e estímulos pouco luminosos. O protocolo é de doze sessões.

Quando comparados os resultados da combinação do tratamento com fototerapia e psicoterapia com tratamento com apenas psicoterapia conclui-se que a psicoterapia isolada é mais eficaz.(53) Contudo, isoladamente são ambas igualmente eficazes e podem ser ambas consideradas com alternativas para tratamento.(54)

Um estudo mostrou que pacientes que haviam recuperado do episódio com

psicoterapia demonstravam risco reduzido de novo episódio depressivo comparativamente aos tratados com medicamentos.(37)

As indicações para um tratamento psicofarmacológico são a escolha do doente, a falta de adesão à fototerapia, a não resposta à fototerapia, efeitos adversos à fototerapia, existência de contra-indicações oftalmológicas, existência de depressão severa, perturbação bipolar (mania/hipomania) e risco de suicídio (neste caso considerar a hospitalização).(55)

A psicoterapia é um tratamento bem documentado é superior à fototerapia no que diz respeito aos resultados no segundo Inverno posterior ao episódio depressivo e é um método mais prático de tratar os sintomas a longo prazo da Perturbação Afetiva Sazonal ao contrário do reiniciar da fototerapia a cada ano. Mais de um quarto dos pacientes inicialmente tratados com psicoterapia e menos de metade dos doentes inicialmente tratados com fototerapia precisam de repensar a sua estratégia terapêutica passados dois anos.(56)

A intenção é dar ferramentas aos doentes para pensarem de modo diferente perante os obstáculos e as situações negativas. Quando os sintomas depressivos não são muito severos, os indivíduos são ajudados a melhorar a sua dieta, a aumentar o exercício físico, a gerir o stress e incentivados a passar mais tempo no exterior. Os profissionais de saúde têm um papel determinante no apoio a estes doentes.(4,8)

Os indivíduos com vulnerabilidade cognitiva para pensamentos negativos e atitudes disfuncionais beneficiam a longo prazo da psicoterapia.(36)

A psicoterapia para os pensamentos e atitudes sobre o sono pode ser benéfica. Os sintomas de insónia e a qualidade do sono podem melhorar com a terapia cognitiva comportamental, com educação sobre higiene do sono, bem como os sintomas depressivos do humor. Ainda está por esclarecer, contudo, a ajuda que a psicoterapia poderá dar a indivíduos

com queixas de hipersónia, que podem dormir mais tempo ou passar mais tempo na cama (mas não dormir maior número de horas).(41)

Atualmente não há prova que indique se a psicoterapia é ou não uma intervenção eficaz para a prevenção da Perturbação Afetiva Sazonal e melhoria dos resultados em adultos que sofrem desta patologia.

A psicoterapia tem como foco os fatores psicológicos que contribuem para a depressão e não as vulnerabilidades que conduzem à Perturbação Afetiva Sazonal. Pode prevenir a Perturbação Afetiva Sazonal ajudando os indivíduos a envolver-se em atividades cognitivas e comportamentais que podem ser sequelas inerentes do humor depressivo associado à Perturbação Afetiva Sazonal.

A psicoterapia está programada para se focar em comportamentos, formas de comunicação e de relacionamento interpessoal, pensamentos e mecanismos de coping que se relacionam com a Perturbação Afetiva Sazonal e podem contribuir para as recaídas anuais.

A psicoterapia pode ser individual ou de grupo e inclui reflexão, suporte terapêutico, mudança de pensamentos e comportamentos e psicoeducação.

As intervenções cognitivo-comportamentais centram-se nos pensamentos depressivos que são a base destas perturbações afetivas, incluindo atitudes disfuncionais e pensamentos negativos. Focam-se em atividades estruturadas. Muitas intervenções incorporam terapias cognitivo- comportamentais e estratégias de psicoeducação e resolução de problemas.

A terapia cognitiva baseada no *mindfulness* utiliza os métodos tradicionais da terapia cognitivo-comportamental combinados com *mindfulness* e meditação. Baseia-se na premissa de que os processos cognitivos automáticos negativos conduzem a depressão. O seu objetivo é interromper estes processos cognitivos automáticos ensinando o doente a focar-se menos nos

estímulos recebidos e a aceitá-los. Assim, os pacientes percebem os processos cognitivos e alteram a sua reação a eles com reflexão e consciência.

A terapia psicodinâmica ajuda as pessoas a ficar alerta e a perceber as suas ações. Ajuda os indivíduos a explorar como as suas emoções não conscientes e as suas motivações influenciam o seu comportamento. Os doentes aprendem a examinar os sentimentos sobre os quais estão alerta bem como aqueles sobre os quais não estão conscientes.

A terapia interpessoal é um tratamento para a depressão baseado na ideia que melhorando a comunicação e os relacionamentos a depressão também se trata. Ajuda os doentes a identificar como interagem com os outros e a mudar comportamentos interpessoais. Também foca em ajudar os indivíduos a identificar emoções dolorosas e o que as causa, ajudando a expressar melhor as emoções. Os doentes podem refletir sobre relações do seu passado que podem ter sido afetadas pelo seu humor e comportamento com o objetivo de ajudar a melhorar os relacionamentos atuais.

A psicoterapia positiva baseia-se na hipótese de que a depressão pode ser tratada pela redução dos seus sintomas negativos, mas também pela construção de emoções positivas, força de caráter e intenção. Pode assim contrariar os sintomas negativos e a recorrência.

A psicoterapia baseada na Teoria do Foco Regulador vê a depressão como uma patologia da motivação. Os indivíduos sofrem grande discrepância entre o seu 'eu' atual e o ideal. Incorpora técnicas de psicoterapia incluindo intervenções no comportamento, pensamentos e relações interpessoais. Modifica os objetivos e estratégias dos indivíduos. Foca-se na auto-avaliação e na promoção do comportamento com psico-educação, ajudando a aprender a conduzir as suas situações e analisar os seus pensamentos, alterando ou compensando e movendo-se em direção a uma visão do 'eu' num contexto mais alargado.(57)

8.7.4. Dieta

8.7.4.1. Vitamina D

A ingestão de 100000 U diárias de vitamina D pode melhorar os sintomas de depressão. Um efeito positivo no bem-estar e nos sintomas depressivos foi demonstrado quando administradas doses de ≥ 100 μg por dia durante um a três meses.(33)

Se tomada antes dos meses de Inverno pode ajudar a prevenir a Perturbação Afetiva Sazonal. Efeitos adversos e intoxicação são raros, mas podem ocorrer se tomadas doses superiores ao recomendado. No entanto, são ainda necessários mais estudos, já que há discrepâncias nos estudos explicadas pelas diferenças na população em estudo e na metodologia.

A vitamina D é considerada por alguns um neuroesteróide e sabe-se também que atravessa a barreira hemato-encefálica. Pode especular-se que a vitamina D apenas desempenha papel importante nas pessoas que já estão deprimidas e não nos indivíduos mentalmente sãos e também nos filhos de mães com baixos níveis de 25-hidroxivitamina D, já que têm mais risco de desenvolver esquizofrenia.(58)

Pode antecipar-se que a maioria dos indivíduos com Perturbação Afetiva Sazonal vai desenvolver deficiência em vitamina D e, portanto, beneficiará de suplementação.(33)

A suplementação com vitamina D é simples, de baixo custo e é também uma intervenção de baixo risco.(59)

8.7.4.2. Ácidos Gordos Ómega 3

A suplementação com ácidos gordos ómega 3 também mostrou melhorar os distúrbios do humor e é uma alternativa segura e adjuvante para tratamento da depressão.

A manutenção de altos níveis de proteínas com ingestão de nozes e queijos pobres em gorduras e também verduras e frutas também é uma medida dietética a considerar.

Apesar do *craving* por hidratos de carbono, é importante encorajar ao não consumo de hidratos de carbono refinados como açúcar e farinhas brancas (que conduzem a aumento da libertação da serotonina) pois levam a aumento de peso e são usados como medicamento/comida de conforto.(21)

8.7.5. Enzima Triptofano Hidroxilase

Como a deficiência de serotonina aumenta o risco de Perturbação Afetiva Sazonal e a enzima triptofano hidroxilase é a enzima chave de síntese de serotonina no cérebro, a enzima é considerada promissora no tratamento.

Um tratamento que aumente a expressão ou atividade da enzima pode produzir efeito antidepressivo.

Ainda não há nenhum fármaco que aumente a atividade da enzima triptofano hidroxilase. Contudo, no cérebro, a enzima não está saturada com triptofano e a atividade enzimática bem como a síntese de serotonina pode ser diminuída ou aumentada pela manipulação da disponibilidade de triptofano.

Uma dieta rica em triptofano pode ser útil. Contudo traz problemas técnicos que ainda

não estão resolvidos, sendo o principal disponibilizar ao cérebro o triptofano recebido da refeição.

O triptofano do plasma combina-se com outros aminoácidos (tirosina, leucina, isoleucina, fenilalanina e valina) usando o mesmo transportador e o efeito do triptofano plasmático no cérebro depende do *ratio* de triptofano plasmático em relação aos outros aminoácidos e não da concentração de triptofano *per se*.

A administração de triptofano é outra possibilidade para estimular a síntese e aumentar os níveis de serotonina no cérebro.

O efeito é semelhante ao da fototerapia em pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal, mas mais prolongado. Quando usados em combinação têm um efeito sinérgico com muitas vantagens.

O tratamento com triptofano prolonga o efeito da fototerapia e é eficaz em pacientes resistentes à fototerapia.

Parece ser mais natural e seguro quando comparado com medicação antidepressiva.

8.7.6. Conclusão

Em relação ao tratamento, o que se conclui é que o médico deve discutir com o paciente as vantagens e desvantagens da fototerapia ou outros tratamentos como medicamentos antidepressivos ou psicoterapia.

As preferências do doente também devem ser tidas em conta.(35)

9. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A Perturbação Afetiva Sazonal é uma doença multifatorial com um padrão sazonal, que ocorre tipicamente no Outono e no Inverno, com remissão completa na Primavera ou Verão, mas pode ocorrer noutras alturas do ano.

É um tipo de Depressão Major Recorrente com padrão sazonal (de acordo com o DSM-5). Também em Portugal, os episódios depressivos afetivos tendem a agrupar-se em determinados períodos do ano, sendo o mais extenso e importante no Inverno. Apesar de limitada no tempo, os pacientes podem sofrer repercussões significativas dos sintomas depressivos.

A falta de luz no meio ambiente é o fator precipitante mais importante para o desenvolvimento da Perturbação Afetiva Sazonal.

A reduzida luz solar durante os meses de Outono e Inverno podem causar Perturbação Afetiva Sazonal pois interfere com o ritmo circadiano e pode causar a descida dos níveis de serotonina, neurotransmissor e neuromodulador que afeta o humor e o bem-estar.

A melatonina tem também um papel fulcral no sistema circadiano. As pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal têm excesso de produção de melatonina. Nos dias de Inverno, mais escuros, a produção de melatonina aumenta e as pessoas com Perturbação Afetiva Sazonal sentem-se sonolentas e letárgicas. Apesar da melatonina ter um importante papel nestes sintomas, não pode por si só ser responsabilizada por este fenómeno.

A combinação da descida dos valores de serotonina e do aumento dos de melatonina tem impacto no ritmo circadiano. O nosso relógio biológico está sincronizado para se adaptar às mudanças diárias de luz e ao longo das estações do ano. As pessoas com Perturbação

Afetiva Sazonal têm dificuldade em ajustar-se a essas mudanças diárias.

Os principais sintomas são: humor depressivo, irritabilidade, ansiedade, sentimentos de culpa e auto-desvalorização, fadiga, anedonia, insónia ou hipersónia, mudanças no apetite (principalmente compulsão alimentar e *craving* por hidratos de carbono) e alterações no peso (normalmente aumento de peso), agitação ou inibição, desconcentração, ideias de morte ou de suicídio e diminuição da libido. Estes sintomas surgem no Outono/Inverno e desaparecem na Primavera.

O Tratamento pode incluir medicamentos antidepressivos, psicoterapia, fototerapia, dieta e exercício, usados isoladamente ou em combinação.

Os antidepressivos de segunda geração utilizados com maior eficácia comprovada são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina como a fluoxetina. O uso racional dos antidepressivos de segunda geração para a prevenção da Perturbação Afetiva Sazonal baseia-se na sua eficácia. Começar o tratamento com antidepressivos de segunda geração no início da estação, quando os doentes ainda estão bem, pode levar a reduzido distúrbio nos sistemas de tratamento serotoninérgico e catecolaminérgico.

A Bupropiona é eficaz na prevenção da recorrência de episódios depressivos em pacientes com Perturbação Afetiva Sazonal. Contudo, mesmo numa população de alto risco, 4 em 5 pacientes não beneficiarão do tratamento preventivo com Bupropiona e estarão em risco. É geralmente bem tolerada e os efeitos secundários mais comuns são agitação, obstipação, insónia, boca seca, cefaleias, náuseas e vômitos e tremor. Tem pouco efeito na função sexual

A Fototerapia é o tratamento mais bem estudado para a Perturbação Afetiva Sazonal. É geralmente bem tolerada, provoca poucos efeitos colaterais e tem resultados eficazes uma a duas semanas após o início do tratamento. Pode ser usada durante a gravidez e amamentação.

Estudos realizados concluem que a fototerapia e os medicamentos antidepressivos são igualmente eficazes e bem tolerados, por isso, fatores como a preferência do doente pelo tipo de tratamento devem ser tidos em conta.

A psicoterapia é um tratamento utilizado e pode ser uma opção com benefícios profiláticos para os anos subsequentes.

O tratamento com psicoterapia associado com fototerapia mostrou uma redução estatisticamente significativa das recorrências no Inverno seguinte quando comparado com o tratamento com fototerapia apenas. Quando comparados os resultados da combinação do tratamento com fototerapia e psicoterapia com tratamento com apenas psicoterapia conclui-se que a psicoterapia isolada é mais eficaz.

Em relação ao tratamento, o que se conclui é que o médico deve discutir com o paciente as vantagens e desvantagens da fototerapia ou outros tratamentos como medicamentos antidepressivos ou psicoterapia.

As preferências do doente também devem ser tidas em conta

10. AGRADECIMENTOS

Foram diversas as pessoas que contribuíram, a título pessoal e científico, para a realização deste projeto.

Quero agradecer às funcionárias do Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e do Serviço de Informação e Referência da Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra pela ajuda prestada.

Destaco naturalmente o meu orientador, o Professor Doutor Carlos Braz Saraiva, pela disponibilidade que sempre demonstrou ao acompanhar e apoiar este trabalho contribuindo com o seu enorme conhecimento, que foi fundamental para o meu percurso. Incentivou-me sempre e deu sugestões valiosas em relação a este artigo.

O meu agradecimento vai também para para a minha família, que sempre me apoia e dá amor incondicional.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rohan KJ, Nillni YI, Mahon JN, Roecklein K, Sitnikov L, Haaga DF. Cognitive Vulnerability in Moderate, Mild, and Low Seasonality. *Journal of Nervous and Mental Disorders*. 2011;199(12):961–70.
2. Rumble ME, White KH, Benca RM. Sleep Disturbances in Mood Disorders. *Psychiatric Clinics of North America*. Elsevier Inc; 2015;38(4):743–59.
3. Kurlansik SL, Ibay AD. Seasonal affective disorder. *American Family Physician*. 2012;86(11):1037–41.
4. Osborn J, Raetz J, Kost A. Seasonal affective disorder, grief reaction and adjustment disorder. *Medical Clinics of North America*. Elsevier Inc; 2014;98(5):1065–77.
5. Pio-Abreu J, Cristina Pires I. Incidência Sazonal das Psicoses Afectivas Bipolares. *Psiquiatria Clínica*. 1985;181–8.
6. Kupfer DJ, Regier DA, Narrow WE, Schultz SK. Manual Diagnóstico DSM-5. 2014. 423-453 p.
7. Pio-Abreu J. Is depression curable? *Medicographia*. 2014;36(4):496.
8. Melrose S. Seasonal Affective Disorder: An Overview of Assessment and Treatment Approaches. *Depression Research and Treatment*. Hindawi Publishing Corporation; 2015;1–6.
9. Oren DA, Koziorowski M, Desan PH. SAD and the Not-So-Single Photoreceptors. *Am J Psychiatry*. 2013;(December):1403–12.

10. Vandewalle G, Hébert M, Beaulieu C, Richard L, Daneault V, Garon M-L, et al. Abnormal Hypothalamic Response to Light in Seasonal Affective Disorder. *Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2011;70(10):954–61.
11. Danilenko K V, Levitan RD. Seasonal affective disorder. 2012;106:279–89.
12. Aubrecht TG, Weil ZM, Nelson RJ. Melatonin treatment during early life interacts with restraint to alter neuronal morphology and provoke depressive-like responses. *Behavior Brain Research*. 2014;263:90–7.
13. Tonetti L, Fabbri M, Martoni M, Natale V. Season of birth and mood seasonality in late childhood and adolescence. *Psychiatry Res*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;195(1-2):66–8.
14. Praschak-Rieder N, Willeit M. Imaging of Seasonal Affective Disorder and Seasonality Effects on Serotonin and Dopamine Function in the Human Brain. *Current Topics in Behavior Neurosciences*. 2012;(11):149–67.
15. Gupta A, Sharma PK, Garg VK, Singh AK, Mondal SC. Role of serotonin in seasonal affective disorder. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(1):49–55.
16. Kulikov A V., Popova NK. Tryptophan hydroxylase 2 in seasonal affective disorder: Underestimated perspectives? *Review Neuroscience*. 2015;26(6):679–90.
17. Boyce P, Hopwood M. Manipulating melatonin in managing mood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;128(S444):16–23.
18. 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*. 2011;64(3):152–62.

19. Quera Salva M, HARTLEY S. Mood Disorders, Circadian Rhythms, Melatonin and Melatonin Agonists. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2012.
20. Srinivasan V, Zakaria R, Othman Z, Lauterbach EC, Acuña-Castroviejo D. Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012;24(3):290–308.
21. Zauderer C, Ganzer CA. Seasonal affective disorder: an overview. *Mental Health Practice*. 2015;18(9):21–4.
22. 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*. 2011;64(3):152–62.
23. Roecklein K., Wong P, Ernecoff N., Donofry S., Kamarck M., Wood-Vasey W. M. FP. The post illumination pupil response is reduced in seasonal affective disorder. *NIH Public Access*. 2013;18(9):1199–216.
24. Roecklein, KA, Wong, PM, Miller, MA, Donofry, SD, Kamarck M, Brainard G. Melanopsin, Photosensitive Ganglion Cells and Seasonal Affective Disorder. *NIH Public Access*. 2014;37(3):229–39.
25. Gordijn MCM, 't Mannetje D, Meesters Y. The effects of blue-enriched light treatment compared to standard light treatment in seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2012;136(1-2):72–80.
26. Schwartz RS, Olds J. *The Psychiatry of Light*. *Harvard Review of Psychiatry*. 2015;23(3):188–94.
27. Jurvelin H, Takala T, Nissilä J, Timonen M, Rürger M, Jokelainen J, et al. Transcranial

- bright light treatment via the ear canals in seasonal affective disorder: a randomized, double-blind dose-response study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:288.
28. Law R, Hucklebridge F, Thorn L, Evans P, Clow A. State variation in the cortisol awakening response to Stress. 2013;16(5):483–92.
 29. Thorn L, Evans P, Cannon A, Hucklebridge F, Evans P, Clow A. Seasonal differences in the diurnal pattern of cortisol secretion in healthy participants and those with self-assessed seasonal affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(6):816–23.
 30. Gameiro S, Carona C, Pereira M, Canavarro MC, Rijo D, Quartilho MJ, et al. Sintomatologia Depressiva e Qualidade de Vida na População Geral. *Psicologia, Saúde e Doenças*. 2008;9(1):103–12.
 31. Massey SH, Backes KA, Schuette SA. Plasma Oxytocin Concentration and Depressive Symptoms: a Review of Current Evidence and Directions for Future Research. *Depress Anxiety*. 2016;7.
 32. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2013;202(2):100–7.
 33. Nielsen C, Frandsen T, Hansen JP, Pareek M. Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23:S410–1.
 34. Stewart AE, Roecklein KA, Tanner S, Kimlin MG. Possible contributions of skin pigmentation and vitamin D in a polyfactorial model of seasonal affective disorder. *Med Hypotheses*. Elsevier Ltd; 2014;83(5):517–25.

35. Nussbaumer B, Forneris C, Morgan L, Sonis J, Gaynes B, Greenblatt A, et al. Light therapy for preventing seasonal affective disorder (Review). *Cochrane database Systematic Review*. 2015;(11).
36. Sitnikov L, Rohan KJ, Evans M, Mahon JN, Nillni YI. Cognitive predictors and moderators of winter depression treatment outcomes in cognitive-behavioral therapy vs. light therapy. *Behavior Research and Therapy*. Elsevier Ltd; 2013;51(12):872–81.
37. 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*. Trials; 2013;14(1):82.
38. Tefft N. *Mental Health and Employment: The SAD Story*. NIH Public Access. 2013;10(3):242–55.
39. Hsu ZY, Moskowitz DS, Young SN. The influence of light administration on interpersonal behavior and affect in people with mild to moderate seasonality. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2014;48:92–101.
40. Davis C. A narrative review of binge eating and addictive behaviors: shared associations with seasonality and personality factors. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4.
41. Roecklein KA, Carney CE, Wong PM, Steiner JL, Hasler BP, Franzen PL. The role of beliefs and attitudes about sleep in seasonal and nonseasonal mood disorder, and nondepressed controls. *Journal of Affective Disorders*. 2013;150(2):466–73.
42. Thaler K, Chapman A, Delivuk M, Gaynes B, Kaminski A, Gartlehner G. Second generation antidepressants for seasonal affective disorder (Review). *Cochrane Library*.

- 2010;(12).
43. Shannon D. Donofry, Kathryn A. Roecklein, Kelly J. Rohan, Jennifer E. Wildes MLK. Prevalence and correlates of binge eating in seasonal affective disorder. 2013;18(9):1199–216.
 44. Niemegeers P, Dumont GJH, Patteet L, Neels H, Sabbe BGC. Bupropion for the treatment of seasonal affective disorder. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2013;9(9):1229–40.
 45. Gartlehner G, Nussbaumer B, Gaynes BN, Forneris CA, Morgan LC, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Second-generation antidepressants for preventing seasonal affective disorder in adults (Review). *Cochrane database Systematic Review*. 2015;
 46. Kaminski-Hartenthaler A, Nussbaumer B, Forneris CA, Morgan LC, Gaynes BN, Sonis JH, et al. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder (Review). *Cochrane database Systematic Review*. 2015;11(11).
 47. Arshad Hussain, Majid Shafi Shah, Fazl E Roub, Mansoor Ahmad Dar, Zaid Ahmad Wani, Mohod Muzzafar Jan RAW and TAB. Seasonal Affective Disorder (SAD): Role of Lamotrigine Augmentation to Anti-Depressant Medication in Winter Depression. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2014;36(2):119–24.
 48. Knapen SE, van de Werken M, Gordijn MCM, Meesters Y. The duration of light treatment and therapy outcome in seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2014;166:343–6.
 49. Siporin S. Lighting the Darkness of Addiction. *Journal of Addictions Nursing*. 2014;25(4):197–203.

50. Vartanian G V., Zhao X, Wong KY. Using Flickering Light to Enhance Nonimage-Forming Visual Stimulation in Humans. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015;56(8).
51. Cheung A, Dewa C, Michalak EE, Browne G, Levitt A, Levitan RD, et al. Direct health care costs of treating seasonal affective disorder: A comparison of light therapy and fluoxetine. *Depression Research and Treatment*. 2012;2012.
52. Roecklein KA, Schumacher JA, Miller MA, Ernecoff NC. Cognitive and Behavioral Predictors of Light Therapy Use. *PLoS One*. 2012;7(6).
53. Maggie Evans, Kelly J. Rohan, Lilya Sitnikov, Jennifer N. Mahon, Yael I. Nillni KTL and PMV. Cognitive Change across Cognitive-Behavioral and Light Therapy Treatments for Seasonal Affective Disorder: What Accounts for Clinical Status the next Winter? *NIH Public Access*. 2014;37(6):1–21.
54. Rohan KJ, Mahon JN, Evans M, Ho S-Y, Meyerhoff J, Postolache TT, et al. Randomized Trial of Cognitive-Behavioral Therapy Versus Light Therapy for Seasonal Affective Disorder: Acute Outcomes. *American Journal of Psychiatry*. 2015; (September):appi.ajp.2015.14101293.
55. Winkler D, Pjrek E, Iwaki R, Kasper S. Treatment of seasonal affective disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006;6(7):1039–48.
56. Rohan KJ, Meyerhoff J, Ho S-Y, Evans M, Postolache TT, Vacek PM. Outcomes One and Two Winters Following Cognitive-Behavioral Therapy or Light Therapy for Seasonal Affective Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2015;
57. Forneris CA, Nussbaumer B, Kaminski-Hartenthaler A, Morgan LC, Gaynes BN, Sonis

- JH, et al. Psychological therapies for preventing seasonal affective disorder (Review).
Cochrane database Systematic Review. 2015;11(11).
58. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*. 2012;201(5):360–8.
59. Kerr DCR, Zava DT, Piper WT, Saturn SR, Frei B, Gombart AF. Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women. *Psychiatry Research*. Elsevier; 2015;227(1):46–51.