

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e
Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 34

Edição XXX

CRONOBIOLOGIA DOS TRANSTORNOS DE HUMOR: BASES NEUROFISIOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

CAROLINA BRASIL KOLOGESKI¹
EDUARDO MELO BRITO¹
ISADORA ZORTÉA¹
LÍVIA DIEBOLD REGENIN¹
LUÍSA VELHO NORONHA¹
MANUELA MENDEL RAMBO¹

¹Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Palavras-chave: Cronobiologia; Ritmos Circadianos; Transtornos de Humor.

DOI:

10.59290/4109215410

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A cronobiologia é a área da ciência responsável pelo estudo dos ritmos biológicos e de sua influência sobre o funcionamento do organismo. Entre esses ritmos, destacam-se os ritmos circadianos, caracterizados por oscilações fisiológicas, hormonais, metabólicas e comportamentais que ocorrem em ciclos aproximados de 24 horas e são fundamentais para a manutenção da homeostase e regulados principalmente pelo núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo anterior, considerado o principal marcapasso biológico do organismo. O NSQ recebe informações luminosas da retina através do trato retino-hipotalâmico, permitindo a sincronização do relógio biológico interno com o ciclo claro-escuro ambiental. Portanto, a luz atua como principal sincronizador dos ritmos circadianos, sendo essencial para a regulação temporal adequada das funções biológicas do organismo (VADNIE; MCCLUNG, 2017).

Nesse contexto, a regulação molecular dos ritmos circadianos ocorre por meio de um complexo sistema de retroalimentação gênica envolvendo os chamados genes-relógio, entre eles CLOCK, BMAL1, PER e CRY, que controlam a expressão de proteínas responsáveis pela oscilação circadiana celular e pela sincronização de múltiplos sistemas fisiológicos. Além do relógio central hipotalâmico, diversos tecidos periféricos também possuem relógios biológicos próprios, responsáveis pela regulação temporal de funções metabólicas, imunológicas, cardiovasculares e neuroendócrinas. Dessa forma, a cronobiologia exerce influência ampla sobre o organismo, incluindo mecanismos diretamente relacionados ao humor, cognição e comportamento emocional.

Nas últimas décadas, evidências científicas vêm demonstrando forte associação entre alterações circadianas e transtornos psiquiátricos,

especialmente os transtornos de humor, como transtorno depressivo maior, transtorno bipolar e transtorno afetivo sazonal. Distúrbios do sono, irregularidade dos horários de vigília, exposição inadequada à luz, trabalho noturno, *jet lag* social e dessincronização entre o relógio biológico e as demandas sociais estão entre os principais fatores relacionados à desorganização circadiana observada nesses transtornos. Além disso, alterações na expressão de genes-relógio e na secreção de hormônios circadianos, como melatonina e cortisol, têm sido associadas à fisiopatologia dos episódios depressivos e maníacos (DOLLISH *et al.*, 2024; VADNIE; MCCLUNG, 2017).

Além da relevância diagnóstica, a cronobiologia também possui importantes implicações terapêuticas. Intervenções voltadas à reorganização circadiana, como fototerapia, melatonina, cronoterapia, terapia cognitivo-comportamental para insônia e fármacos moduladores do relógio biológico, como lítio e agomelatina, vêm demonstrando eficácia na melhora de sintomas depressivos e na estabilização do humor. Dessa forma, a compreensão dos mecanismos neurofisiológicos circadianos amplia a visão tradicional dos transtornos de humor, permitindo entendê-los não apenas como alterações emocionais isoladas, mas como condições profundamente relacionadas à organização temporal do organismo (YEOM *et al.*, 2024).

Assim, compreender a cronobiologia dos transtornos de humor torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas, individualizadas e eficazes, consolidando a integração entre neurociência, psiquiatria e medicina do sono.

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo investigar a relação entre os ritmos circadianos e os transtornos de humor, abordando os principais mecanismos neurofisiológicos, genéticos e hormonais envolvidos. Buscou-se, ainda, analisar suas repercussões clínicas e terá-

pêuticas, contemplando o papel dos biomarcadores circadianos e a eficácia das intervenções cronobiológicas no manejo desses transtornos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre abril e junho de 2026, com o objetivo de analisar as bases neurofisiológicas da relação entre os ritmos circadianos e os transtornos de humor, bem como suas implicações clínicas, diagnósticas e terapêuticas. A busca da literatura primária foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando-se os descritores "*circadian rhythms*", "*mood disorders*", "*sleep-wake cycle*", "*bipolar disorder*", "*major depressive disorder*" e "*chronobiology*", empregados isoladamente e em combinação. Os recursos UpToDate e OpenEvidence foram utilizados de forma complementar, como apoio à contextualização clínica e à checagem de evidências.

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos de revisão, estudos observacionais e prospectivos e pesquisas envolvendo actigrafia, dispositivos vestíveis (*wearables*) e biomarcadores circadianos; publicações nos idiomas português e inglês; e estudos disponibilizados na íntegra que abordassem diretamente a temática proposta, com prioridade às publicações mais recentes e de maior relevância clínica. Foram excluídos os artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente o objeto de estudo ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão (LIM *et al.*, 2024).

Após a aplicação dos critérios de seleção, os estudos foram submetidos à leitura integral para coleta de dados. As informações obtidas foram organizadas de forma descritiva, em categorias temáticas, abordando: os mecanismos neurofisiológicos dos ritmos circadianos e o papel dos genes-relógio; as alterações hormonais e infla-

matórias associadas aos transtornos de humor; e as implicações diagnósticas e terapêuticas da cronobiologia aplicada à psiquiatria.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados demonstram que as alterações dos ritmos circadianos constituem um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia dos transtornos de humor. Embora historicamente as alterações de sono tenham sido consideradas manifestações secundárias de doenças psiquiátricas, evidências recentes sugerem que a dessincronização circadiana participa ativamente do desenvolvimento, manutenção e recorrência de episódios de humor. Essa hipótese é sustentada por estudos clínicos, genéticos, experimentais e por investigações baseadas em biomarcadores circadianos objetivos, como actigrafia e dispositivos vestíveis (GRIERSON *et al.*, 2016; DOLLISH *et al.*, 2024).

A perda da sincronização entre o relógio biológico interno e os sincronizadores ambientais (especialmente o ciclo claro-escuro) desencadeia diversas alterações em nosso organismo, visto que a desorganização circadiana repercute sobre a secreção hormonal, a atividade imunológica, o metabolismo energético e a neurotransmissão, estabelecendo um ambiente biológico favorável ao surgimento de sintomas afetivos. Assim, a cronobiologia se mostrar não apenas como um mecanismo regulador do sono, mas também como um sistema integrador que modula diferentes processos neurofisiológicos envolvidos na regulação do humor.

Outro aspecto amplamente evidenciado foi a influência dos fatores ambientais sobre a estabilidade circadiana. A exposição inadequada à luz, as viagens entre fusos horários, o uso excessivo de aparelhos eletrônicos durante a noite e a irregularidade dos horários de sono promovem um desalinhamento entre o relógio

biológico interno e os horários impostos pela rotina social, como trabalho, escola e outras atividades cotidianas; esse fenômeno é conhecido como *jet lag* social.

No transtorno depressivo maior, a desorganização circadiana está associada a múltiplos sistemas fisiológicos. Alterações do padrão sono-vigília, variações diurnas do humor, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, modificações na secreção de cortisol e aumento de citocinas pró-inflamatórias constituem alguns dos principais achados descritos. Além disso, alterações nos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico parecem estar parcialmente relacionadas à perda de sincronização circadiana. Em conjunto, esses resultados sugerem que a depressão deve ser entendida como uma condição multifatorial na qual alterações temporais do organismo participam da manutenção do estado inflamatório, neuroendócrino e emocional.

No transtorno de humor bipolar, a relação com os ritmos circadianos se mostrou ainda mais robusta. Os episódios maníacos caracterizam-se por importante redução da necessidade do sono e por hiperatividade, enquanto os episódios depressivos apresentam atraso de fase, fadiga e hipersonia. Os estudos revisados demonstram que alterações dos sincronizadores sociais, descritas pela *Social Zeitgeber Theory*, podem precipitar episódios de humor em indivíduos vulneráveis. Além disso, modelos experimentais envolvendo mutações no gene *CLOCK* reproduzem comportamentos semelhantes à mania, reforçando a participação direta do relógio molecular na fisiopatologia da doença. A observação de que o lítio atua diretamente sobre mecanismos circadianos, aumentando a estabilidade dos ritmos biológicos, amplia a compreensão de que parte da sua eficácia clínica decorre não apenas da modulação da neurotransmissão, mas também da

restauração da organização temporal do organismo.

O transtorno afetivo sazonal representa um dos exemplos mais evidentes da influência da cronobiologia sobre o humor. A redução do fotoperíodo durante os meses de outono e inverno associa-se a alterações na secreção de melatonina, na neurotransmissão dopaminérgica e na expressão de genes circadianos, favorecendo o aparecimento de sintomas característicos, como o excesso de sono, hiperfagia, fadiga e humor deprimido. Esses achados reforçam a importância da luz como principal sincronizador ambiental dos ritmos circadianos e fornecem base fisiopatológica para a utilização da fototerapia como estratégia terapêutica eficaz nesses pacientes.

Outro avanço importante observado na literatura refere-se à incorporação de biomarcadores objetivos para avaliação da ritmicidade circadiana. Estudos utilizando actigrafia demonstraram que parâmetros como amplitude, acrofase e índice de ritmicidade circadiana conseguem quantificar objetivamente a organização temporal dos indivíduos. Apesar de muitas evidências consistentes, persistem limitações metodológicas e incertezas sobre causalidade, reforçando a necessidade de estudos longitudinais com biomarcadores objetivos, dados genéticos e monitoramento digital para avançar rumo a uma psiquiatria mais personalizada.

CONCLUSÃO

Em conclusão, é evidente que os ritmos circadianos desempenham um papel fundamental na manutenção de transtornos de humor. Um ciclo sono/vigília instável ou uma alteração no ciclo claro/escuro podem ocasionar diversos episódios psiquiátricos, sugerindo que pessoas com esses transtornos podem ter um relógio biológico incapaz de se adaptar adequadamente às mudanças. Realinhar o ritmo circadiano é

essencial para melhorar a qualidade geral do sono, o funcionamento diário do indivíduo e, por consequência, a sua saúde mental (YEOM *et al.*, 2024). Assim, a inclusão de um acompanhamento psicoterapêutico que perceba essa influência da cronobiologia nos transtornos de humor é crucial, para que haja um tratamento que, ainda que considere dificuldades de

habituação de ritmo circadiano impostas pela rotina social, seja efetivo para o paciente. Neste sentido, uma ampliação da visão acerca das origens e da possível intensificação dos sintomas do transtorno de humor no paciente é necessária para determinar um plano de tratamento personalizado, adaptado às circunstâncias específicas daquele indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DOLLISH, H. K.; TSYGLAKOVA, M.; MCCLUNG, C. A. Circadian rhythms and mood disorders: time to see the light. *Neuron*, v. 112, p. 25, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.01.001> (doi.org in Bing).

GRIERSON, A. B. *et al.* Circadian rhythmicity in emerging mood disorders: state or trait marker? *International Journal of Bipolar Disorders*, v. 4, p. 3, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0050-5> (doi.org in Bing).

LIM, D. *et al.* Accurately predicting mood episodes in mood disorder patients using wearable sleep and circadian rhythm features. *npj Digital Medicine*, v. 7, p. 324, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41746-024-00987-2> (doi.org in Bing).

VADNIE, C. A.; MCCLUNG, C. A. Circadian rhythm disturbances in mood disorders: insights into the role of the suprachiasmatic nucleus. *Neural Plasticity*, v. 2017, Article ID 1504507, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/1504507> (doi.org in Bing).

YEOM, J. W.; PARK, S.; LEE, H. J. Managing circadian rhythms: a key to enhancing mental health in college students. *Psychiatry Investigation*, v. 21, p. 1309, 2024. DOI: <https://doi.org/10.30773/pi.2024.0123> (doi.org in Bing).