

As Alterações do Sono na Perturbação Bipolar

Sleep Disturbances in Bipolar Disorder

Cátia Alves Moreira*[✉], Pedro Afonso**

RESUMO

Introdução: A doença bipolar é caracterizada por episódios de mania, hipomania e depressão. Esta doença psiquiátrica está associada a perturbações do sono, bem como a uma interrupção do ciclo sono-vigília. Estas alterações têm um impacto significativo na qualidade de vida e no prognóstico da doença.

Objetivos: Rever as principais alterações do padrão do sono observadas na perturbação bipolar, os seus mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o seu impacto clínico.

Métodos: Realizou-se uma revisão não sistemática da literatura em inglês, através da pesquisa na PubMed, com as palavras-chave “sleep disturbance”, “bipolar disorder”, “polysomnography”.

Resultados e Conclusões: As queixas de alterações do padrão de sono podem ocorrer em qualquer fase da doença e incluem frequentes despertares noturnos, má qualidade do sono, redução do tempo total de sono, diminuição da latência do sono REM e aumento da densidade do mesmo. A correção das alterações do sono observadas na perturbação bipolar deve ser considerada uma prioridade terapêutica,

pois previne a recorrência dos sintomas da doença e facilita uma integração sócio profissional proporcionando um maior sucesso na reabilitação e qualidade de vida destes doentes.

Palavras-Chave: Perturbação Bipolar; Perturbações do Sono; Polissonografia; Sono.

ABSTRACT

Background: Bipolar disorder, characterized by episodes of mania, hypomania and depression is associated with sleep disturbances and circadian rhythm disruption. These changes have significant impact on quality of life and in the disease prognosis.

Aims: Review of the main sleep disturbances observed in the bipolar disorder, their clinical impact and the hypothetical pathophysiological mechanisms involved.

Methods: We conducted a non-systematic review of the literature in English through research in PubMed with the keywords “sleep disturbance”, “bipolar disorder”, “polysomnography”.

Results and Conclusions: Complaints about sleep pattern changes may occur during any phase of the disease. These in-

* Serviço de Psiquiatria do Hospital Psiquiátrico de Lisboa Central. ✉ catia.a.a.moreira@gmail.com.

** Professor Auxiliar de Psiquiatria na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Recebido / Received: 23.10.2014 - Aceite / Accepted: 26.04.2015.

clude frequent night-time awakenings, poor sleep quality, reduction of the total sleeping time and decreased latency and increased density of REM sleep. The treatment of the sleep disturbances observed in bipolar disorder should be considered a priority, since it prevents symptoms recurrence and facilitate the socio-professional integration, thus providing greater success in patient's rehabilitation and quality of life.

Key-Words: *Sleep Disturbance; Bipolar Disorder; Polysomnography; Sleep.*

INTRODUÇÃO

As alterações do sono na perturbação bipolar revestem-se de grande importância clínica. Já no início do século XX, o psiquiatra alemão Emil Kraepelin reconheceu este aspeto ao referir: “No sono da mania está um dos maiores estados de excitabilidade... às vezes, há falta de sono, mesmo quase completa, no máximo, interrompido por algumas horas e, por sua vez, nos estados de depressão, apesar da grande necessidade de sono os pacientes ficam por horas, sem dormir em cama...”¹.

Atualmente, as alterações do sono são reconhecidas como um dos sintomas nucleares da perturbação bipolar, podendo surgir na fase aguda da doença (sendo, por isso, parte integrante dos atuais critérios de diagnóstico de mania segundo o DSM-5) e persistir, em muitos casos, na fase crónica. As perturbações do sono ocorrem em cerca de 70% dos doentes eutímicos, dos quais 55% preenchem os critérios para insónia^{2,3}.

Na prática clínica, verifica-se que, na perturbação bipolar, as alterações do sono são

queixas bastante frequentes, afetando significativamente a qualidade de vida do doente, levando a um maior número de recaídas e a um pior prognóstico da doença⁴⁻⁸. Os efeitos nefastos de um sono perturbado no humor, na motivação e no funcionamento cognitivo neste grupo de doentes são significativos⁹. De resto, a dificuldade em iniciar, manter, ou alcançar um sono reparador encontra-se relacionada com a gravidade da psicopatologia, e tem sido referenciada como o sintoma prodromático mais comum da agudização da doença¹⁰. De um modo geral, as principais queixas dos doentes bipolares incluem frequentes despertares noturnos, má qualidade do sono, redução do tempo total de sono (TTS) e maior número de pesadelos^{6,9}. Por outro lado, na fase depressiva, os doentes apresentam, frequentemente, insónia/hipersónia com dificuldade em despertar e com sonolência diurna excessiva^{6,9}. Quando comparados com a população em geral, os doentes apresentam, também, uma maior prevalência de sintomatologia ansiosa, o que acarreta uma maior tendência para a perceção errónea da qualidade do seu sono². Estes sintomas comprometem o processo reabilitativo, uma vez que dificultam o cumprimento dos horários laborais e o ajuste às atividades sociais.

A correção das alterações do sono observadas na perturbação bipolar deve ser considerada uma prioridade terapêutica, dado que, para além de prevenir a recorrência dos sintomas da doença, um ajuste do ritmo sono-vigília poderá facilitar uma integração sócio-profissional e, consequentemente, proporcionar um maior sucesso na reabilitação e qualidade de vida destes doentes.

OBJETIVOS

Os autores do presente trabalho pretendem rever as principais alterações do sono observadas na perturbação bipolar, os seus mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o seu impacto clínico.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão não sistemática da literatura em inglês, através da pesquisa na PubMed (<http://www.pubmed.com>), com as palavras-chave “*sleep disturbance*”, “*bipolar disorder*”, “*polysomnography*”, no período compreendido entre 1965 e 2014. Os estudos revistos foram selecionados de acordo com a sua relevância para o tema. Foram também incluídos alguns artigos a partir das referências da bibliografia previamente selecionada.

RESULTADOS

Queixas Subjetivas de Alterações do Sono na Perturbação Bipolar

As perturbações do sono e a perturbação bipolar apresentam uma relação bidirecional¹¹⁻¹³. Se, por um lado, as perturbações do sono nos doentes com perturbação bipolar estão, frequentemente, associadas à recorrência de sintomas maníacos ou depressivos, por outro, os estudos sugerem que a alteração do sono pode ser um marcador precoce de vulnerabilidade para a perturbação bipolar¹²⁻¹⁷. A investigação sobre a fenomenologia do início precoce da perturbação bipolar em crianças revelou que a perturbação do sono foi a queixa mais frequentemente relatada pelos pais, bem como um dos primeiros sintomas observados pelos mesmos, mesmo antes do início da doença¹⁶⁻¹⁸.

Na perturbação bipolar, o sono encontra-se relacionado com a fase da doença. Assim, na fase maníaca o sono encontra-se alterado (ver tabela 1), observando-se uma diminuição do TTS. Cerca de 69-99% dos doentes nesta fase de doença refere uma diminuição da necessidade de dormir com conseqüente diminuição do TTS¹⁹⁻²². Esta diminuição da necessidade de sono é, no entanto, diferente dos sintomas de insónia. Neste caso, o doente apresenta uma diminuição significativa do TTS sem referir queixas de insónia ou qualquer prejuízo na sua função ou qualidade de vida^{23,24}.

As alterações do padrão de sono são frequentes durante um episódio depressivo, sendo que 58-60% dos doentes refere queixas de dificuldade em adormecer, 27-75% apresenta despertares matinais e 23-78% apresenta queixas de hipersónia^{9,25}. A hipersónia associada ao episódio depressivo da perturbação bipolar deve ser distinguida de outras condições médicas, uma vez que, neste caso, está relacionada com a falta de interesse, a diminuição de energia, a anedonia e a diminuição da atividade psicomotora inerentes ao estado depressivo. Estes doentes, frequentemente, permanecem um maior número de horas na cama, observando-se ainda várias sestas diurnas^{9,26-28}.

Hipóteses Fisiopatológicas das Alterações do Sono na Perturbação Bipolar

Embora existam muitas hipóteses sobre a patogénese dos transtornos do humor, devem ser considerados três principais fatores de vulnerabilidade: a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, a desregulação monoaminérgica e a desregulação do ritmo circadiano²⁹.

Hiperatividade do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (HSS)

O *stress* está presente ao longo da nossa vida, embora exista uma vulnerabilidade individual para o mesmo. Numa perspetiva biológica, o *stress* é útil, pois envolve a ativação dos sistemas neurobiológicos e esta resposta é essencial para a manutenção da homeostase, durante um desafio ou uma ameaça^{29,30}. Porém, apesar de ser necessário para a sobrevivência, o *stress* pode aumentar o risco de problemas de saúde física e mental, em particular, quando experienciado durante os períodos de rápido desenvolvimento cerebral^{29,31-34}.

Nas perturbações afetivas, a desregulação do HSS é um fenómeno frequentemente observado. Alterações subtis no funcionamento do recetor de glucocorticóide (RG), causadas pelos polimorfismos do gene GR (NR3C1), bem como as variantes genéticas dos recetores mineralocorticóides (RM) podem estar na base da alteração do eixo HSS. Estes achados encontram-se ligados à libertação alterada de ACTH, assim como à alteração da atividade do cortisol, frequentes nas perturbações afetivas, em especial, na perturbação bipolar^{29,34-37}. De facto, os doentes bipolares na fase depressiva apresentam desregulação do eixo HSS, caracterizada pela libertação excessiva da ACTH e do cortisol. Por outro lado, apesar de esta relação não ser observada no episódio maníaco, o eixo HSS tem sido estreitamente associado à elevação do humor. Isto, porque o uso de glucocorticóides está associado a precipitação de sintomas maníacos³⁷.

Esta secreção excessiva de cortisol afeta negativamente a qualidade do sono, contribuindo para o aumento do estado de alerta e, conse-

quentemente, para uma disrupção do sono. Além disso, o cortisol está ainda relacionado com o aumento da latência do sono, a diminuição do sono lento e o aumento dos despertares noturnos³⁸⁻⁴⁰.

Desregulação Monoaminérgica

A desregulação monoaminérgica é outra hipótese para o desenvolvimento das perturbações do humor. De acordo com esta hipótese, a depressão é causada por uma deficiência funcional dos neurotransmissores monoaminérgicos do cérebro, tais como a norepinefrina, a serotonina, e/ou dopamina, enquanto a mania é causada por excesso funcional de monoaminas⁴¹. A reforçar esta teoria encontra-se o facto da ação dos antidepressivos (no caso da depressão) ser baseada no aumento de alguns destes neurotransmissores na fenda sináptica e, por sua vez, o facto de os antipsicóticos usados no tratamento da mania bloquearem a ação da dopamina⁴¹.

Também o sono é afetado por alterações dos neurotransmissores monoaminérgicos. Assim, a diminuição da latência do sono REM e o aumento da densidade do mesmo estão relacionados com um aumento da neurotransmissão colinérgica, com a diminuição da neurotransmissão aminérgica, ou com o aumento da atividade de ambos. Cada um destes sistemas está sob um forte controlo genético, podendo, deste modo, definir a endofenotipia das alterações do sono nas perturbações do humor^{42,43}.

Desregulação do Ritmo Circadiano

Ao longo dos últimos 20 anos, o estudo do ciclo circadiano em doentes com perturbação bipolar ganhou particular destaque. A periodi-

cidade das exacerbações/remissões da doença em alguns doentes é bastante regular, apresentando, inclusive, características sazonais. Além disso, observaram-se alterações clínicas sugestivas de distúrbios circadianos, como o despertar precoce, a diminuição da latência do sono REM, a hipersensibilidade à luz e o efeito dramático destas alterações do padrão do sono no humor^{15,44-49}. De resto, os tratamentos bem-sucedidos para as perturbações do humor (em particular o tratamento com lítio) parecem afetar o ritmo circadiano sendo estas mudanças de extrema importância para a eficácia terapêutica^{50,51}.

As alterações do ciclo sono-vigília e as consequentes perturbações de determinadas funções corporais (por exemplo, a temperatura corporal, a pressão arterial, a frequência cardíaca, a secreção de cortisol, a secreção de melatonina e a secreção da hormona tiroideia) estão amplamente descritas na perturbação bipolar^{45,52-55}. Esta relação parece ser particularmente importante em doentes com mudanças frequentes e rápidas no estado de humor (“ciclagem rápida”), neste caso, com a mudança de mania/hipomania, para depressão/eutímia a ocorrer durante ou após o sono. A reforçar o envolvimento do ciclo sono-vigília na perturbação bipolar está ainda o facto de as “mudanças positivas no humor”, de uma fase depressiva para uma fase hipomania/mania, serem mais prováveis de ocorrer, após um período de vigília forçada, neste caso, induzindo uma privação do sono^{54,55}.

A associação entre as variantes genéticas do ritmo circadiano e a perturbação bipolar (genes circadianos *CLOCK*; *ARNTL*; *PERIOD 1,2,3*;

CRY1,2; *TIMELESS*) sugere que o regulamento interno dos ritmos circadianos nestes doentes é instável e mais suscetível a influências internas e externas^{51,57-60}.

O Sono no Episódio Maníaco

A compreensão atual sobre a relação entre o sono e a fase maníaca da perturbação bipolar envolve os seguintes aspetos: a diminuição da necessidade de dormir é um marcador fundamental do estado maníaco; a privação de sono pode ser um agente etiológico fundamental na mania; o TTS é um preditor de futuros episódios maníacos e o TTS pode ser um marcador de resposta terapêutica, bem como um alvo de tratamento na mania^{61,62}.

O estudo do sono no episódio maníaco encontra-se limitado, devido à dificuldade de realização da polissonografia aos doentes que se encontram nesta fase da doença. Compreensivelmente, estes doentes estão pouco colaboradores, tornando-se muito difícil efetuar, com rigor e sucesso, todo o procedimento técnico de registo a que obriga a polissonografia. Além disso, a necessidade de administração de terapêutica juntamente com o aumento da atividade motora que estes doentes apresentam durante o dia, acabam por enviesar os resultados polissonográficos^{28,61}.

Os estudos polissonográficos existentes demonstram que, na fase maníaca, o doente apresenta uma diminuição do TTS, uma menor eficiência do sono (maior interrupção da continuidade do mesmo), um aumento da fragmentação do sono e da fase N1 do sono NREM, uma redução da latência do sono REM e um aumento de densidade de REM, conforme referido na tabela 1^{12,24}.

Quadro I. Características do sono na fase maníaca da perturbação bipolar, extraído de Afonso P.²⁴

Características do sono na perturbação bipolar (fase maníaca)
Diminuição do tempo total de sono
Perturbação na continuidade do sono (sono fragmentado)
Aumento da fase N1 do sono NREM
Diminuição da latência de REM
Aumento da densidade de REM

A perda de sono tem sido postulada “*como a via final comum na gênese da mania*”, demonstrando que o sono é um dos fatores preponderantes para o desenvolvimento de um episódio maníaco^{28,63-67}. A maioria dos fatores determinantes do episódio maníaco, incluindo causas biológicas (fármacos, hormonas, consumo de drogas, apneia do sono), efeitos psíquicos (separação, luto, etc.) e perturbações diretas de horários de sono (pós-parto, trabalho por turnos, viagens, etc.) podem estar relacionados com a gênese da mania, através da redução do sono⁶⁴. Assim, a teoria supracitada postula que a privação do sono é, simultaneamente, uma causa e uma consequência da perpetuação da mania^{28,64}. Importa ainda sublinhar que a privação total do sono tem um efeito antidepressivo e pode aumentar o risco de aparecimento de episódios hipomaníacos e maníacos, em doentes com perturbação bipolar^{68,69}. Para além disso, manter horários de sono-vigília regulares, evitar trabalho por turnos e todas as circunstâncias que provoquem uma redução do sono são fatores importantes no tratamento da perturbação bipolar^{28,69}.

Se por um lado a privação do sono é um fator potencial de mania, por outro, o TTS pode

ser um preditor de um episódio maníaco, na perturbação bipolar. De facto, entre os doentes com perturbação bipolar, a perturbação do sono foi o pródromo mais frequentemente identificado para o desenvolvimento de mania^{64,70-74}. Este aspeto assume especial importância, uma vez que reconhecer os primeiros sintomas de uma recaída maníaca pode ajudar no tratamento precoce do episódio de mania⁷⁵.

Por último, o sono é também um marcador importante na resposta ao tratamento e, apesar da causalidade ainda não estar corretamente estabelecida, melhorar a quantidade e a qualidade do sono está positivamente relacionada com a melhoria dos sintomas maníacos⁷⁶⁻⁷⁸. Assim, os fármacos mais sedativos são, frequentemente, a primeira opção para o tratamento dos episódios maníacos. Na generalidade dos casos, os antipsicóticos atípicos (por exemplo, a olanzapina e a quetiapina) mais utilizados têm um efeito positivo na melhoria dos padrões de continuidade do sono, aumentando o TTS e a eficiência do mesmo⁷⁸.

O Sono no Episódio Depressivo

Os estudos polissonográficos do sono mostram que, também na fase depressiva, os doentes

com perturbação bipolar apresentam alteração do padrão de sono, designadamente: alterações da continuidade do mesmo, aumento da latência do sono (LS), diminuição da latência do sono REM e aumento da densidade do sono REM⁸⁰⁻⁸³.

O padrão de sono nos doentes na fase depressiva da perturbação bipolar e na depressão unipolar apresenta alterações semelhantes. Contudo, os estudos clínicos revelam que, na perturbação bipolar, há uma LS superior, um maior número de despertares matinais e uma maior fragmentação e densidade do sono REM^{28,84-86}.

Conforme referido anteriormente, a privação de sono pode, em alguns casos, ter efeitos antidepressivos em particular quando associada ao tratamento farmacológico ou terapia dos ritmos circadianos⁸⁷. A privação do sono pode ser, assim, uma importante medida terapêutica adjuvante, melhorando, inclusive, a resposta à terapêutica farmacológica⁸⁷. Contudo, o risco de viragem maníaca, em particular nos doentes com ciclos rápidos de ciclagem rápida, é considerável e deve ser ponderado⁵. A cronoterapia tem sido estudada como tratamento do episódio depressivo da perturbação bipolar, com resultados bastante positivos. O efeito é mais significativo quando usada conjuntamente com a terapêutica farmacológica, nomeadamente, com estabilizadores de humor²⁸.

O Sono na Fase Eutímica

As alterações do sono também ocorrem na fase eutímica da doença, sendo a insónia a queixa mais frequentemente reportada^{2,88}. Os dados obtidos através do registo diário do sono (registo subjetivo do sono) e da actigrafia

revelam um aumento do TTS e um aumento da LS^{2,7}. Por sua vez, a polissonografia revela ainda um aumento da percentagem e da densidade do sono REM^{2,7}.

Um sono adequado parece ser importante na manutenção de eutímia em pessoas com perturbação bipolar, visto que a perturbação do sono é um dos aspetos importantes da fase prodrómica, que ocorre alguns meses antes de um episódio agudo^{10,89}. A insónia residual, durante a fase eutímica, pode representar vulnerabilidade para a recaída, com especial impacto nos doentes de ciclagem rápida, os quais são especialmente vulneráveis à mania/hipomania, após um sono interrompido^{28,90}. Estes aspetos reforçam a necessidade de intervir ao nível terapêutico na fase eutímica, quando existem queixas de insónia.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A perturbação bipolar é uma doença psiquiátrica crónica, marcada por um comprometimento significativo da qualidade de vida, mesmo durante a fase estável da doença^{2,3}.

Na prática clínica, verifica-se que a insónia é frequentemente reportada pelos doentes; a dificuldade em iniciar, manter, ou alcançar um sono reparador está diretamente relacionada com a gravidade da psicopatologia (por exemplo no episódio hipomaniaco/maníaco) e as alterações graves do sono têm sido entendidas como um sintoma prodrómico da agudização da doença^{23,24,28}. As alterações do sono na perturbação bipolar podem, no entanto, ocorrer em qualquer fase da doença, podendo subsistir como sintoma residual, condicionando desta forma o prognóstico da doença⁴⁻⁸.

Os estudos realizados com a polissonografia revelam que, quer na fase depressiva, quer na fase maníaca, ocorrem alterações semelhantes da arquitetura do sono, nomeadamente: diminuição do TTS, aumento da densidade do sono REM, diminuição da latência do sono REM, e perturbação da continuidade do sono^{6,9}. Verifica-se, ainda, que estas alterações são também comparáveis às descritas em outras perturbações psiquiátricas, em particular na perturbação depressiva major. Estes dados são indicadores de que pode existir uma via fisiopatológica comum entre as diversas perturbações psiquiátricas¹⁹.

Atualmente, ainda não é possível clarificar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às alterações do sono na perturbação bipolar. Contudo, atendendo ao comportamento cíclico da perturbação bipolar, três hipóteses fisiopatológicas têm sido estudadas: a hiperatividade do eixo HHS, a desregulação monoaminérgica e a desregulação do ritmo circadiano²⁹. Estes três mecanismos formam o *modelo triplo de suscetibilidade da perturbação bipolar* tornando o doente mais suscetível a alterações do padrão do seu sono²⁹. Por outro lado, as alterações do ritmo circadiano têm, também, um efeito significativo nas perturbações do humor⁴⁴⁻⁴⁹. Esta relação bidirecional entre as alterações do sono e as perturbações do humor têm especial importância no tratamento a longo prazo destes doentes. Perante as muitas questões sobre este tema são necessários mais estudos de modo a estabelecer uma compreensão mais abrangente sobre o impacto do sono na perturbação bipolar. Por sua vez, esta clarificação irá proporcionar, seguramente, uma

abordagem terapêutica mais específica e eficaz, no tratamento das alterações do sono na perturbação bipolar, facilitando assim um melhor prognóstico da doença.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The author have declared no external funding was received for this study.

BIBLIOGRAFIA / *REFERENCES*

1. Kraepelin E: Manic-Depressive Insanity and Paranoia, Edinburgh, Livingstone. 1921; p.44.
2. Harvey AG, Schmidt DA, Scarna A, Semler CN, Goodwin GM: Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*. 2005;162:50-7.
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2013.
4. Kaplan KA, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG: Evaluating Sleep in Bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord*. 2012;14(8):870-79.
5. Harvey AG: Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*. 2008;165(7):820-29.

6. Giglio LM, Andrezza AC, Andersen M, Cereser KM, Sterz L, Kapczinski F: Sleep in Bipolar Patients. *Sleep Breath*. 2009;13:169-73.
7. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, Cowperthwait CM, Hay AC, Sachs GS, et al.: Sleep Disturbance in Euthymic Bipolar Patients. *J Psychopharmacol*. 2012;26(8):1108-112.
8. Krystal AD, Thakur M, Roth T: Sleep disturbance in psychiatric disorders: effects on function and quality of life in mood disorders, alcoholism, and schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. 2008; 20(1):39-46.
9. Harvey AG, Talbot LS, Gershon A: Sleep Disturbance in Bipolar Disorder Across the Lifespan. *Clon Psychol*. 2009; 16(2):256-277.
10. Jackson A, Cavanagh J, Scott J: A systematic review of manic and depressive prodromes. *Journal of Affective Disorders*. 2003; 74:209-217.
11. Talbot LS, Stone S, Gruber J, Hairston IS, Eidelman P, Harvey AG: A Test of the Bidirectional Association Between Sleep and Mood in Bipolar Disorder and Insomnia. *J Abnorm Psychol*. 2012 Feb; 121(1):39-50.
12. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PEJ, Aizley HG, Lukas SE, Rothschild AJ, et al.: Polysomnographic characteristics of young manic patients: comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49(5):378-83.
13. Lauer CJ, Schreiber W, Holsboer F, Krieg JC: In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all night polysomnography. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(2):145-53.
14. Wehr TA: Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. *JAMA*. 1992; 267:548-51.
15. Boivin DB: Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2000; 25:446-58.
16. Harvey AG: The adverse consequences of sleep disturbance in pediatric bipolar disorder: implications for intervention. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am*. 2009; 18:321-38.
17. Roybal DJ, Chang KD, Chen MC, Howe ME, Gotlib IH, Singh MK: Characterization and Factors Associated with Sleep Quality in Adolescents with Bipolar I Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2011;42(6): 724-40.
18. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P: Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010 Feb;121(12):127-35.
19. Clayton PJ, Pitts FN Jr. Affect disorder. IV. Mania. *Comprehensive Psychiatry*. 1965; 6:313-322.
20. Loudon JB, Blackburn IM, Ashworth CM: A study of the symptomatology and course of manic illness using a new scale. *Psychological Medicine*. 1977; 7:723-29.
21. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ: Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *Journal of Affective Disorders*. 1998; 50:187-201.
22. Serretti A, Olgati P: Profiles of "manic" symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2005; 84:159-66.
23. Krystal AD: Sleep and psychiatric disorders: future directions. *Psychiatr Clin North Am*. 2006; 29(4):1115-30.
24. Afonso P: As alterações do sono nas doenças psiquiátricas. In: Paiva T, Andersen M, Tufik S. *O Sono e a Medicina do Sono*. Editora Manole, Brasil, Janeiro, 2014.
25. Detre T, Himmelhock J, Swartzburg M, Anderson CM, Byck R, Kupfer DJ: Hypersomnia and

- manic-depressive disease. *American Journal of Psychiatry*. 1972; 130:3-05.
26. Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds CF, Himmelhoch JM, Mallinger A, Houck P et al.: Hypersomnia in bipolar depression: a comparison with narcolepsy using the multiple sleep latency test. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(9):1177-81.
 27. Bowden CL: A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2005; 84:117-25.
 28. Riemann D, Voderholzer U, Berger M: Sleep and Sleep-Wake Manipulations in Bipolar Depression. *Neuropsychobiology*. 2002; 45(1):7-12.
 29. Lee HJ, Son GH, Geum D: Circadian Rhythm Hypotheses of Mixed Features, Antidepressant Treatment Resistance, and Manic Switching in Bipolar Disorder. *Psychiatry Investig*. 2013; 10:225-32.
 30. Derijk RH, van Leeuwen N, Klok MD, Zitman FG: Corticosteroid receptor-gene variants: modulators of the stress-response and implications for mental health. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):492-501.
 31. Gunnar M, Quevedo K: The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol*. 2007; 58:145-73.
 32. Sanchez MM: The impact of early adverse care on HPA axis development: Nonhuman primate models. *Horm Behav*. 2006; 50:623-631.
 33. Phillips LJ, McGorry PD, Garner B, Thompson KN, Pantelis C, Wood SJ, et al.: Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(9):725-41.
 34. Spijker AT, van Rossum EF, Hoencamp E, Derijk RH, Haffmans J, Blom M, et al.: Functional polymorphism of the glucocorticoid receptor gene associates with mania and hypomania in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009; 11:95-101.
 35. Spijker AT, Giltay EJ, van Rossum EF, Manens-chijn L, DeRijk RH, Haffmans J, et al.: Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor polymorphisms and clinical characteristics in bipolar disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36:1460-69.
 36. Holsboer F: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23(5):477-501.
 37. Salvatore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA: The Neurobiology of the Switch Process in Bipolar Disorder: a Review. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(11): 1488-501.
 38. Steiger A: Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res*. 2007;41(7):537-52.
 39. Han SK, Kim L, Shim I: Stress and sleep disorder. *Exp Neurobiol*. 2012;21(4):141-50.
 40. Steiger A: Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):125-38.
 41. Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965; 122:509-22.
 42. Pace-Schott EF, Hobson JA: The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3(8):591-605.
 43. Modell S, Lauer CJ: Rapid eye movement (REM) sleep: an endophenotype for depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2007; 9(6):480-85.
 44. Lewy AJ, Nurnberger JI, Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, et al.: Supersensitivity to li-

- ght: possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*. 1985; 142:725-7.
45. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49:651-68.
46. Scott J: Clinical parameters of circadian rhythms in affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep; 21(4): 671-5.
47. Hunt N, Sayer H, Silverstone T: Season and manic relapse. *Acta Psychiatr Scand*. 1992; 85(2):123-6.
48. Lee HJ, Kim L, Joe SH, Suh KY: Effects of season and climate on the first manic episode of bipolar affective disorder in Korea. *Psychiatry Res*. 2002; 113:151-59.
49. Lee HJ, Woo HG, Greenwood TA, Kripke DE, Kelsoe JR: A genomewide association study of seasonal pattern mania identifies NF1A as a possible susceptibility gene for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013; 145:20007.
50. McClung CA: Circadian Genes, Rhythms and the Biology of Mood Disorders. *Pharmacol Ther*. 2007; 114(2): 222-32.
51. Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB: The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007; 9:333-42.
52. Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C: A Rapid-Cycling Bipolar Patient Treated with Long Nights, Bedrest, and Light. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:1075-77.
53. Kripke DE, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S: Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biol Psychiatry*. 1978; 13:335-51.
54. Hallonquist JD, Goldberg MA, Brandes JS: Affective disorders and circadian rhythms. *Can J Psychiatry*. 1986; 31(3):259-72.
55. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY: The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev*. 2006; 26:679-94.
56. Feldman-Naim S, Turner EH, Leibenluft E: Diurnal variation in the direction of mood switches in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(2):79-84.
57. Severino G, Manchia M, Contu P, Squassina A, Lampus S, Ardaù R, et al.: Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor REV-ERB alpha gene, a critical component of the circadian clock system. *Bipolar Disord*. 2009; 11:215-20.
58. Nievergelt CM, Kripke DE, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadovnick AD, et al.: Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006; 141B:234-41.
59. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, et al.: Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003; 123B:23-6.
60. Benedetti F, Bernasconi A, Lorenzi C, Pontiggia A, Serretti A, Colombo C, et al.: A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2004; 355:37-40.
61. Horne JA, Moore VJ: Sleep EEG effects of exercise with and without additional body cooling. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985; 60:33-38.

62. Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR: Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45:267-73.
63. Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitemaier J, Craig C: 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry*. 1982; 39(5):559-65.
64. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE: Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *American Journal of Psychiatry*. 1987; 144:201-4.
65. Wehr TA: Sleep loss as a possible mediator of diverse causes of mania. *Br J Psychiatry*. 1991; 159:576-8.
66. Wehr TA: Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. *JAMA*. 1992; 267:548-51.
67. Wehr TA: Sleep loss: a preventable cause of mania and other excited states. *J Clin Psychiatry*. 1989 Dec; 50(8-16):45-7.
68. Wu JC, Bunney WE: The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry*. 1990; 147:14-21.
69. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E: Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res*. 1999; 86:267-70.
70. Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC: Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006; 8:160-167.
71. Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, Wehr TA: Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 1996; 63:161-168.
72. Perry A, Tarrrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K: Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; 318:149-53.
73. Altman ES, Rea MM, Mintz J, Miklowik DJ, Goldstein MJ, Hwang S: Prodromal symptoms and signs of bipolar relapse: a report based on prospectively collected data. *Psychiatr Res*. 1992; 4:18.
74. Barbini B, Bertelli S, Colombo C, Smeraldi E: Sleep loss, a possible factor in augmenting manic episode. *Psychiatry Research*. 1996; 65:121-25.
75. Houston JP, Lipkovich IA, Ahl J, Rotelli MD, Baker RW, Bowden CL: Initial symptoms of manic relapse in manic or mixed-manic bipolar disorder: post hoc analysis of patients treated with olanzapine or lithium. *J Psychiatr Res*. 2005; 41:616-21.
76. Nowlin-Finch NL, Altshuler LL, Szuba MP, Mintz J: Rapid resolution of first episodes of mania: sleep related? *J Clin Psychiatry*. 1994; 55:26-9.
77. Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E: Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry*. 1998; 43:822-28.
78. Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Dotoli D, Bernasconi A, Cigala-Fulgosi M, et al.: Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord*. 2005; 7:98-101
79. Afonso P, Viveiros V, Vinhas de Sousa T: Alterações do sono na esquizofrenia. *Act Med Port*. 2011; 24:1-10.
80. Lauer CJ, Wiegand M, Krieg JC: All-night electroencephalographic sleep and cranial compu-

- ted tomography in depression. A study of unipolar and bipolar patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1992; 242:59-68.
81. Duncan WC Jr, Pettigrew KD, Gillin JC: REM architecture changes in bipolar and unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 1979; 136:1424-27.
82. Jernajczyk W. Latency of eye movement and other REM sleep parameters in bipolar depression. *Biological Psychiatry*. 1986; 21:465-472.
83. Thase ME, Himmelhoch JM, Mallinger AG, Jarrett DB, Kupfer DJ: Sleep EEG and DST findings in anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 1989;146:329-33.
84. Giles DE, Rush AJ, Roffwarg HP: Sleep parameters in bipolar I, bipolar II, and unipolar depressions. *Biological Psychiatry*. 1986; 21:1340-43.
85. de Maertelaer V, Hoffman G, Lemaire M, Mendlewicz J: Sleep spindle activity changes in patients with affective disorders. *Sleep*. 1987; 10:443-51.
86. Fossion P, Staner L, Dramaix M, Kempnaers C, Kerkhofs M, Hubain P, et al.: Does sleep EEG data distinguish between UP, BPI or BPII major depressions? An age and gender controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 1998; 49:181-87.
87. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, et al.: Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med*. 2005; 35:939-44.
88. Saunders EFH, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Ryan KA, Langenecker SA, et al.: Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2013; 1:16
89. Conus P, Ward J, Hallam KT: The proximal prodrome to first episode mania – a new target for early intervention. *Bipolar Disord*. 2008; 10:555-65
90. Kasper S, Wehr TA: The role of sleep and wakefulness in the genesis of depression and mania. *Encephale*. 1992; 18:45-50.