



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**MATIAS CARVALHO AGUIAR MELO**

**TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: ALTERAÇÕES DO SONO E DO  
RITMO, RELAÇÕES CLÍNICAS E FUNCIONAIS E REPERCUSSÕES  
PROGNÓSTICAS**

**FORTALEZA-CE**  
**2018**

MATIAS CARVALHO AGUIAR MELO

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO,  
RELAÇÕES CLÍNICAS E FUNCIONAIS E REPERCUSSÕES PROGNÓSTICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Veralice Meireles Sales de Bruin.

Fortaleza

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

- 
- M485s      Melo, Matias Carvalho Aguiar.  
              Transtorno Afetivo Bipolar: alterações do sono e cronotipo, relações clínicas e  
              funcionais e repercussões prognósticas / Matias Carvalho Aguiar Melo. – 2018.  
              141 f. : il.
- Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa  
              de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Doutorado em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.  
              Área de Concentração: Medicina.  
              Orientação: Prof. Dr. Veralice Meireles Sales de Bruin.
1. Sono. 2. Ritmo. 3. Cronotipo. 4. Transtorno Afetivo Bipolar. 5. Prognóstico. I. Título.

---

CDD 610

MATIAS CARVALHO AGUIAR MELO

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO,  
RELAÇÕES CLÍNICAS E FUNCIONAIS E REPERCUSSÕES PROGNÓSTICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Veralice Meireles Sales de Bruin.

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Veralice Meireles Sales de Bruin  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Alexandre Menezes Sampaio  
Universidade de Fortaleza

---

Prof. Dr. Carlos Clayton Torres Aguiar  
Universidade de Fortaleza

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danielle Macêdo Gaspar  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elizabeth De Francesco Daher  
Universidade Federal do Ceará

Dedico este trabalho aos meus familiares e amigos presentes em minha vida desde os momentos corriqueiros até os mais relevantes.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, em especial às minhas duas mães Nadir e Vilma, sem as quais não teria alcançado tantas conquistas pessoais e profissionais.

À minha orientadora, Dra. Veralice, pela amizade, pela compreensão e pelos grandes ensinamentos que contribuíram bastante para o meu desenvolvimento como cientista.

Aos amigos, em especial José Henrique Sousa Luz, Osarina Sampaio Forte e Hesley Lucena Landim Miranda, por toda a ajuda, por me concederem o privilégio de participar de minha vida, sempre com conselhos sábios e palavras amigas e reconfortantes.

Aos pacientes e controles que participaram voluntariamente da pesquisa e sem os quais não seria possível a realização desse estudo.

Agradecimento especial a Raquel Fernandes Garcia, Carolina Freitas Cardeal de Araújo, Maximilo de Oliveira Ribeiro e Licia Marah Figueredo de Mesquita pela imensa ajuda na coleta de dados sem a qual essa pesquisa se tornaria inviável.

“A nossa maior glória não reside no fato de nunca cairmos, mas sim em levantarmo-nos sempre depois de cada queda”.

(Confúcio)

## RESUMO

Alterações do sono e do ritmo afetam pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Estudos prospectivos avaliando a ocorrência de episódios de humor são escassos ou inexistentes. Este estudo objetiva avaliar o sono, o cronotipo, a síndrome do comer noturno (SCN) e outras características clínicas no TAB. A pesquisa incluiu 80 pacientes em eutímia e 40 controles. A coleta foi realizada através de uma entrevista face-a-face: questionários/escalas, medidas antropométricas e coleta de hemograma completo para cálculo das razões neutrófilos-linfócitos – N/L e linfócitos-plaquetas - L/P. Após 18 meses, verificou-se a ocorrência de episódios de humor e internações hospitalares. Os pacientes eram na maioria do gênero feminino (61,3%), com escolaridade > 8 anos (67,5%), tinham sobrepeso/obesidade (78,8%), aumento da circunferência abdominal (81,3%) e da relação cintura-quadril (77,5%). Dezesesseis pacientes (20%) apresentavam ansiedade e 38 (47,5%) eram inativos. Pior funcionalidade correlacionou-se com maior ansiedade ( $p<0,001$ ) e atividade física reduzida ( $p=0,002$ ). Má qualidade do sono foi identificada em 38 (47,5%), insônia em 23 (28,3%) e sonolência excessiva diurna (SED) em 13 (16,3%). Os pacientes com má qualidade de sono e insônia apresentaram mais ansiedade ( $p<0,001$ ) e pior funcionalidade ( $p<0,001$ ). SED associou-se à pior funcionalidade ( $p=0,03$ ). Pacientes com preferência matutina (medida pelo *Morningness-Eveningness Questionnaire* – MEQ) apresentaram menor sobrepeso/obesidade ( $p=0,003$ ), menos ansiedade ( $p=0,002$ ), melhor funcionalidade ( $p=0,01$ ), melhor qualidade de sono ( $p=0,004$ ) e menos insônia ( $p=0,005$ ). SCN, frequente no TAB (8,8%), associou-se à pior funcionalidade global ( $p=0,01$ ), mais ansiedade ( $p=0,009$ ), insônia ( $p=0,004$ ), pior qualidade do sono ( $p=0,01$ ) e preferência noturna ( $p=0,03$ ). Após 18 meses, 36 (45%) apresentaram episódio de humor: 22 (27,5%) mania ou hipomania e 16 (20%) depressão. Os pacientes com maior IMC apresentaram mais episódios de humor ( $p=0,03$ ) e mais internações psiquiátricas ( $p=0,01$ ). Episódios de humor e internações psiquiátricas associaram-se com ansiedade ( $p<0,001$  e  $p<0,001$ , respectivamente), menos atividade física ( $p=0,006$  e  $p=0,02$ ), pior funcionalidade global ( $p=0,008$  e  $p=0,003$ ), pior qualidade de sono ( $p<0,001$  e  $p=0,04$ ), insônia ( $p=0,001$  e  $p=0,03$ ) e SCN ( $p<0,001$  e  $p=0,002$ ). A preferência noturna associou-se apenas a episódios de humor ( $p=0,04$ ). As relações N/L e P/L associaram-se a mais ansiedade ( $p<0,001$  e  $p=0,003$ ), pior funcionalidade ( $p=0,009$  e  $p=0,02$ ), episódios de humor ( $p=0,002$  e  $p=0,006$ , respectivamente) e hospitalizações psiquiátricas ( $p=0,004$  e  $p=0,003$ ) após 18 meses.

Pacientes com TAB com SCN tinham maior P/L ( $p=0,03$ ). Este estudo confirma a elevada prevalência de má qualidade do sono, insônia e sonolência diurna. A preferência vespertina e a SCN mostraram-se fatores de pior prognóstico: mais ansiedade, pior funcionalidade, insônia e má qualidade do sono. Má qualidade de sono, insônia, vespertinidade, SCN, ansiedade, pior funcionalidade e inatividade física associaram-se a episódios de humor e internações psiquiátricas. De forma independente, a atividade física influenciou episódios de humor; e a ansiedade e a atividade física influenciaram internações. Maiores N/L e P/L confirmaram pior evolução da doença. Este trabalho indica que intervenções que modificam positivamente o sono, o ritmo diário e a atividade física podem reduzir episódios de humor e internações.

**Palavras-Chave:** Sono. Ritmo. Cronotipo. Transtorno Afetivo Bipolar. Prognóstico.

## ABSTRACT

Alterations in sleep and rhythm often affect patients with Bipolar Disorder (BD). Prospective studies evaluating the occurrence of mood episodes in BD are scarce or nonexistent. This study aims to evaluate sleep, chronotype, nocturnal eating syndrome (NES) and other clinical characteristics in BD. It included a sample of 80 euthymic BD patients and 40 controls. A face-to-face interview was performed with questionnaires and scales, anthropometric measures and complete blood count. Neutrophil-lymphocyte (N/L) and lymphocyte-platelet (L/P) ratios were calculated. After 18 months, the researchers verified mood episodes and psychiatric hospitalizations. Most of patients were female (61.3%), with more than eight years of schooling (67.5%), overweight/obesity (78.8%), abnormal abdominal circumference (81.3%) and increased waist-hip ratio (77.5%). Sixteen patients (20%) had high anxiety and 38 (47.5%) were inactive. Correlations between worse functionality, higher anxiety ( $p < 0.001$ ) and lower physical activity ( $p = 0.002$ ) were found. Thirty-eight patients (47.5%) reported poor sleep quality; 23 (28.3%) insomnia and 13 (16.3%) excessive daytime sleepiness (SED). Patients with poor sleep quality and insomnia presented higher levels of anxiety ( $p < 0.001$ ) and worse functionality ( $p < 0.001$ ). SED was only associated with worse functionality ( $p = 0.03$ ). Patients with overweight/obesity had lower values of Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ), suggesting an evening preference ( $p = 0.03$ ). Patients with matutine preference (higher scores in MEQ – Morningness-Eveningness Questionnaire) had lower levels of anxiety ( $p = 0.002$ ), better functionality ( $p = 0.01$ ), better sleep quality ( $p = 0.004$ ) and less insomnia ( $p = 0.005$ ). Seven patients (8.8%) and no controls had SCN. These patients showed worse global functionality ( $p = 0.01$ ), higher anxiety scores ( $p = 0.009$ ), higher insomnia severity ( $p = 0.004$ ), poor sleep quality ( $p = 0.015$ ) and evening preference ( $p = 0.033$ ). In the 18-month follow-up, 36 (45%) had some mood episode: 22 (27.5%) had mania or hypomania and 16 (20%) had depression. Mood episodes and psychiatric hospitalizations were associated with overweight/obesity ( $p = 0.03$  and  $p = 0.01$ , respectively), anxiety ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ), physical inactivity ( $p = 0.006$  and  $p = 0.02$ ), poorer sleep quality ( $p < 0.001$  and  $p = 0.04$ ), insomnia ( $p = 0.001$  and  $p = 0.03$ ), NES ( $p < 0.001$  and  $p = 0.002$ ) and poorer functioning ( $p = 0.008$  and  $p = 0.003$ ). Evening preference was associated only with mood episodes ( $p = 0.04$ ). High N/L and L/P were associated with anxiety ( $p < 0.001$  and  $p = 0.003$ ), worse functioning ( $p = 0.009$  and  $p = 0.02$ ), mood episodes ( $p = 0.002$  and  $p = 0.006$ ) and psychiatric

hospitalizations ( $p=0.004$  and  $0.003$ ) after 18 months. BD patients with NES had higher P/L ( $p=0.03$ ). High prevalence of poor sleep quality, insomnia and daytime sleepiness were detected. Evening preference and NES are poor prognostic factor: higher anxiety, worse functioning, insomnia and poor sleep quality. Poor sleep quality, insomnia, eveningness, NES, anxiety, poor functioning and physical inactivity were generally associated with more mood episodes and psychiatric hospitalizations. N/L and P/L also indicated a worse course. Interventions to improve sleep, regulate circadian rhythm and increase physical activity could contribute to reduce future mood episodes and hospitalizations.

**Keywords:** Sleep. Rhythm. Chronotype. Bipolar Disorder. Prognosis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de seleção dos pacientes participantes do estudo	39
Figura 2. Relação entre os níveis de funcionalidade com ansiedade (A) e atividade física (B) (n=80)	51
Figura 3. Pontuação dos domínios do PSQI em pacientes com TAB (n=80)	53
Figura 4. Cronotipo dos pacientes (n=80) e dos controles (n=40)	55
Figura 5. Funcionalidade dos pacientes com TAB com e sem SCN (n=80)	58
Figura 6. Curvas Kaplan-Meier sobre a ocorrência de episódios de humor em 18 meses de acordo com a presença de ansiedade (A), qualidade do sono (B), insônia (C), síndrome do comer noturno (D), atividade física (E) e sonolência excessiva diurna (F) (n=80)	59
Figura 7. Curvas Kaplan-Meier sobre internações psiquiátricas em 18 meses de acordo com a presença de ansiedade (A), atividade física (B), insônia (C), qualidade do sono (D), síndrome do comer noturno (E) e sonolência excessiva diurna (F) (n=80)	63
Figura 8. Correlação entre os níveis de ansiedade, N/L (A) e P/L (B) em pacientes com TAB (n=80)	67
Figura 9. Correlação entre funcionalidade, N/L (A) e P/L (B) em pacientes com TAB (n=80)	68
Figura 10. Curvas Kaplan-Meier sobre as relações N/L (A) e P/L (B) e episódios de humor ao longo de 18 meses (n=80)	70
Figura 11. Curvas Kaplan-Meier sobre as relações N/L (A) e P/L (B) e internações psiquiátricas ao longo de 18 meses (n=80)	71

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil sociodemográfico dos casos (n=80) e controles (n=40)	46
Tabela 2. Dados antropométricos e uso de álcool e nicotina dos casos (n=80) e controles (n=40)	47
Tabela 3. Perfil clínico específico dos pacientes com TAB (n=80)	48
Tabela 4. Ansiedade e atividade física dos pacientes (n=80) e controles (n=40)	49
Tabela 5. Funcionalidade dos pacientes (n=80) e controles (n=40) segundo FAST	49
Tabela 6. Relação da funcionalidade segundo FAST com dados demográficos, antropométricos e uso de substâncias lícitas (n=80)	50
Tabela 7. Parâmetros do sono em pacientes (n=80) e controles (n=40)	52
Tabela 8. Avaliação clínica comparando pacientes com boa e má qualidade de sono (n=80)	54
Tabela 9. Avaliação clínica comparando pacientes com e sem insônia (n=80)	54
Tabela 10. Relação entre dados clínicos, demográficos e escalas comportamentais e presença ou ausência de Síndrome do Comer Noturno (n=80)	57
Tabela 11. Regressão Cox Multivariada (modelo ENTER) das variáveis que influenciaram a ocorrência de episódios de humor dos pacientes (n=80)	66
Tabela 12. Regressão Cox Multivariada (modelo ENTER) das variáveis que influenciaram as internações psiquiátricas dos pacientes (n=80)	66
Tabela 13. Relações entre N/L, P/L, alterações do sono e cronotipo em pacientes com TAB (n=80)	68
Tabela 14. Relações entre N/L e P/L e o curso do TAB após 18 meses (n=80)	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CE	Ceará
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLOCK	<i>Circadian Locomotor Output Cycles Kaput</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DP	Desvio padrão
DSM-5	5º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DSM-IV	4º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EP	Erro padrão
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
FAST	<i>Functioning Assessment Short Test</i>
HAM-A	Escala de Hamilton para Ansiedade
HAM-D	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HSM	Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto
IMC	Índice de Massa Corpórea
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
IPAQ-SF	<i>International Physical Activity Questionnaire- short form</i>
IQSP	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg
ISI	<i>Insomnia Severity Index</i>
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
MEQ	<i>Morningness–Eveningness Questionnaire</i>
N/L	Relação neutrófilos-linfócitos
NEQ	<i>Night Eating Questionnaire</i>
P/L	Relação plaquetas-linfócitos
PCR	Proteína C Reativa
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SAHOS	Síndrome da Apneia/ Hipopneia Obstrutiva do Sono
SCN	Síndrome do Comer Noturno
SED	Sonolência Excessiva Diurna
SISNEP	Sistema Nacional de Ética e Pesquisa
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
TAB-I	Transtorno Afetivo Bipolar tipo I
TAB-II	Transtorno Afetivo Bipolar tipo II
TCA	Transtorno de Compulsão Alimentar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TIM	<i>Timeless</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	19
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	23
<b>2.1 Transtorno Afetivo Bipolar</b>	23
<b>2.2 Teoria inflamatória do Transtorno Afetivo Bipolar</b>	26
<b>2.3 Ritmo circadiano nos transtornos psiquiátricos</b>	28
<b>2.4 Sono nos transtornos psiquiátricos</b>	29
<b>2.5 Síndrome do Comer Noturno</b>	31
<b>2.6 Atividade física nos transtornos mentais</b>	33
<b>2.7 Hemograma como mediador inflamatório</b>	34
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	36
<b>4 OBJETIVOS</b>	37
<b>4.1 Objetivo Geral</b>	37
<b>4.2 Objetivos Específicos</b>	37
<b>5 MÉTODOS</b>	38
<b>5.1 Delineamento do estudo</b>	38
<b>5.2 População do estudo</b>	38
<b>5.2.1 Critérios de inclusão</b>	39
<b>5.2.2 Critérios de exclusão</b>	39
<b>5.3 Coleta de dados</b>	39
<b>5.4 Instrumentos</b>	40
<b>5.4.1 Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D)</b>	41
<b>5.4.2 Escala de Mania de Young (YMRS)</b>	41
<b>5.4.3 Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A)</b>	41
<b>5.4.4 Functioning Assessment Short Test (FAST)</b>	42
<b>5.4.5 International Physical Activity Questionnaire - short form (IPAQ-SF)</b>	42
<b>5.4.6 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg (IQSP)</b>	43

<i>5.4.7 Índice de Gravidade da Insônia (ISI)</i>	43
<i>5.4.8 Escala de Sonolência de Epworth</i>	43
<i>5.4.9 Questionário de Matutividade-Vespertividade (MEQ)</i>	43
<i>5.4.10 Questionário sobre os hábitos de comer noturno (NEQ)</i>	44
<b>5.5 Medidas antropométricas e laboratoriais</b>	44
<b>5.6 Análise dos dados</b>	44
<b>5.7 Aspectos éticos</b>	45
<b>6 RESULTADOS</b>	46
<b>6.1 Perfil sociodemográfico e clínico</b>	46
<b>6.2 Ansiedade, atividade física e funcionalidade</b>	48
<b>6.3 Sono</b>	52
<b>6.4 Cronotipo</b>	55
<b>6.5 Síndrome do Comer Noturno</b>	56
<b>6.6 Avaliação prospectiva</b>	58
<b>6.7 Relações neutrófilos-linfócitos e linfócitos-plaquetas</b>	66
<b>7 DISCUSSÃO</b>	72
<b>7.1 Perfil sociodemográfico e clínico</b>	72
<b>7.2 Exercício físico</b>	74
<b>7.3 Sono</b>	76
<b>7.4 Cronotipo</b>	78
<b>7.5 Síndrome do Comer Noturno</b>	80
<b>7.6 Relações neutrófilos-linfócitos e plaquetas-linfócitos</b>	83
<b>7.7 Limitações</b>	84
<b>8 CONCLUSÃO</b>	86
<b>9 REFERÊNCIAS</b>	86
<b>APÊNDICES</b>	115
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	116
<b>APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO</b>	118

<b>ANEXOS</b>	122
<b>ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	123
<b>ANEXO B - ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESSÃO (HAMA-D)</b>	126
<b>ANEXO C - ESCALA DE MANIA DE YOUNG</b>	128
<b>ANEXO D – ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDADE (HAM-A)</b>	130
<b>ANEXO E – <i>FUNCTIONING ASSESSMENT SHORT TEST (FAST)</i></b>	131
<b>ANEXO F - <i>INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE - SHORT FORM (IPAQ-SF)</i></b>	132
<b>ANEXO G – ÍNDICE DE GRAVIDADE DA INSÔNIA (ISI)</b>	134
<b>ANEXO H - ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURG (IQSP)</b>	135
<b>ANEXO I – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)</b>	136
<b>ANEXO J – QUESTIONÁRIO DE MATUTINIDADE-VESPERTINIDADE (MEQ)</b>	137
<b>ANEXO K – QUESTIONÁRIO SOBRE A SÍNDROME DO COMER NOTURNO</b>	140

# 1 INTRODUÇÃO

Os transtornos de humor são condições frequentes na população (Smith *et al.*, 2013; Topuzoglu *et al.*, 2015; Maske *et al.*, 2016). Uma metanálise indicou a prevalência de Transtorno Depressivo Maior (TDM) no Brasil de 8% em média durante um ano e de 17% ao longo da vida (Silva *et al.*, 2014). No caso do Transtorno Afetivo Bipolar, esse número, embora menor, ainda é elevado, variando de 0,5 a 5% em estudos populacionais (Cerimele *et al.*, 2014; Clemente *et al.*, 2015; Mcdonald *et al.*, 2015). O risco de complicações desses transtornos torna-se elevado uma vez que são frequentemente subdiagnosticados e subtratados (Bschor *et al.*, 2012; Allan *et al.*, 2014).

Os transtornos de humor impactam negativamente no paciente, na família e na sociedade em geral (Esan e Esan, 2016; Ferrari *et al.*, 2016). Eles aumentam as taxas de procura e utilização de serviços de saúde, reduzem a produtividade no trabalho e a qualidade de vida em pacientes mesmo durante a eutímia (Marrag *et al.*, 2015; Thomas *et al.*, 2016; Hofer *et al.*, 2017). A presença de sintomas residuais e a má adesão à medicação contribuem para maiores taxas de complicações e prejuízo funcional (Levin *et al.*, 2016; Roux *et al.*, 2017). Além disso, os transtornos de humor podem afetar múltiplos domínios cognitivos, particularmente a memória, as funções executivas e a aprendizagem verbal (Duarte *et al.*, 2016; Kapczinski *et al.*, 2016). A relação entre transtornos afetivos e quadros demenciais é bidirecional e bem estabelecida na literatura (Simoès Do Couto *et al.*, 2016; Carnahan e Letuchy, 2018).

Estudos têm registrado altas taxas de mortalidade e suicídio em pacientes com transtornos de humor. Uma metanálise com 293 estudos populacionais, envolvendo 1.813.733 participantes, confirma a associação entre depressão e aumento da mortalidade geral, com risco relativo de 1,64 (Cuijpers *et al.*, 2014). Estudos prospectivos mostram que os sintomas depressivos também se relacionam à maior mortalidade a curto, médio e longo prazo após procedimentos cirúrgicos (Drudi *et al.*, 2018; Geulayov *et al.*, 2018). Além disso, a depressão representa uma importante complicação do Acidente Vascular Encefálico (AVE), evoluindo com maior risco de disfuncionalidade e mortalidade (Deng *et al.*, 2017).

No caso do TAB, a mortalidade é elevada, e as causas naturais são as mais prevalentes (Hayes *et al.*, 2015; Kessing, Vradi e Andersen, 2015; Kessing, Vradi, McIntyre, *et al.*, 2015). As taxas de suicídio também revelam-se bem maiores do que na população geral (Hayes *et al.*, 2017). Tentativas múltiplas de suicídio relacionam-se a um maior tempo de doença, maiores taxas de comorbidades psiquiátricas e de transtornos por uso de substâncias (Arici *et al.*, 2018).

Alterações do sono manifestam-se com frequência em pacientes com TDM ou TAB. Estudos prospectivos apontam que a restrição ou a desregulação do sono representam um fator de risco independente para depressão (Roberts e Duong, 2014; Meerlo *et al.*, 2015). Tanto a diminuição como o aumento da duração do sono atuam como fatores precipitantes (Zhai *et al.*, 2015). Além disso, queixas de sono aumentam o risco de recaídas de episódios depressivos e pioram seu prognóstico, com maiores chances de comportamentos suicidas (Wichniak *et al.*, 2013; Combs *et al.*, 2014; Bernert *et al.*, 2015). Paralelamente, episódios de humor modificam a duração e a arquitetura do sono (Bat-Pitault *et al.*, 2013; Kudlow *et al.*, 2013). Estudos relatam que variações do sono *Rapid Eye Movement* (REM) como a redução da latência, o aumento da duração e da densidade do REM em pacientes depressivos predizem episódios de recaídas e recorrências (Palagini *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2015). Mudanças na fase de sono, aumento do tempo de latência para o sono, Síndrome da Apneia/ Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) e Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) também se relacionam com transtornos de humor (Goldschmied *et al.*, 2014; Sheaves *et al.*, 2016; Geoffroy *et al.*, 2017).

Evidências sugerem que, frequentemente, pacientes com transtornos de humor apresentam desregulação do ritmo circadiano. Alterações de ritmo circadiano costumam acontecer em pacientes com TAB, mesmo naqueles sem uso de medicações psicoativas e independente do estado de humor (Melo *et al.*, 2017). Escalas e polissonografias aplicadas em indivíduos com alto risco para TAB revelam alterações precoces de sono e ritmo (Melo, Garcia, *et al.*, 2016). Estudos genéticos indicam uma relação entre genes circadianos e a susceptibilidade ao TAB (Abreu e Braganca, 2015; Amare *et al.*, 2017; Bollettini *et al.*, 2017). Variantes específicas relacionam-se a diferentes transtornos de humor. Dois polimorfismos do gene *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* (CLOCK) rs1801260 e rs11932595 se associam ao TAB tipo 2 e dois polimorfismos do gene *Timeless* (Brownell e Walsh) rs2291739 e rs11171856 com depressão unipolar

(Dmitrzak-Weglarz *et al.*, 2015). As intervenções cronoterapêuticas têm sido utilizadas com sucesso nos transtornos de humor. Terapia de luz por 30 minutos ou mais funciona como uma estratégia de potencialização ao tratamento farmacológico da depressão unipolar e bipolar (Penders *et al.*, 2016; Tseng *et al.*, 2016). O bloqueio da luz azul tem se revelado uma opção de tratamento potencial para a mania (Henriksen *et al.*, 2016). A terapia de ritmo social que consiste em implementar padrões regulares e diários de atividade para regularizar o ritmo circadiano contribui para melhorar episódios de humor e prevenir recaídas (Crowe *et al.*, 2016; Haynes *et al.*, 2016; Inder *et al.*, 2017). De fato, mais estudos nessa área são necessários e estratégias terapêuticas visando melhorar o ritmo circadiano nesses pacientes ainda não são largamente implementadas.

Estudos recentes mostram que alterações do ritmo circadiano e do sono apresentam uma relação com desregulações metabólicas em pacientes com transtornos de humor (Brochard *et al.*, 2016; Godin *et al.*, 2017). Um estudo caso-controle mostrou que um Índice de Massa Corpórea (IMC) elevado associou-se a uma menor eficiência no sono, um tempo de sono total mais curto, uma maior latência, um maior índice de fragmentação e uma pior qualidade de sono em pacientes com TAB em eutimia, mas não na população saudável (Boudebessé *et al.*, 2015). Outra pesquisa sugere que agentes cronobiológicos reduzem a hipercolesterolemia induzida pelos antipsicóticos em pacientes com TAB, sugerindo uma relação entre regularização de ritmos biológicos e metabolismo nesse grupo (Mostafavi *et al.*, 2014).

Nesse contexto, a Síndrome do Comer Noturno (SCN) tem se relacionado a diversas repercussões metabólicas. A SCN caracteriza-se por um padrão tardio de ingestão de alimentos. Observam-se episódios recorrentes de consumo noturno e / ou consumo excessivo de alimentos após a refeição noturna (Kucukgoncu *et al.*, 2015). Estudos indicam uma tendência à obesidade nos pacientes com SCN (Dorflinger *et al.*, 2017; Yahia *et al.*, 2017; Mccuen-Wurst *et al.*, 2018). Os sintomas da SCN costumam ser reduzidos após realização de cirurgia bariátrica, reforçando essa relação (De Zwaan *et al.*, 2015; Ferreira Pinto *et al.*, 2017). Os pacientes com SCN geralmente registram maiores índices glicêmicos e valores de hemoglobina glicada (Hood *et al.*, 2014; Nieto-Martinez *et al.*, 2017). Uma possível explicação para os distúrbios metabólicos nesses indivíduos seria uma desregulação dos níveis de leptina, grelina, cortisol e melatonina (Birketvedt *et al.*, 2014).

A comorbidade entre SCN e depressão é frequente. Kim et al, 2016 registraram uma associação entre a presença de SCN e a maior gravidade de sintomas depressivos (Kim *et al.*, 2016). Outros estudos confirmam esse achado (Saracli *et al.*, 2015; Geliebter *et al.*, 2016; Nolan e Geliebter, 2017). Intervenções comportamentais com psicoeducação, relaxamento muscular progressivo e atividade física podem agir como opções terapêuticas adjuvantes para a SCN, através da melhora dos sintomas depressivos e dos níveis de estresse (Vander Wal *et al.*, 2015).

Apesar de estudos descreverem a associação entre SCN e transtornos psiquiátricos, ainda não há registro de uma relação específica com o TAB. Além disso, estudos longitudinais sobre a influência das alterações de sono e ritmo na evolução da doença são escassos. Um conhecimento sobre os fatores que influenciam a gravidade, a funcionalidade, as manifestações clínicas e o prognóstico do TAB pode contribuir para uma melhor compreensão da doença e suas futuras intervenções terapêuticas.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Transtorno Afetivo Bipolar

O TAB caracteriza-se por uma alternância entre períodos de mania/ hipomania e depressão (Phillips e Kupfer, 2013; Liu *et al.*, 2015; Khan e Youssef, 2018). A presença de pelo menos um episódio de mania caracteriza o Transtorno Afetivo Bipolar tipo I (TAB-I). Já a existência de episódios depressivos e hipomaniacos sem evidência de uma mania bem caracterizada sugerem o Transtorno Afetivo Bipolar tipo II (TAB-II) (American-Psychiatry-Association, 2014).

Este estudo considerou os conceitos de TAB de acordo com o 5º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). O diagnóstico se baseia na presença de pelo menos um episódio maníaco no caso do TAB-I, podendo ser antecedido ou sucedido por episódios hipomaniacos ou depressivos. Já o TAB-II necessita da presença de pelo menos um episódio hipomaniaco e um episódio depressivo ao longo da vida, não havendo registro de episódios maníacos (American-Psychiatry-Association, 2014).

O episódio maníaco é definido como um período marcado por humor anormal, persistentemente elevado, expansível ou irritado associado a um aumento de energia por um período mínimo de uma semana, presente na maior parte do dia, quase todos os dias, sendo aceita uma duração menor se houver necessidade de internação. Associado a esse quadro, três ou mais dos sete sintomas a seguir devem ocorrer, levando a uma mudança importante de comportamento: 1) Autoestima inflada ou grandiosidade; 2) Redução da necessidade de sono; 3) Loquacidade ou pressão por fala; 4) Fuga de ideias ou aceleração de pensamentos; 5) Distraibilidade; 6) Agitação psicomotora ou aumento da atividade dirigida a objetivos; 7) Envolvimento excessivo em atividades com elevado risco de consequências negativas. A perturbação do humor causa prejuízos no funcionamento social ou profissional e não deve ter relação com uso de substâncias ou outras condições médicas (American-Psychiatry-Association, 2014).

Na hipomania, os critérios diagnósticos se assemelham aos da mania, no entanto a duração mínima corresponde a quatro dias e o quadro não é suficientemente grave para causar repercussões negativas significativas ao paciente (American-Psychiatry-Association, 2014).

A caracterização do episódio depressivo é muito semelhante ao do TDM, sendo necessários cinco ou mais dos nove sintomas elencados a seguir, com duração mínima de duas semanas presente na maior parte do dia, quase todos os dias: 1) Humor deprimido; 2) Diminuição do interesse ou prazer pela maioria das atividades; 3) Perda ou ganho significativo de peso; 4) Insônia ou hipersonia; 5) Agitação ou retardo psicomotor; 6) Fadiga ou perda de energia; 7) Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva; 8) Capacidade de concentração reduzida ou indecisão; 9) Pensamentos recorrentes de morte. A presença de pelo menos um dos dois primeiros sintomas é obrigatória. Além disso, o quadro provoca sofrimento significativa ou prejuízo funcional, afetando áreas importantes da vida do indivíduo (American-Psychiatry-Association, 2014).

Cicladores rápidos são um padrão caracterizados por pelo menos quatro episódios de humor (mania, hipomania ou depressão) em um ano. Para esse diagnóstico, deve haver um período de dois meses de remissão entre os episódios (Papadimitriou *et al.*, 2005). Eles se relacionam a uma maior duração da doença, idade de início precoce, maior uso de álcool e drogas ilícitas, menor resposta ao tratamento farmacológico e elevado risco de suicídio (Carvalho *et al.*, 2014; Buoli *et al.*, 2017).

Estudos em famílias e com polimorfismos de diferentes genes destacam o impacto dos fatores genéticos sobre o TAB (Craddock e Sklar, 2013; Ludwig e Dwivedi, 2016; Misiak, Stramecki, *et al.*, 2017). Alguns alelos relacionam-se a diferentes manifestações clínicas do transtorno, sendo sugeridos genótipos distintos para pacientes com TAB tipo I e II e para os cicladores rápidos (Fawcett e Agius, 2015; Buoli *et al.*, 2017). Certos polimorfismos parecem contribuir para a maior número e gravidade de tentativas de suicídio em pacientes bipolares (Finseth *et al.*, 2014; Costa Lda *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2015; Zai *et al.*, 2015). Pesquisadores têm investigado se a presença de alguns genes sugere uma melhor ou pior resposta terapêutica aos estabilizadores de humor (Budde *et al.*, 2017; Moreira, J. *et al.*, 2017; Amare *et al.*, 2018).

Fatores ambientais contribuem para o desenvolvimento do TAB e as suas oscilações de humor (Young e Dulcis, 2015; Marangoni *et al.*, 2016). A sazonalidade e a falta de exposição à luz podem precipitar episódios de humor (Geoffroy *et al.*, 2014; Bauer *et al.*, 2015). Estudos sugerem que a religiosidade intrínseca e o *coping* religioso positivo podem reduzir sintomas depressivos, melhorar qualidade de vida e prevenir tentativas de suicídio nos pacientes (Stroppa e Moreira-Almeida, 2013; Caribe *et al.*, 2015). No TAB,

a obesidade pode representar um fator preditor de mau prognóstico (Vannucchi *et al.*, 2014; Mansur *et al.*, 2017; Mora, E. *et al.*, 2017).

Muitas doenças orgânicas associam-se com os transtornos de humor. Diabetes, obesidade, tireoidopatias e outras disfunções metabólicas apresentam maior prevalência em pacientes com TDM ou TAB (Cosci *et al.*, 2015; Zanoveli *et al.*, 2016; Sayuriyamagata *et al.*, 2017; Parmentier e Sienaert, 2018). As doenças autoimunes também são frequentes nesses indivíduos (Calandre *et al.*, 2017; De Almeida Macedo *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2017; Marrie *et al.*, 2018). Doenças neurológicas e psiquiátricas compartilham uma gama de anormalidades biológicas que têm um papel contributivo na patogênese e fisiopatologia de ambas as doenças (Kallaur *et al.*, 2016; Jette *et al.*, 2017; Morris *et al.*, 2018). A relação dessas condições com doenças cardiovasculares tem sido explicada por mecanismos complexos e variados (Goldstein, 2017; Halaris, 2017; Kalelioglu *et al.*, 2018). Alterações inflamatórias e vasculares que ocorrem nos transtornos de humor justificam a coexistência entre as doenças psiquiátricas e essas comorbidades (Rosenblat e McIntyre, 2017; Sayana *et al.*, 2017; Sayuriyamagata *et al.*, 2017). Evidências indicam uma relação bidirecional entre quadros álgicos e transtornos de humor (Kudlow *et al.*, 2015; Bortolato *et al.*, 2016; Di Tommaso Morrison *et al.*, 2017; Naylor *et al.*, 2017).

Estudos em comunidade e em pacientes ambulatoriais ou hospitalizados mostram que pacientes com transtorno de humor apresentam mais comorbidades associadas ao uso de álcool e de substâncias ilícitas (Hunt *et al.*, 2016b; Messer *et al.*, 2017). Uma metanálise descreve um risco de 4,1 vezes maior para o TAB em pacientes que abusam do álcool (Hunt *et al.*, 2016a).

Os transtornos de humor também têm associação importante com outros transtornos mentais. Sintomas ansiosos residuais aumentam significativamente as chances de novos episódios de humor em pacientes com TAB (Lorenzo-Luaces *et al.*, 2017). A comorbidade entre o TAB e o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é frequente e resulta em maior gravidade de sintomas (Cerimele *et al.*, 2017). Os transtornos alimentares parecem um fator independente que contribui para a gravidade do TAB (Rolland *et al.*, 2017; Boulanger *et al.*, 2018). De forma análoga, o TAB também se associa a hábitos alimentares mais graves (Segura-Garcia *et al.*, 2017). A comorbidade com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (Ferrari *et al.*) é comum, mesmo na infância e

adolescência (Amerio *et al.*, 2014; Amerio *et al.*, 2015; Amerio *et al.*, 2016). Transtornos de personalidade também são associados a quadros de humor, embora mais estudos sejam necessários para esclarecer essa relação (Post *et al.*, 2018).

O tratamento do TAB envolve medidas farmacológicas e não-farmacológicas. Os estabilizadores de humor costumam agir melhorando sintomas maníacos e depressivos e prevenindo novos episódios de humor (Grunze *et al.*, 2017; Shah *et al.*, 2017). Embora devam ser evitados em monoterapia, o uso de antidepressivos associado a estabilizadores de humor ainda é controverso (Shim *et al.*, 2017). Uma metanálise recente indica que o exercício físico está associado a uma melhora dos sintomas depressivos, da funcionalidade e da qualidade de vida em pacientes bipolares, embora alguns estudos sugiram uma relação entre atividade física e mania (Melo, Daher Ede, *et al.*, 2016). A psicoeducação com pacientes e familiares pode garantir mudanças na percepção da doença, otimizar a adesão terapêutica e evitar descompensações (Bond e Anderson, 2015; Etain, Scott, *et al.*, 2017). A musicoterapia também tem se mostrado como alternativa para tratamento de sintomas depressivos, maníacos e ansiosos em pacientes bipolares (Schriewer e Bulaj, 2016). Tanto a terapia interpessoal como a de ritmo social também parecem contribuir para a melhora clínica (Inder *et al.*, 2017). Técnicas psicoterapêuticas podem aumentar a memória de aprendizado e reconhecimento provavelmente por ativação do hipocampo e do córtex pré-frontal dorsolateral (Deckersbach *et al.*, 2018).

## **2.2 Teoria inflamatória do Transtorno Afetivo Bipolar**

Alterações imunológicas relacionam-se à fisiopatologia de diversos transtornos neuropsiquiátricos (Kayser e Dalmau, 2011). Diversas evidências indicam a depressão e a esquizofrenia como doenças inflamatórias (Almond, 2013; Berk *et al.*, 2013; Rawdin *et al.*, 2013; Feigenson *et al.*, 2014; Horvath e Mirnics, 2014).

A teoria inflamatória tem surgido como uma explicação etiológica para o TAB. A inflamação e a resposta imunológica desempenham um papel na fisiopatologia dessa doença. O TAB apresenta comorbidade com diversas condições clínicas, compartilhando mecanismos fisiopatológicos e imunológicos comuns (Hamdani *et al.*, 2013). Nesse transtorno, a atividade inflamatória tem se associado a prejuízos cognitivos, distúrbios

metabólicos e risco cardiovascular (Lee *et al.*, 2013; Rosenblat *et al.*, 2015; Marshe *et al.*, 2017; Misiak, Stanczykiewicz, *et al.*, 2017).

Estudos sugerem alterações específicas em citocinas centrais e periféricas relacionadas ao tipo de TAB, ao estado de humor e a diferentes manifestações clínicas (Bai *et al.*, 2014; Bai *et al.*, 2015; Van Den Ameele *et al.*, 2016). Metanálises compararam a concentração sérica desses marcadores em pacientes bipolares e em controles saudáveis (Modabbernia *et al.*, 2013; Munkholm, Brauner, *et al.*, 2013; Munkholm, Vinberg, *et al.*, 2013; Stuart e Baune, 2014). A IL-4, a sIL-2R, o TNF- $\alpha$  e o sTNFR1 têm sido os marcadores mais associados ao TAB. Mesmo o estado de eutimia associa-se a um aumento de mediadores inflamatórios, principalmente o CXCL10 (Brietzke *et al.*, 2009; Barbosa *et al.*, 2013). A intensidade da atividade inflamatória pode se relacionar com maior tempo de doença, indicando pior prognóstico (Kauer-Sant'anna *et al.*, 2009; Grande *et al.*, 2014). Níveis mais elevados de Proteína C Reativa (PCR) também foram detectados em todas as fases da doença, principalmente durante episódios de mania (Cunha *et al.*, 2008; De Berardis *et al.*, 2008; Fernandes, Steiner, *et al.*, 2016).

A descrição de polimorfismos dos genes de mediadores inflamatórios em pacientes com TAB respalda essa teoria (Kim *et al.*, 2004; Rafiei *et al.*, 2013). Alterações no gene do TNF- $\alpha$  e do sistema HLA têm sido evidenciadas (Czerski *et al.*, 2008; Debnath *et al.*, 2013). Genes envolvidos na função mitocondrial são inibidos, enquanto outros associados à resposta imune e inflamação são expressos em maior intensidade (Konradi *et al.*, 2012).

A percepção do TAB como uma doença inflamatória reflete em seu manejo terapêutico. A ação anti-inflamatória dos estabilizadores de humor tem sido estudada. Estudos confirmam o efeito antioxidante e anti-inflamatório do lítio (Guloksuz *et al.*, 2012; De Sousa *et al.*, 2014; Nassar e Azab, 2014). O ácido valpróico e a carbamazepina também apresentaram propriedades semelhantes (Rapoport *et al.*, 2009; Ximenes *et al.*, 2012). Pesquisadores também têm testado a ação de algumas medicações anti-inflamatórias nos episódios de humor do TAB (Kargar *et al.*, 2014; Ayorech *et al.*, 2015). Um moderado efeito antidepressivo constatado em terapia adjuvante com anti-inflamatórios reforça essa teoria (Rosenblat *et al.*, 2016).

### 2.3 Ritmo circadiano nos transtornos psiquiátricos

O ritmo circadiano é definido como um padrão de funcionamento individual ao longo de um ciclo de 24h, envolvendo processos celulares, funções psicológicas e comportamentos (Hood e Amir, 2017). Em mamíferos, a principal estrutura que coordena essas ações é o núcleo supraquiasmático. Ele recebe informações do trato retinohipotalâmico, sincroniza o relógio biológico aos estímulos luminosos do ambiente externo e envia através por sinais sinápticos ou bioquímicos informações sobre o tempo do dia a várias regiões do cérebro e órgãos periféricos, como coração, pulmões, fígado e glândulas endócrinas (Dibner e Schibler, 2015).

Fatores como iluminação durante a noite, mudanças nos horários de alimentação ou de sono, trabalhos noturnos ou viagens transcontinentais podem desregular o relógio endógeno e causar repercussões no funcionamento do corpo. Eles estão relacionados com um maior risco de insônia, depressão e distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes tipo 2 (Wichniak *et al.*, 2017).

Desregulações do ritmo circadiano desempenham um importante papel na etiologia dos transtornos de humor, podendo representar causa ou consequência de desregulações de humor (Konno, 2013). Alterações circadianas são muito prevalentes nas pessoas que sofrem de transtornos de humor. De fato, mudanças no padrão de sono representam um dos critérios diagnósticos mais importantes para esses transtornos. Além disso, fatores ambientais, como mudanças dos horários de trabalho ou rotinas sociais irregulares podem modificar os ritmos circadianos e precipitar ou exacerbar os episódios de humor (Mcclung, 2013). Estudos recentes destacam que os mecanismos do relógio circadiano podem influenciar as vias neurológicas envolvidas no humor, como a neurotransmissão monoaminérgica, a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o núcleo supraquiasmático, as funções do bulbo olfatório e a neurogênese. Esses achados podem explicar os mecanismos bioquímicos envolvidos nessa complexa relação (Schnell *et al.*, 2014).

Pacientes com TAB manifestam mais irregularidade nos ritmos circadianos, mesmo em indivíduos sem drogas e independentemente do estado de humor (Melo *et al.*, 2017). Eles geralmente apresentam horários de sono e rotinas sociais mais irregulares e secreção anormal de melatonina e cortisol (Takaesu, 2018). Evidências fortes sustentam que essas características são marcadores estáveis de TAB e favorecem o aparecimento da doença

(Alloy *et al.*, 2017). Um estudo recente sugere que as alterações nas medidas de actigrafia associaram-se a níveis mais elevados de triglicéridos, maior pressão arterial sistólica e índice aterogênico elevado do plasma em pacientes bipolares eufímicos, aumentando o risco cardiovascular independentemente de fatores de confusão (Brochard *et al.*, 2018).

Polimorfismos em genes CLOCK parecem predizer episódios depressivos e comportamentos suicidas no TAB (Pawlak *et al.*, 2017). O sistema de relógio circadiano coordena os ritmos diários fisiológicos, metabólicos e comportamentais em mamíferos. Mecanismos moleculares deste sistema consistem em múltiplos genes, com o *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* (CLOCK) como um membro central. Ele desempenha um papel importante em uma ampla gama de comportamentos. Alterações no gene CLOCK estão associadas a transtornos psiquiátricos comuns (Schuch *et al.*, 2018). No TAB, esses genes têm se relacionado ao início do quadro, às manifestações clínicas, ao tipo de ciclagem, às alterações morfológicas e às respostas terapêuticas (Sjoholm *et al.*, 2010; Mccarthy *et al.*, 2012; Mccarthy *et al.*, 2016; Bollettini *et al.*, 2017).

Variações na preferência matutina/vespertina ou cronotipo frequentemente estão presentes em transtornos de humor (Muller e Haag, 2018). Pesquisas focadas nos efeitos dos genes circadianos indicaram que o cronotipo oferece esperança para o melhor entendimento e manejo de pacientes com TAB (Oliveira *et al.*, 2018). No entanto, estudos prospectivos são escassos e as conclusões não são claras.

## **2.4 Sono nos transtornos psiquiátricos**

O sono representa uma necessidade fisiológica fundamental para restaurar as funções internas, agindo, portanto, como agente homeostático (Holst e Landolt, 2015). É um estado regular, episódico e geralmente diário. Ele contribui para manutenção das funções mentais, como atenção, memória e orientação. Desregulações do sono podem comprometer o planejamento estratégico, a coordenação motora fina e o controle dos impulsos (Dalgarrondo, 2009; Scullin e Bliwise, 2015).

O modelo de dois processos reguladores do ciclo sono-vigília baseia-se na interação entre um processo homeostático (Processo S) e um processo controlado pelo marca-passo circadiano (Processo C). O processo S representa o débito do sono, aumenta durante a vigília e diminui durante o sono. Dessa forma, quando S se aproxima do limite inferior

do alcance, ele desencadeia o despertar; perto do limite superior, desencadeia o sono. O processo C é controlado pelo núcleo supraquiasmático e influenciado pela temperatura corporal e luminosidade externa. Portanto, os dois processos são regulados separadamente. Em humanos, uma desregulação forçada, uma periodicidade de sono-vigília imposta fora dos horários estabelecidos pelo marcapasso circadiano, resulta em sono ocorrendo em diferentes fases circadianas (Borbély *et al.*, 2016).

A ativação e o controle do sono relacionam-se principalmente à ação de neurônios gabaérgicos situados no núcleo pré-óptico ventrolateral do hipotálamo anterior. Esses neurônios inibem os centros responsáveis pela regulação da vigília, como o sistema reticular ativador ascendente e o prosencéfalo basal. Diversos neurotransmissores participam do sistema de alerta, incluindo a histamina, acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina e hipocretina, tornando essa regulação bastante complexa (Neves *et al.*, 2013).

Queixas de sono são comuns em pessoas com transtornos psiquiátricos, apresentando uma interação complexa e bidirecional. Os distúrbios do sono, particularmente a insônia, podem preceder e predispor a distúrbios psiquiátricos, podem representar uma comorbidade e agravar as doenças mentais ou podem constituir uma queixa integrante do quadro psíquico. Eles também podem mimetizar transtornos psiquiátricos ou resultar de medicação psicotrópica (Sutton, 2014).

As relações entre alterações de sono e depressão têm sido bastante estudadas. Estima-se que a insônia aumente em duas vezes a probabilidade de surgimento de TDM no futuro (Baglioni *et al.*, 2011). Uma metanálise com sete estudos prospectivos concluiu que tanto a redução como o aumento da duração do sono relacionaram-se à maior propensão de desenvolver episódios depressivos (Zhai *et al.*, 2015). Outra metanálise que incluiu 39 estudos e 147.753 participantes mostrou que pacientes com distúrbios do sono apresentam maior risco de ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídio (Pigeon *et al.*, 2012).

No TAB, os transtornos de sono são frequentes mesmo durante a eutímia (Abreu e Braganca, 2015; Ng *et al.*, 2015). Aumento da latência do sono, despertares noturnos e irregularidade dos horários de sono costumam ser as alterações mais evidenciadas no TAB (Ng *et al.*, 2015). Pessoas com alto risco para essa condição já manifestam distúrbios circadianos e do sono, indicando que essas alterações podem preceder o aparecimento da

doença (Melo, Garcia, *et al.*, 2016). Desregulações do sono podem representar fatores de mau prognóstico para a doença, contribuindo para a disfunção cognitiva e aumentando a ideação suicida nessa população (Ballard *et al.*, 2016; Kanady *et al.*, 2017; Stanley *et al.*, 2017). Alterações de sono e ritmo circadiano possam desempenhar um importante papel na síndrome metabólica em pacientes bipolares (Brochard *et al.*, 2016).

Poucos estudos longitudinais investigaram o impacto do sono nos episódios de humor no TAB com conclusões incertas. Um estudo recente sugere que desregulações do sono podem prever sintomas de humor mais graves e piores resultados em 6 meses (Sylvia *et al.*, 2018). Outro estudo mostrou uma associação entre sintomas depressivos mais graves e alterações no tempo total de sono (Krishnamurthy *et al.*, 2018). Mais pesquisas são necessárias para esclarecer a relação entre sono e episódios de humor no TAB.

## **2.5 Síndrome do Comer Noturno**

A SCN é um transtorno que se manifesta no período noturno sem preencher critérios para outros transtornos alimentares específicos. Apresenta-se com uma redução alimentar ao longo do dia associada a uma hiperfagia noturna e despertares frequentes e conscientes com ingesta alimentar compulsiva (Milano *et al.*, 2012; Brownell e Walsh, 2017).

O diagnóstico de SCN usado neste estudo baseia-se nos critérios estabelecidos por Allison *et al.*, 2010. Caracteriza-se pelo aumento exagerado de ingesta alimentar à noite, determinada pelo consumo mínimo de 25% de ingesta após a refeição noturna e/ou despertares noturnos para se alimentar por pelo menos duas vezes durante a semana. A consciência dos episódios de alimentação é necessária assim como o sofrimento ou prejuízo funcional. Além disso, três dos cinco critérios a seguir devem estar presentes: 1) hiporexia matinal; 2) forte desejo ou urgência em comer no horário entre o jantar e o início do sono ou durante despertares noturnos; 3) insônia inicial ou de manutenção; 4) crença de se alimentar para conseguir dormir; 5) humor deprimido à noite (Allison *et al.*, 2010).

A fisiopatologia dessa síndrome ainda é incerta. Uma maior concentração de transportadores de serotonina no mesencéfalo, previamente observada, pode explicar a desregulação do ritmo circadiano, da ingesta alimentar e da função neuroendócrina,

reforçando o uso de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) em seu tratamento (Stunkard *et al.*, 2009; Vander Wal, 2014). Estudos sugerem desregulação nos níveis de melatonina, cortisol e leptina em relação a controles saudáveis (Birketvedt *et al.*, 2014; Culbert *et al.*, 2016). O ato de comer possivelmente representa um meio de regulação emocional, explicando os episódios compulsivos e o aumento de peso na SCN (Meule *et al.*, 2014).

Evidências indicam importantes repercussões metabólicas dessa síndrome. Pacientes com SCN costumam registrar aumento de IMC (Geliebter *et al.*, 2016; Mccuen-Wurst *et al.*, 2018). Isso pode ser explicado pelo consumo de maiores quantidades de alimentos, principalmente hipercalóricos, no período noturno em que o gasto energético é menos intenso (Gallant *et al.*, 2014). Estima-se uma prevalência de SCN em 2-20% dos pacientes a serem submetidos à cirurgia bariátrica (Baldofski *et al.*, 2015; De Zwaan *et al.*, 2015). Hood *et al.*, 2014 observou que indivíduos com SCN revelam um pobre controle glicêmico, apresentando maiores valores de hemoglobina glicada (Hood *et al.*, 2014).

Transtornos psiquiátricos e SCN associam-se com frequência. Estudos indicam uma relação entre SCN, depressão e ansiedade (Küçükgöncü e Beştepe, 2014; Kucukgoncu *et al.*, 2014; Sevincer *et al.*, 2016). Um estudo prospectivo com sessenta indivíduos mostrou uma redução dos sintomas depressivos após cirurgia bariátrica, além de uma melhora dos sintomas de comer noturno principalmente em pacientes com sintomas depressivos prévios ao procedimento (Ferreira Pinto *et al.*, 2017). Pacientes obesos com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo relatam taxas de SCN bem acima da população geral (Palmese *et al.*, 2013). Em uma investigação sobre as características de personalidade em pacientes com essa síndrome, foram identificados traços mais marcantes de busca por novidades e prevenção de danos, características também compartilhadas por outros transtornos alimentares e depressão (Dalle Grave *et al.*, 2014). Outro estudo sugere uma relação entre transtornos de controle do impulso e dependência de nicotina (Saracli *et al.*, 2015).

Opções terapêuticas para a SCN têm sido investigadas. Os ISRS são apontados como alternativa farmacológica para a população geral (Vander Wal, 2014). Um estudo experimental com cinquenta pacientes demonstrou melhora dos sintomas da síndrome após terapia de luz, além de benefícios na regulação do humor e do sono (McCune e Lundgren, 2015). Psicoterapias podem representar uma opção de tratamento para essa síndrome, principalmente a abordagem cognitivo-comportamental (Berner e Allison,

2013). A psicoeducação, o relaxamento muscular progressivo e a atividade física também têm sido relacionados a boas respostas terapêuticas (Vander Wal *et al.*, 2015). Não foram identificados estudos em pacientes com TAB.

## **2.6 Atividade física nos transtornos mentais**

A atividade física pode contribuir para a prevenção e tratamento de muitas doenças mentais (Sciamanna *et al.*, 2017; Vancampfort *et al.*, 2017; Harvey *et al.*, 2018). O papel do exercício na redução da atividade inflamatória, aliado à alta associação do transtorno bipolar com complicações metabólicas e cardiovasculares, corrobora sua recomendação para essa condição (Moreira, F. P. *et al.*, 2017; Pedersen, 2017; Wageck *et al.*, 2018). Carpinello *et al.*, 2013 mostraram que pacientes com transtornos mentais tinham um estilo de vida mais sedentário e frequentemente relatavam o cansaço, a falta de motivação e a própria doença como barreiras à atividade física (Carpiniello *et al.*, 2013).

O exercício é uma estratégia eficaz no tratamento do TDM (Hallgren *et al.*; Krogh *et al.*, 2015). Ele melhora a aptidão cardiorrespiratória e a qualidade de vida física e psicológica em pessoas com essa doença (Schuch *et al.*, 2016; Stubbs *et al.*, 2016). Uma metanálise recente sugeriu uma associação entre atividade física e menor ideação suicida (Vancampfort *et al.*, 2018).

A atividade física altera a progressão do TDM ao otimizar os níveis de neurotransmissores, fatores neurotróficos, beta-endorfinas e cortisol. Além disso, as práticas regulares melhoram a neurogênese, a função imunológica, a regulação do estresse, a defesa antioxidante, os ritmos circadianos, as modificações epigenéticas e a manutenção do comprimento dos telômeros (Phillips, 2017).

Vários estudos mostraram que os pacientes bipolares comumente apresentam estilo de vida sedentário, definido como ausência ou prática irregular de atividade física (Janney *et al.*, 2014; McGlinchey *et al.*, 2014; Jewell *et al.*, 2015; Vancampfort, Stubbs, Venigalla, *et al.*, 2015; Vancampfort *et al.*, 2016). Uma prevalência reduzida de transtorno mental comórbido foi relatada em pacientes que praticam atividade física (Strohle *et al.*, 2007). O exercício físico aeróbico é um possível tratamento para a disfunção neurocognitiva no TAB (Kucyi *et al.*, 2010). Uma revisão sistemática reforça os efeitos positivos sobre sintomas depressivos, qualidade de vida e funcionamento (Melo, Daher Ede, *et al.*, 2016).

No entanto, pouco se sabe sobre seus efeitos a longo prazo. Estudos prospectivos que abordam o impacto do exercício sobre as recorrências de episódios de humor no TAB por períodos superiores a um ano não foram relatados.

## **2.7 Hemograma como mediador inflamatório**

As reações inflamatórias e a imunomodulação desempenham um papel importante na fisiopatologia do TAB (Rosenblat e McIntyre, 2017; Sayana *et al.*, 2017). O aumento da concentração de PCR tem sido observado independentemente do estado de humor, principalmente na mania (Fernandes, Steiner, *et al.*, 2016). Alterações das citocinas séricas e líquóricas, do catabólito do triptofano, do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e dos receptores de citocinas solúveis também foram evidenciadas no TAB, assim como no TDM e na esquizofrenia (Goldsmith *et al.*, 2016; Wang e Miller, 2018). Marcadores inflamatórios provavelmente se relacionam a anormalidades estruturais e funcionais no TAB, como córtex mais fino no giro temporal médio direito e perda de conectividade entre o córtex pré-frontal medial e a amígdala (Tu *et al.*, 2017). Níveis de interleucina(IL)-6 e IL-10 são possivelmente relacionados a um prejuízo funcional no TAB, mesmo na ausência de medicações (Wiener *et al.*, 2017). Uma revisão sistemática revelou a influência de mediadores inflamatórios (como PCR, antagonista do receptor de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) no comprometimento cognitivo (Misiak, Stanczykiewicz, *et al.*, 2017).

As relações de neutrófilos/ linfócitos (N/L) e de plaquetas/ linfócitos (P/L) foram recentemente investigadas como marcadores de inflamação sistêmica de baixo custo e amplamente disponíveis para muitas doenças. O aumento de N/L e P/L antes do tratamento prediz um pior prognóstico para muitos tipos de câncer (como carcinoma hepatocelular, trato biliar, esôfago, colo-retal, pulmão, mama, próstata e câncer renal), associando-se a maiores taxas de recorrência, menor sobrevida livre de recidiva e menor sobrevivência global (Song *et al.*, 2016; Tang *et al.*, 2016; Wei *et al.*, 2016; Yodying *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016; Boissier *et al.*, 2017; Tang *et al.*, 2017; Zhou e Luo, 2017; Najjar *et al.*, 2018). Esses marcadores também têm valor prognóstico confiável em pacientes com condições cardiovasculares, como doença arterial periférica, síndrome coronariana aguda, fibrilação atrial e doenças vasculares oclusivas (Kucuk *et al.*, 2016; Paquissi, 2016a; b; Li *et al.*, 2017). A N/L está associada ao aumento da mortalidade e morbidade a longo prazo após cirurgia cardíaca e vascular de grande porte (Tan *et al.*,

2015). A N/L pode representar um preditor independente do desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética, eventos cardíacos maiores e mortalidade subsequente (Digangi, 2016).

Poucos estudos avaliam o valor clínico e prognóstico de N/L e P/L em pacientes psiquiátricos. Sugere-se que os níveis de N/L estão aumentados em pacientes com esquizofrenia com relações positivas significativas com estresse oxidativo e sintomas psicopatológicos (Semiz *et al.*, 2014; Kulaksizoglu e Kulaksizoglu, 2016). Um estudo preliminar concluiu que a sensibilidade da N/L em si não é suficientemente forte para a utilidade diagnóstica na doença de Alzheimer (Rembach *et al.*, 2014). Associações significativas entre o N/L e a carga amilóide neocortical foram encontradas em análises transversais, mas essa relação foi perdida após análises longitudinais.

Poucos estudos investigaram a relação entre TAB, N/L e P/L. Os pacientes com TAB frequentemente tiveram maior N/L e P/L, em comparação com controles saudáveis (Cakir *et al.*, 2015; Kalelioglu *et al.*, 2015; Mazza *et al.*, 2018). A N/L pode ser um preditor de risco suicida em pacientes com história familiar positiva de tentativas de suicídio (Ivkovic *et al.*, 2016). Um estudo recente demonstrou uma correlação negativa entre N/L e atenção em testes cognitivos (Saglam Aykut *et al.*, 2018). No entanto, nenhum estudo analisou o impacto dos valores de NLR e PLR no prognóstico de pacientes com TB.

### **3 JUSTIFICATIVA**

O TAB é uma condição clínica comum, associada a uma elevada morbimortalidade e baixas taxas de diagnóstico e tratamento. Alta prevalência de transtornos do sono e do ritmo tem sido identificada em pacientes bipolares com potenciais repercussões. Diversas questões permanecem por serem esclarecidas, entre elas a influência dos padrões do sono e do ritmo sobre as alterações metabólicas, a disfuncionalidade, e a evolução da doença. Em associação ao tratamento farmacológico, intervenções não-farmacológica potencialmente modificam positivamente o sono, o ritmo, o metabolismo e o humor na população com TAB. Estudos prospectivos especificamente avaliando as consequências das alterações do sono, do cronotipo e da SCN podem identificar alvos modificáveis e relacionados à maior gravidade da doença. Dessa forma, é importante estudar as características clínicas e as alterações do ritmo e do sono em pacientes com TAB e de forma prospectiva, determinar a relação dessas alterações com episódios de humor e interações.

#### **Pergunta de partida**

As alterações do ritmo e do sono associam-se com as manifestações clínicas e a evolução do TAB?

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Avaliar o sono e o ritmo em pacientes com TAB em eutimia, suas relações clínicas e funcionais e repercussões prognósticas,

### **4.2 Objetivos Específicos**

Em uma população pacientes com TAB em eutimia, avaliar:

1. O perfil sociodemográfico, antropométrico e clínico dos pacientes, comparando com controles saudáveis
2. O nível de ansiedade, atividade física e funcionalidade
3. A qualidade do sono, a gravidade da insônia e a sonolência diurna, assim como sua relação entre os parâmetros do sono e os níveis de ansiedade, a atividade física e a funcionalidade
4. O cronotipo e sua associação com as características clínicas, funcionalidade e alterações do sono
5. A prevalência da SCN e a gravidade dos sintomas, bem como sua relação com dados clínicos, funcionalidade e alterações do ritmo e do sono
6. A relação entre as alterações do sono e do ritmo com a evolução do TAB ao longo de 18 meses (episódios de humor e internações)
7. Associações entre as relações neutrófilos-linfócitos (N/L), plaquetas-linfócitos (P/L), parâmetros do sono e fatores prognósticos do TAB

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento do estudo**

O estudo foi realizado ao longo de dezoito meses, de abril de 2016 a outubro de 2017, com base em questionários sociodemográfico e clínico, escalas padronizadas, medidas antropométricas e exames laboratoriais.

O estudo foi dividido em duas etapas. A primeira parte consistiu em uma avaliação observacional e transversal, na qual se investigou as relações entre parâmetros do sono, ritmo, ansiedade, atividade física, antropometria e manifestações clínicas. Em um segundo momento, os pacientes e seus prontuários foram reexaminados após 18 meses na busca por ocorrência de episódios de humor e internações ao longo desse período.

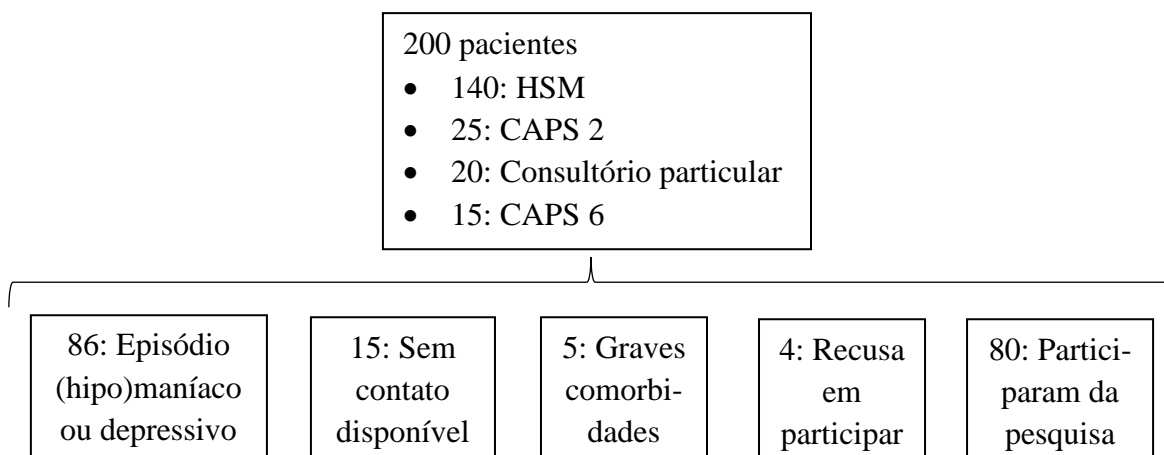
### **5.2 População do estudo**

A pesquisa incluiu uma amostra de pacientes acompanhados com diagnóstico de TAB proveniente de quatro instituições selecionadas por conveniência: Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) da Regional 2 e 6, clínica particular e serviços ambulatoriais gerais e especializados vinculados à Residência Médica em Psiquiatria do Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto (HSM), todos localizados em Fortaleza/Ceará (CE).

O HSM, principal local de onde provieram os pacientes, é uma unidade de referência no atendimento em psiquiatria do estado do Ceará. Nele se localiza a única emergência pública psiquiátrica do estado. Ele é composto por quatro enfermarias gerais de internamento (cada qual com quarenta leitos), dois hospitais-dia (cada qual com trinta leitos) e uma unidade de desintoxicação de dependentes químicos, com vinte leitos, onde os pacientes internam-se voluntariamente. O HSM também disponibiliza atendimento a um grande número de pessoas em ambulatórios gerais e especializados.

Duzentos pacientes foram selecionados, e 80 participaram do estudo. A Figura 1 mostra o algoritmo de seleção dos participantes. Quarenta controles, pareados por gênero e idade, foram recrutados da população geral por conveniência, principalmente entre conhecidos dos pesquisadores e funcionários das instituições. Os indivíduos do grupo

controle não tinham história de TAB, depressão unipolar grave ou comorbidade clínica ou psiquiátrica grave.



**Figura 1. Algoritmo de seleção dos pacientes participantes do estudo**

### **5.2.1 Critérios de inclusão**

- Ter mais de dezoito anos de idade
- Ter diagnóstico de transtorno afetivo bipolar
- Estar em eutímia há 3 meses
- Ser acompanhado regularmente nos ambulatórios gerais ou especializados

### **5.2.2 Critério de exclusão**

- Presença de outros transtornos psiquiátricos graves no momento da pesquisa
- Presença de comorbidades clínicas graves, como neoplasias avançadas, doenças neurológicas e autoimunes graves e insuficiência renal, hepática ou cardíaca
- Recusa em responder ao questionário ou escalas ou em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
- Recusa em realizar os exames laboratoriais

## **5.3 Coleta de dados**

O estudo foi iniciado após a anuência das instituições participantes e a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) [CEP No. 1.133.447 em 08/07/2015] (Anexo A). Os pesquisadores contactaram os psiquiatras que trabalhavam nos locais, forneceram-lhes

explicações sobre a pesquisa e solicitaram-lhes uma lista de pacientes com TAB, com seu atual estado afetivo. À medida que os pacientes em eutimia eram identificados, os pesquisadores os recrutavam de forma consecutiva e aplicavam as escalas para confirmar o estado de eutimia. Dessa forma, foram incluídos 80 pacientes em eutimia, há pelo menos três meses.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), a coleta de dados foi feita através de uma entrevista face-a-face. Um psiquiatra e três médicos residentes de psiquiatria previamente treinados aplicaram questionários e escalas e mensuraram o peso, a estatura, a circunferência abdominal e o perímetro cervical dos pacientes.

Depois de 18 meses, os pesquisadores verificaram a ocorrência de episódios de humor e internações hospitalares através do relato dos pacientes e do registro hospitalar. Os médicos foram contactados nos casos em que as informações não estavam claras.

#### **5.4 Instrumentos**

O questionário-base clínico estruturado consistiu em três tópicos: dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos e uso de substâncias (Apêndice B). Os subitens de cada um desses domínios são listados abaixo:

- Dados sociodemográficos: gênero, estado civil, idade, escolaridade e instituição ao qual está vinculado
- Dados clínicos: tipo de transtorno bipolar, início da doença, tempo de doença não-tratada, ciclagem, número de internações prévias, data da última internação, história familiar, medicações em uso e comorbidades clínicas e psiquiátricas
- Dados antropométricos: peso, altura, circunferência abdominal, quadril, perímetro cervical e cintura
- Uso de substâncias: consumo de tabaco, álcool e drogas ilícitas

Os pesquisadores confirmaram a eutimia dos pacientes através de escalas validadas que investigam os sintomas de humor: depressivos (*Hamilton Rating Scale for Depression* ou Escala de Hamilton para Depressão – HAM-D) e maníacos (*Young Mania Rating Scale* – YMRS ou Escala de mania de Young).

Outras escalas avaliaram a ansiedade (Escala de Hamilton para Ansiedade - HAM-A), a funcionalidade (*Functioning Assessment Short Test* – FAST), o padrão de atividade física (*International Physical Activity Questionnaire- short form* – IPAQ-SF) e o hábito alimentar noturno (*Night Eating Questionnaire* ou Questionário sobre os hábitos de comer noturno – NEQ).

Este estudo também investigou a qualidade do sono (pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg – IQSP), a sonolência diurna (pela *Epworth Sleepiness Scale* – ESS ou Escala de Sonolência de Epworth), a gravidade da insônia (pelo *Insomnia Severity Index* – ISI ou Índice de Gravidade da Insônia) e o cronotipo (*Morningness–Eveningness Questionnaire* – MEQ ou Questionário de Matutuidade-Vespertinidade).

#### **5.4.1 Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D)**

A HAM-D é um instrumento validado e amplamente usado para avaliação de sintomas depressivos (Anexo B). Uma de suas versões mais utilizadas consta de 17 itens, com pontuação total variando de 0 a 52. Nesse trabalho, o ponto de corte adotado foi o valor de sete pontos. Escores de 7 a 17 indicam depressão leve; 18 a 24, moderada; e 25 ou mais, grave (Zimmerman *et al.*, 2013).

#### **5.4.2 Escala de Mania de Young (YMRS)**

A YMRS foi elaborada em 1978, está validada no Brasil e é bastante utilizada na avaliação de sintomas maníacos (Anexo C). O escore 8 será usado como ponto de corte para a definição de mania. A maior pontuação se relaciona a uma maior gravidade do quadro, conforme discriminado a seguir: 8-15 pontos sugerem mania leve; 16-25, mania moderada; e 26 ou mais, mania grave (Vilela *et al.*, 2005; Lukasiewicz *et al.*, 2013).

#### **5.4.3 Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A)**

A HAM-A gradua o nível de ansiedade. Ela é composta por quatorze itens, com pontuações de 0 a 4 para cada um (Anexo D). O escore total varia de 0 a 56. A escala estratifica o nível de ansiedade em: leve ( $\leq 17$  pontos), moderado (18 a 24 pontos) e grave ( $\geq 25$  pontos). Este estudo definiu os pacientes como ansiosos quando pontuavam 18 ou mais na HAM-A (Hamilton, 1959; Maier *et al.*, 1988).

#### **5.4.4 Functioning Assessment Short Test (FAST)**

O FAST verifica a funcionalidade dos pacientes com TAB, com base nos últimos quinze dias (Anexo E). É formado por 24 itens, organizados em seis categorias: autonomia, trabalho, cognição, finanças, relacionamentos interpessoais e lazer. Cada sentença é pontuada de zero a três. Maiores escores sinalizam pior funcionalidade (Rosa *et al.*, 2007; Cacilhas *et al.*, 2009).

#### **5.4.5 International Physical Activity Questionnaire - short form (IPAQ-SF)**

O IPAQ avalia a prática de atividade física de acordo com o tipo, a frequência e a duração (Anexo F). Ele classifica o padrão de atividade física em inativo, minimamente ativo e altamente ativo (Lee *et al.*, 2011).

O equivalente metabólico (Bauer *et al.*) equivale à energia suficiente para o organismo se manter em repouso. Uma atividade física equivalente a 4MET, por exemplo, representa um gasto calórico quatro vezes superior ao do repouso (De Faria Coelho-Ravagnani *et al.*, 2013).

Consideram-se altamente ativos os indivíduos que apresentam uma atividade física vigorosa incluindo pelo menos três dias na semana com gasto energético de pelo menos 1.500 MET-minutos/semana ou qualquer combinação de caminhadas, atividades físicas de intensidade moderada e vigorosa por sete ou mais dias com consumo energético de pelo menos 3000 MET-minutos/semana (Craig *et al.*, 2003).

Já a atividade física mínima é definida como três ou mais dias de atividade vigorosa por pelo menos 20 min/dia ou cinco ou mais dias de caminhada ou atividade física de moderada intensidade por 30 min ao dia ou cinco ou mais dias de qualquer combinação entre caminhada e atividades físicas de moderada ou vigorosa intensidade, atingindo pelo menos 600 MET-minutos/semana. Em contraposição, os inativos não preenchem critérios para nenhuma das duas categorias anteriores (Craig *et al.*, 2003).

Neste estudo, os participantes foram classificados em ativos (agrupando aqueles altamente ativos e com atividade física mínima) e inativos.

#### ***4.4.6 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg (IQSP)***

Para avaliação da qualidade do sono, utilizou-se o IQSP, validado no Brasil e reconhecido mundialmente (Anexo G). Ele é composto por 24 quesitos, divididos em sete dimensões e pontuados na seguinte escala: 0 (muito bom), 1 (bom), 2 (ruim) e 3 (muito ruim). O somatório dos valores de cada categoria varia entre 0 a 21. Pontuações acima de cinco indicam má qualidade do sono (Mollayeva *et al.*, 2016).

#### ***4.4.7 Índice de Gravidade da Insônia (ISI)***

O ISI se fundamenta em critérios de insônia de acordo com o DSM-IV. Dessa forma, avalia problemas no início e manutenção do sono, despertar precoce, interferência nas atividades diurnas, preocupação com problemas relativos ao sono e satisfação com os seus padrões (Anexo H). A escala consiste em sete quesitos com pontuações de 0 a 5 para cada um deles. De acordo com o somatório da pontuação, o paciente é classificado em: ausência de insônia clinicamente significativa (0 a 7 pontos), insônia leve (8 a 14 pontos), insônia moderada (15 a 21 pontos), insônia grave (22 a 28 pontos) (Morin *et al.*, 2011). Neste estudo, a insônia foi classificada como ausente (0 a 7 pontos) ou presente (8 pontos ou mais) na ISI.

#### ***4.4.8 Escala de Sonolência de Epworth***

A ESS pontua em uma escala de 0 a 3 a probabilidade de cochilar em oito situações cotidianas (Anexo I). A soma dos escores igual ou superior a 10 reflete Sonolência Excessiva Diurna (SED) (Kendzierska *et al.*, 2014).

#### ***4.4.9 Questionário de Matutividade-Vespertinidade (MEQ)***

O MEQ é um questionário autoaplicável desenvolvido por Horne e Östberg em 1976 (Anexo J). Ele está validado no Brasil e é amplamente usado em pesquisas. Esse questionário foi criado para definir o cronotipo, avaliando o período do dia em que a pessoa está mais alerta. As pontuações variam de 16-86. Escores entre 16 e 30 indicam tipo noturno definitivo; entre 31 e 41, o tipo noturno moderado; entre 42 e 58, o tipo intermediário; entre 59-69, o tipo matutino moderado; e entre 70 e 86, o tipo matutino

definitivo (HORNE; OSTBERG, 1976). Neste estudo, os participantes foram classificados em matutinos ( $\geq 42$  pontos no MEQ) e não matutinos ( $< 42$  pontos).

#### **5.4.10 Questionário sobre os hábitos de comer noturno (NEQ)**

O NEQ é um instrumento autoaplicável, validado no Brasil, de fácil compreensão e aplicação (Anexo K). Ele consiste em quatorze questões tipo *Likert*, cada uma pontuando de zero a quatro. Escores superiores a 24 sugerem a SCN (Allison *et al.*, 2010).

### **5.5 Medidas antropométricas e laboratoriais**

Um profissional habilitado registrou o peso, a estatura, a circunferência abdominal, o quadril, o perímetro cervical e a pressão arterial de cada paciente. O IMC foi calculado através da razão do peso pelo quadrado da altura. Ele foi utilizado para classificar os pacientes em eutróficos (17,5-24,9), com sobrepeso (25-29,9) e obesos ( $> 30$ ) (Nuttall, 2015). Valores de cintura maiores que 94 em homens e 80 em mulheres indicaram alteração (Lean *et al.*, 1995). A relação cintura-quadril recomendada foi menor que 0,9 nos homens e 0,85 nas mulheres (Organization, 2011). A circunferência do pescoço superior a 40 em homens e 37 em mulheres sugeriu maior risco de SAHOS (Joshi *et al.*, 2016).

Foi coletada amostra de sangue de cada paciente para a realização de hemograma completo. Após o resultado do exame, foram calculadas as razões neutrófilos-linfócitos (N/L) e linfócitos-plaquetas (L/P). Posteriormente, essas relações foram avaliadas como fatores prognósticos para a doença. A média dos valores N/L e L/P foi usada como ponto de corte a partir do qual se definiu essas razões como altas ou baixas.

### **5.6 Análise dos dados**

Os dados foram expressos em valores absolutos, valores de frequência, média, desvio padrão (DP) e erro padrão (EP), quando adequado. Os resultados obtidos foram comparados entre pacientes e controles. O teste de Levene foi usado para examinar a igualdade de variância e o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da amostra. Para as variáveis contínuas, foram utilizados a ANOVA ou o teste t de Student. Para as variáveis que não cumpriram a exigência de homogeneidade de variância, os

testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis e o de Mann-Whitney U foram utilizados. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste exato de Fisher. Teste de correlação foi realizado para avaliar possíveis relações entre duas escalas ou variáveis contínuas. O teste de Kaplan-Meier foi usado para estimar a probabilidade de ocorrência dos episódios de humor e internações condicionada a presença de fatores específicos. A análise foi realizada pelo programa Statistical Package for Social Sciences V24.0 [SPSS Inc, Chicago (IL), E.U.A.]. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se  $p < 0,05$ .

### **5.7 Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa seguiu os princípios éticos (autonomia, beneficência, não-maleficência e equidade) estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), conforme Resolução 466/2012 (Guerriero, 2016). Os pesquisadores preservaram o anonimato dos participantes, resguardando os aspectos que possam lhes identificar ou causar constrangimentos.

A inclusão no estudo somente ocorreu após uma explicação detalhada de seus objetivos fornecida oralmente e por escrito. A participação na pesquisa foi voluntária, mediante a assinatura de um TCLE (Apêndice 1). Houve liberdade para deixar de participar do estudo em qualquer momento, sem quaisquer prejuízos. O risco relacionado ao fornecimento de informações pessoais e à participação em entrevistas com instrumentos de avaliação e exames laboratoriais séricos foi considerado mínimo.

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo CEP da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, definido pela Plataforma Brasil, página virtual vinculada ao Sistema Nacional de Ética e Pesquisa (SISNEP), sob o número de registro CAAE 44561115.5.0000.5051 e número de aprovação 1.133.447 (em 08/07/2015) (Anexo 1).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Perfil sociodemográfico e clínico

Neste estudo, foram avaliados 80 pacientes com TAB e 40 controles. A Tabela 1 mostra o perfil sociodemográfico dos casos e controles. Em ambos os grupos, a maioria era do gênero feminino (61,3% dos casos e 62,5% dos controles) e tinha mais de oito anos de escolaridade (67,5% dos casos e 87,5% dos controles). Observou-se uma predominância de indivíduos casados tanto entre os pacientes quanto os controles (46,3% e 57,5%, respectivamente). A idade dos pacientes variou entre 20 e 68 anos (média:  $42,3 \pm 1,4$ ), sem diferença em relação aos controles (teste exato de Fisher,  $p=0,12$ ). Os pacientes apresentavam um menor número de anos escolares ( $p=0,02$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1. Perfil sociodemográfico dos casos (n=80) e controles (n=40)**

	Casos		Controles		Valor de p
	N=80	%	N=40	%	
Gênero					
Feminino	49	61,3	25	62,5	0,89
Masculino	31	38,7	15	37,5	
Estado Civil					
Casado	37	46,3	23	57,5	0,09
Solteiro	29	36,3	15	37,5	
Viúvo ou divorciado	14	17,4	2	5	
Escolaridade					
≤ 8 anos	26	32,5	5	12,5	0,02*
> 8 anos	54	67,5	35	87,5	

Teste exato de Fisher

\*  $p < 0,05$

A Tabela 2 compara os dados antropométricos e o uso de álcool e nicotina entre casos e controles. Foi identificado maior número de tabagistas entre os pacientes que entre os controles (16,3% vs 2,5%, respectivamente; teste exato de Fisher,  $p=0,02$ ). Houve predomínio da ingestão alcoólica entre os indivíduos saudáveis em relação aos pacientes (10% vs 25%; teste exato de Fisher,  $p=0,03$ ). Em relação aos controles, os pacientes tiveram maior IMC (29,4 vs 25,9; teste t,  $p=0,001$ ) e maior cintura (100,8 vs 87,0; teste t,  $p < 0,001$ ). Os pacientes bipolares apresentavam mais sobrepeso/obesidade que os controles (78,8% vs 50%; teste exato de Fisher,  $p=0,001$ ). Além disso, a circunferência abdominal e a relação cintura-quadril apresentavam-se mais elevada nos pacientes

bipolares que nos controles (81,3% vs 52,5% e 77,5% vs 40%, respectivamente; teste exato de Fisher,  $p=0,001$  e  $p<0,001$ ).

**Tabela 2. Dados antropométricos e uso de álcool e nicotina dos casos (n=80) e controles (n=40)**

	Casos		Controles		Valor de p
	N=80	%	N=40	%	
IMC					
Normal	17	21,2	20	50	0,001**
Aumentado	63	78,8	20	50	
Circunferência Abdominal					
Normal	15	18,7	19	47,5	0,001**
Aumentado	65	81,3	21	52,5	
Relação cintura-quadril					
Normal	18	22,5	24	60	<0,001**
Aumentado	62	77,5	16	40	
Perímetro cervical					
Normal	52	65	29	60	0,41
Aumentado	28	35	11	40	
Tabagismo					
Sim	13	16,3	1	2,5	0,02*
Não	67	83,7	39	97,5	
Consumo de álcool					
Sim	8	10	10	25	0,03*
Não	72	90	30	75	

Abreviação: IMC: Índice de Massa Corpórea

Teste exato de Fisher

\* $p<0,05$

\*\* $p<0,01$

A Tabela 3 detalha as características clínicas específicas dos pacientes bipolares. A maioria tinha o diagnóstico de TAB-I (86,3%) e apresentava história familiar positiva para transtornos psiquiátricos (73,8%). Não foram identificados cicladores rápidos na amostra. O tempo médio de doença foi de  $15 \pm 11,3$  anos. Quanto ao número de internações psiquiátricas, 37 pacientes (46,2%) tinham três ou mais internações; 25 (31,3%) não haviam se internado previamente; 12 (15%) uma internação; e 6 (7,5%) duas internações. Dentre os que se internaram, 45,5% tiveram a última hospitalização psiquiátrica há 12 meses ou menos.

Quanto ao uso de medicações psicotrópicas, 48 (60%) usavam carbonato de lítio, 49 (61,3%) antipsicóticos atípicos, 27 (46,3%) outros estabilizadores de humor, 17 (21,3%) benzodiazepínicos e 7 (8,8%) antidepressivos. Trinta e quatro pacientes (42,5%) usavam três ou mais medicações psicotrópicas simultaneamente.

Quarenta e um pacientes (51,3%) têm comorbidades clínicas, sendo as mais prevalentes: dislipidemia (13, 16,3%), hipotireoidismo (13, 16,3%), diabetes (12, 15%) e hipertensão arterial (6, 7,5%). Cinco pacientes tinham comorbidades psiquiátricas: 2, Transtorno de Personalidade *Boderline*; 2, Retardo Mental moderado e 1 Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

**Tabela 3. Perfil clínico específico dos pacientes com TAB (n=80)**

	Número	Percentual (%)
Tipo de TAB		
1	69	86,3
2	2	2,5
Não-especificado	9	11,2
História Familiar		
Positiva	59	73,8
Negativa	21	26,2
Número de internações		
Nenhuma	25	31,3
Uma	12	15
Duas	6	7,5
Três ou mais	37	46,2
Tempo da última internação		
Sem internações	25	31,3
Menos de um ano	25	31,2
Entre um e cinco anos	20	25
Mais de 5 anos	10	12,5

Abreviação: TAB: Transtorno Afetivo Bipolar

## 6.2 Ansiedade, atividade física e funcionalidade

De acordo com a escala HAM-A, 16 pacientes (20%) manifestaram ansiedade: 9 (11,3%), leve a moderada; 1 (1,3%), moderada a grave e 6 (7,5%), grave. Quanto aos níveis de atividade física, 38 pacientes (47,5%) eram inativos; 42 (52,5%), ativos: 31 (38,8%), minimamente ativos; e 11 (13,8%), altamente ativos.

A Tabela 4 mostra que não houve diferença nos níveis de ansiedade e atividade física entre pacientes e controles. A pontuação média da HAM-A foi de  $10,2 \pm 1,12$  pontos nos pacientes bipolares, comparada com  $12,6 \pm 1,22$  pontos nos controles (teste t,  $p=0,23$ ). Em relação ao IPAQ, os casos obtiveram  $1363,3 \pm 168,78$  pontos, e os controles  $1379,6 \pm 250,2$  pontos (teste t,  $p=0,95$ ).

Nos pacientes bipolares, não houve relação entre a presença de ansiedade e o gênero (teste exato de Fisher,  $p=0,26$ ), a idade (teste t,  $p=0,60$ ), o estado civil (ANOVA,  $p=0,53$ ), o tabagismo (teste exato de Fisher,  $p=0,44$ ), o etilismo (teste exato de Fisher,  $p=1,00$ ), o

IMC (teste t,  $p=0,68$ ), a medida da cintura (teste t,  $p=0,92$ ), a medida cintura-quadril (teste t,  $p=0,88$ ), o perímetro cervical (teste t,  $p=0,89$ ), número de internações (teste t,  $p=0,86$ ) e o tempo desde a primeira crise (teste t,  $p=0,54$ ).

**Tabela 4. Ansiedade e atividade física dos pacientes (n=80) e controles (n=40)**

	Casos		Controles		Valor de p
	N=80	%	N=40	%	
Ansiedade					
Sim	16	20	12	30	0,22
Não	64	80	28	70	
Atividade física					
Sedentário	38	47,5	21	52,5	0,60
Ativo	42	52,5	19	47,5	

Teste exato de Fisher

Os pacientes bipolares fisicamente ativos apresentaram menor IMC (teste t,  $p=0,006$ ) e medida de cintura (teste t,  $p=0,002$ ), além de uma tendência a uma menor relação cintura-quadril (teste t,  $p=0,08$ ). O nível de atividade física não apresentou relação com o gênero (teste exato de Fisher,  $p=0,49$ ), a idade (teste t,  $p=0,60$ ), o estado civil (ANOVA,  $p=0,33$ ), o tabagismo (teste exato de Fisher,  $p=0,76$ ), o etilismo (teste exato de Fisher,  $p=1,00$ ), o perímetro cervical (teste t,  $p=0,20$ ), número de internações (teste t,  $p=0,59$ ) e o tempo desde a primeira crise (teste t,  $p=0,98$ ).

A funcionalidade nos pacientes e controles é demonstrada na Tabela 5. Os pacientes demonstraram pior desempenho cognitivo (Mann-Whitney,  $p=0,02$ ); e os controles, maior dificuldade para lazer (Mann-Whitney,  $p=0,01$ ). Houve uma tendência à diferença na funcionalidade geral entre pacientes e controles (Mann-Whitney,  $p=0,07$ ).

**Tabela 5. Funcionalidade dos pacientes (n=80) e controles (n=40) segundo FAST**

	Casos		Controles		Valor de p
	Média	Erro Padrão	Média	Erro Padrão	
Autonomia	2,4	0,33	3,6	0,49	0,06
Trabalho	3,9	0,52	4,2	0,70	0,74
Cognição	6,3	0,57	4,5	0,49	0,02**
Finanças	1,5	0,24	2,0	0,31	0,18
Relações	3,7	0,50	4,9	0,84	0,21
Lazer	1,6	0,21	2,6	0,32	0,01**
Total	17,8	1,8	23,8	2,7	0,07

Teste Mann-Whitney

\* $p<0,05$

\*\* $p<0,01$

Mulheres com TAB registraram pior funcionalidade que os homens (FAST total=20,8±2,4 vs 13,0±2,7, Mann-Whitney, p=0,03) (Tabela 6). Além disso, menor funcionalidade associou-se à obesidade/sobrepeso (FAST total=20,2±2,1 vs 8,7±2,6, Mann-Whitney, p=0,004). a uma maior cintura (FAST total=19,5±3,5 vs 10,5±2,1, Mann-Whitney, p=0,01) e a uma maior relação cintura-quadril (FAST total=19,6±2,1 vs 11,5±3,4, Mann-Whitney, p=0,02). Uma pior funcionalidade relacionou-se a um maior tempo de doença (correlação, p=0,03), mas não com o número de internações (correlação, p=0,67).

**Tabela 6. Relação da funcionalidade segundo FAST com dados demográficos, antropométricos e uso de substâncias lícitas (n=80)**

Variáveis	FAST (Média±EP)	Valores de p
Gênero		
Masculino	13,0±2,7	0,03*
Feminino	20,8±2,4	
Sobrepeso/ Obesidade		
Presente	20,2±2,1	0,004**
Ausente	8,7±2,6	
Cintura		0,01*
Normal	10,5±2,1	
Aumentada	19,5±3,5	
Cintura-Quadril		0,02*
Normal	11,5±3,4	
Aumentada	19,6±2,1	
Circunferência do pescoço		0,94
Normal	18,5±2,4	
Aumentada	16,4±2,8	
Tabagismo		
Presente	10,0±3,2	0,08
Ausente	19,3±2,1	
Etilismo		
Presente	12,5±5,3	0,25
Ausente	18,4±1,9	

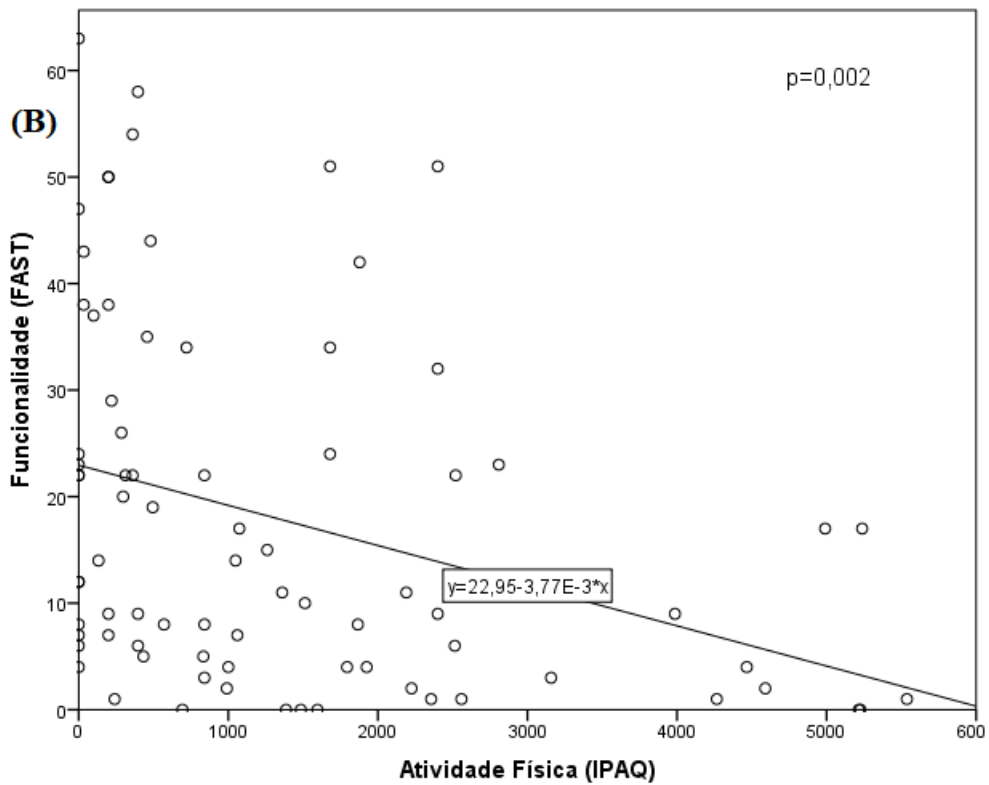
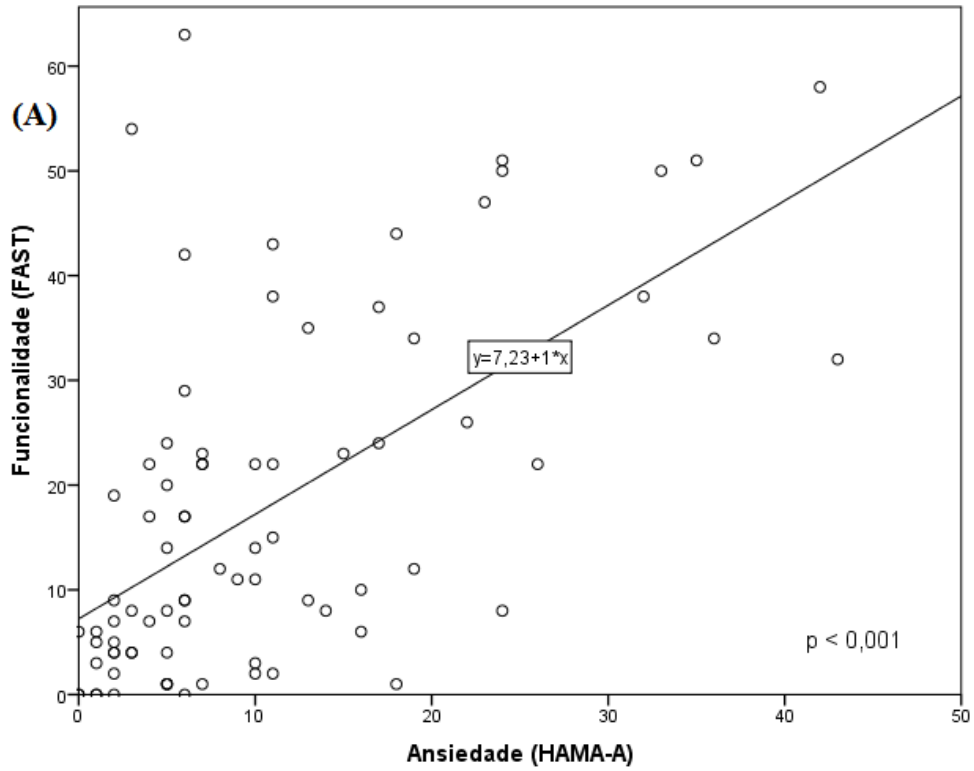
Abreviação: EP: erro padrão

Teste Mann-Whitney

\*p<0,05

\*\*p<0,01

Houve uma correlação positiva entre os escores do FAST e ansiedade (correlação, p<0,001) e uma correlação negativa entre os escores do FAST e a atividade física (correlação, p=0,002) (Figura 2).



**Figura 2. Relação entre os níveis de funcionalidade com ansiedade (A) e atividade física (B) (n=80)**

### 6.3 Sono

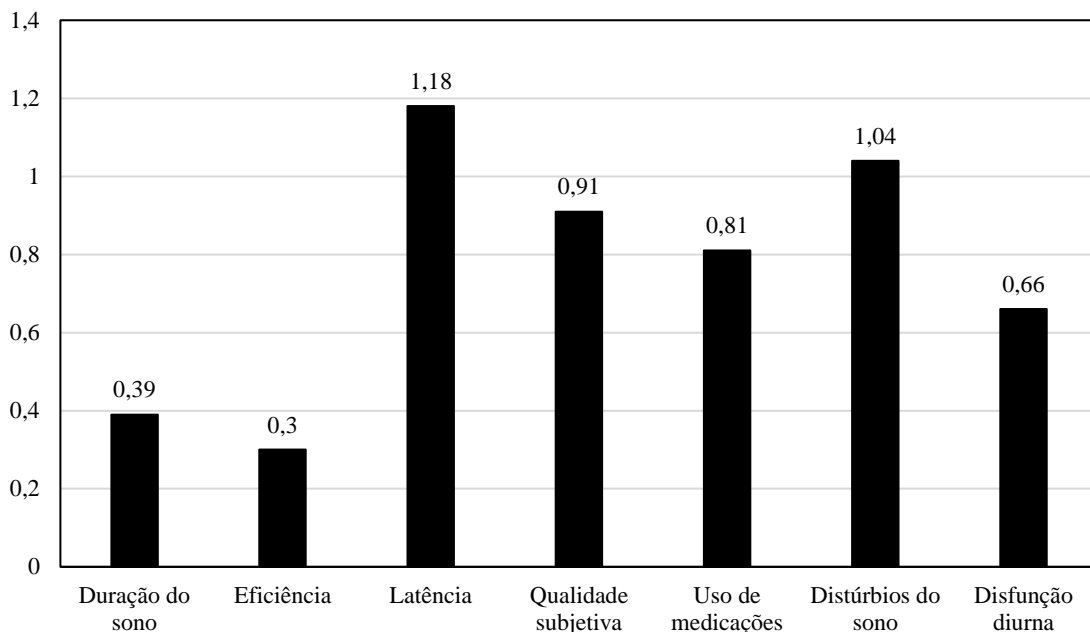
Trinta e oito pacientes (47,5%) apresentaram má qualidade do sono; 23 (28,3%) insônia e 13 (16,3%) SED (Tabela 7). Não houve diferenças entre casos e controles com relação aos parâmetros de sono.

**Tabela 7. Parâmetros do sono em pacientes (n=80) e controles (n=40)**

	Casos		Controles		Valor de p
	N=80	%	N=40	%	
Insônia					
Sim	23	28,8	11	27,5	0,88
Não	57	71,2	29	72,5	
Qualidade do sono					
Boa	42	52,5	24	60	0,43
Má	38	47,5	16	40	
Sonolência Diurna					
Sim	13	16,3	10	25	0,40
Não	67	83,7	30	75	

Teste exato de Fisher

Os valores de PSQI dos pacientes variaram de 0 a 16 (5,26). Os domínios mais comprometidos nessa população foram a latência do sono (1,18) e os distúrbios do sono (1,04) (Figura 3). Em paralelo, os menos afetados foram a eficiência do sono (0,30) e a duração do sono (0,39).



**Figura 3. Pontuação dos domínios do PSQI em pacientes com TAB (n=80)**

Nos pacientes bipolares, não houve associação entre a qualidade do sono e as variáveis: gênero (teste exato de Fisher,  $p=0,82$ ), idade (teste t,  $p=0,58$ ), estado civil (ANOVA,  $p=0,56$ ), tabagismo (teste exato de Fisher,  $p=1,00$ ), etilismo (teste exato de Fisher,  $p=1,00$ ), IMC (teste t,  $p=0,92$ ), cintura (teste t,  $p=0,80$ ), cintura-quadril (teste t,  $p=0,87$ ), perímetro cervical (teste t,  $p=0,61$ ), número de internações (teste t,  $p=0,89$ ) e tempo desde a primeira crise (teste t,  $p=0,39$ ).

De forma similar, a insônia e a SED também não se relacionaram ao: gênero (teste exato de Fisher,  $p=0,80$  e  $0,06$ , respectivamente), idade (teste t,  $p=0,79$  e  $0,65$ ), estado civil (ANOVA,  $p=0,67$  e  $0,33$ ), tabagismo (teste exato de Fisher,  $p=0,32$  e  $0,11$ ), etilismo (teste exato de Fisher,  $p=0,63$  e  $0,34$ ), IMC (teste t,  $p=0,11$  e  $0,45$ ), cintura (teste t,  $p=0,22$  e  $0,34$ ), cintura-quadril (teste t,  $p=0,22$  e  $0,09$ ), número de internações (teste t,  $p=0,88$  e  $0,72$ ) e tempo desde a primeira crise (teste t,  $p=0,15$  e  $0,91$ ). No entanto, aqueles com perímetro cervical anormal apresentaram mais SED (teste t,  $p=0,04$ ) e maior tendência à insônia (teste t,  $p=0,06$ ).

Pacientes com má qualidade de sono apresentaram maiores níveis de ansiedade (Mann-Whitney,  $p<0,001$ ), insônia (Mann-Whitney,  $p<0,001$ ) e pior funcionalidade

(Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ) (Tabela 8). A qualidade do sono não se associou com os níveis de atividade física (Mann-Whitney,  $p = 0,41$ ) ou com SED (Mann-Whitney,  $p = 0,24$ ).

**Tabela 8. Avaliação clínica comparando pacientes com boa e má qualidade de sono (n=80)**

Variáveis	Todos os pacientes (n=80)	Boa qualidade de sono (n=42)	Má qualidade de sono (n=38)	Valor de p
HAM-A Média (EP)	10,6 (1,1)	6,1 (0,8)	15,5 (1,8)	<0,001**
FAST Média (EP)	17,8 (1,8)	9,3 (1,3)	27,1 (3,0)	<0,001**
IPAQ Média (EP)	1363,3 (168,7)	1577,0 (262,1)	1127,1 (202,5)	0,41
ISI Média (EP)	5,2 (0,6)	2,0 (0,3)	8,7 (1,0)	<0,001**
ESS Média (EP)	6,2 (0,5)	5,5 (0,5)	7,0 (0,8)	0,24

Abreviações: EP: erro-padrão; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*; FAST: *Functioning Assessment Short-Test*; HAM-A: Escala de Hamilton para Ansiedade; IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*; ISI: *Insomnia Severity Index*.

Teste Mann-Whitney

\*\* $p < 0,001$

Os pacientes bipolares com insônia também manifestaram maior ansiedade (Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ) e pior funcionalidade (Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ) (Tabela 9). Não houve relação entre a insônia, o nível de atividade física (Mann-Whitney,  $p = 0,13$ ) ou a SED (Mann-Whitney,  $p = 0,19$ ).

**Tabela 9. Avaliação clínica comparando pacientes com e sem insônia (n=80)**

Variáveis	Todos os pacientes (n=80)	Sem insônia (n=57)	Com insônia (n=23)	Valor de p
HAM-A Média (EP)	10,6 (1,1)	7,6 (0,9)	17,9 (2,5)	<0,001**
FAST Média (EP)	17,8 (1,8)	12,0 (1,6)	32,0 (3,8)	<0,001**
IPAQ Média (EP)	1363,3 (168,7)	1555,6 (219,4)	886,7 (194,0)	0,13
IQSP Média (EP)	5,2 (0,4)	3,7 (0,2)	9,0 (0,7)	<0,001*
ESS Média (EP)	6,2 (0,5)	5,8 (0,5)	7,1 (1,0)	0,19

Abreviações: EP: erro-padrão; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*; FAST: *Functioning Assessment Short-Test*; HAM-A: Escala de Hamilton para Ansiedade; IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*; IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg.

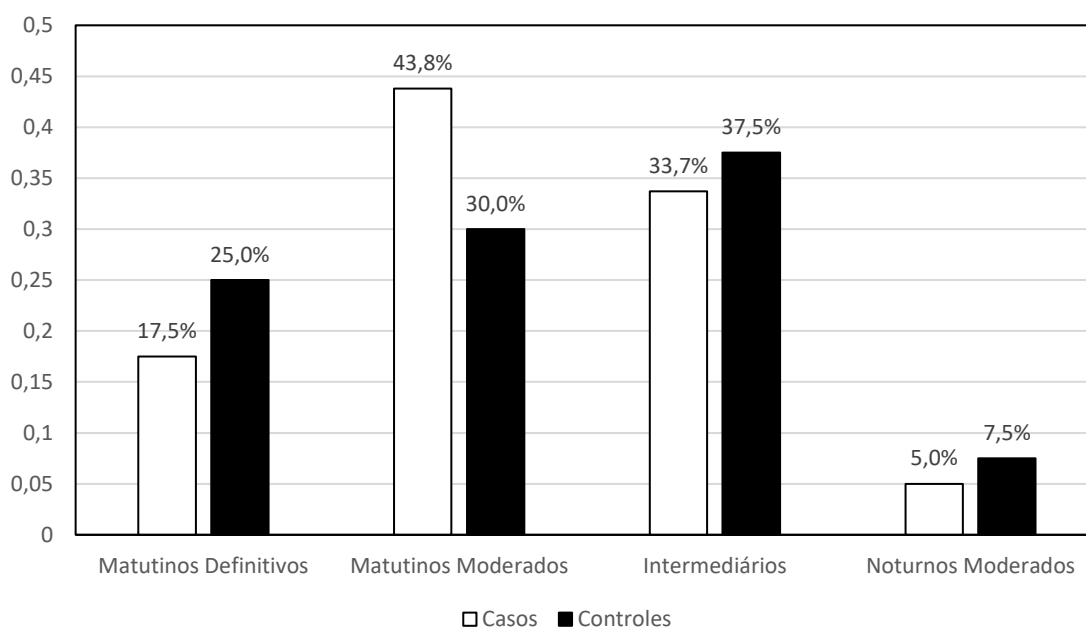
Teste Mann-Whitney

\*\* $p < 0,01$

A presença de SED também se relacionou com pior funcionalidade (Mann-Whitney,  $p = 0,03$ ), mas não com ansiedade (Mann-Whitney,  $p = 0,10$ ) ou atividade física (Mann-Whitney,  $p = 0,88$ ).

## 6.4 Cronotipo

Dos 80 pacientes bipolares avaliados, 14 (17,5%) eram matutinos definitivos, 35 (43,8%), matutinos moderados, 27 (33,7%) intermediários e 4 (5%) noturnos moderados. Entre os controles, 10 (25%) eram matutinos definitivos, 12 (30%) matutinos moderados, 15 (37,5%) intermediários e 3 (7,5%) noturnos moderados (Figura 4). Não houve registro de noturnos definitivos em nenhum dos grupos. O MEQ foi  $61,05 \pm 1,1$  nos pacientes bipolares e  $59,1 \pm 1,8$  nos controles, sem diferença entre os grupos (Mann-Whitney,  $p=0,34$ ).



**Figura 4. Cronotipo dos pacientes (n=80) e dos controles (n=40)**

Os pacientes com obesidade ou sobrepeso apresentaram menores valores de MEQ, sugerindo uma preferência noturna (Mann-Whitney,  $p=0,03$ ). Não houve diferença do MEQ quanto ao gênero (Mann-Whitney,  $p=0,36$ ), idade (correlação,  $p=0,14$ ), tabagismo (Mann-Whitney,  $p=0,58$ ), etilismo (Mann-Whitney,  $p=0,52$ ), duração da doença (Correlação,  $p=0,28$ ), alteração de cintura (Mann-Whitney,  $p=0,16$ ), relação cintura-quadril aumentada (Mann-Whitney,  $p=0,85$ ) e perímetro cervical anormal (Mann-

Whitney,  $p=0,26$ ). A pontuação do MEQ também não se correlacionou com o número de internações (correlação,  $p=0,15$ ) e tempo da primeira crise (correlação,  $p=0,28$ ).

Pacientes com maiores pontuações no MEQ apresentaram menores níveis de ansiedade (correlação,  $p=0,002$ ) e melhor funcionalidade (correlação,  $R=0,26$ ,  $p=0,01$ ). Os bipolares com insônia apresentaram menores pontuações no MEQ (Mann-Whitney,  $p=0,005$ ), assim como aqueles com pior qualidade de sono (Mann-Whitney,  $p=0,004$ ). Não houve relação entre o MEQ e a intensidade da atividade física (correlação,  $p=0,76$ ) e SED (Mann-Whitney,  $p=0,21$ ).

### **6.5 Síndrome do Comer Noturno**

Entre 80 pacientes com TAB, sete tiveram SCN (8,8%). Neste grupo, dois indivíduos apresentavam apenas hiperfagia noturna; um, apenas despertares para refeições noturnas e quatro apresentavam os dois sintomas. Nenhum participante do grupo controle apresentava SCN.

A Tabela 10 descreve a relação entre dados sociodemográficos e clínicos e a presença/ ausência de SCN em pacientes bipolares. A análise estatística não mostrou diferenças quanto ao gênero (teste exato de Fisher,  $p=0,81$ ), idade (teste t,  $p=0,79$ ), duração da doença (teste t,  $p=0,12$ ), número de internações (teste t,  $p=0,64$ ), tabagismo (teste exato de Fisher,  $p=0,35$ ), etilismo (teste exato de Fisher,  $p=0,69$ ), IMC (teste t,  $p=0,58$ ), cintura (teste t,  $p=0,18$ ), relação cintura-quadril (teste t,  $p=0,19$ ) e circunferência do pescoço (teste t,  $p=0,86$ ) entre pacientes bipolares com e sem SCN.

Os pacientes com SCN revelaram pior funcionalidade global ( $p=0,01$ ; FAST 35,8 vs 16,0) e nos seguintes componentes específicos: trabalho ( $p=0,01$ ; 8,14 vs 3,51), finanças ( $p=0,02$ ; 3,86 vs 1,33), relações interpessoais ( $p=0,018$ ; 7,57 vs 3,34) e lazer ( $p=0,012$ ; 3,57 vs 1,51) (Figura 5).

Os pacientes com SCN também apresentaram maiores escores de ansiedade (Mann-Whitney,  $p=0,009$ , HAMA: 22,0 x 9,5), maior gravidade da insônia (Mann-Whitney,  $p=0,004$ ; ISI: 12,14 x 4,55) e pior qualidade do sono (Mann-Whitney,  $p=0,015$ ; PSQI: 4,8 x 9,4). A análise dos domínios PSQI mostrou diferenças nos quesitos: disfunção diurna ( $p=0,002$ ), qualidade subjetiva do sono ( $p=0,005$ ) e distúrbios do sono ( $p=0,034$ ).

Os pacientes com SCN tinham uma preferência mais noturna (Mann-Whitney,  $p=0,033$ ; MEQ: 61,7 x 54,2). Nenhuma associação foi evidenciada entre SCN, sedentarismo (teste exato de Fisher,  $p=0,248$ ) e sonolência diurna (teste exato de Fisher,  $p=1,000$ ) (Tabela 10).

**Tabela 10. Relação entre dados clínicos, demográficos e escalas comportamentais e presença ou ausência de Síndrome do Comer Noturno (n=80)**

Variáveis	Todos os pacientes N = 80	Sem SCN N = 73	Com SCN N = 7	Valores de p
<b>Dados demográficos clínicos</b>				
Gênero, M / F (N)	31/49	28/45	3/4	<sup>a</sup> 0,81
% de valores	38,8 / 61,2	38,3 / 61,7	42,8 / 57,2	
Idade, média (EP)	42,3 (1,4)	42,2 (1,5)	43,5 (3,8)	<sup>b</sup> 0,79
Duração da doença, média (EP)	15,0 (1,2)	14,4 (1,3)	21,2 (4,2)	<sup>b</sup> 0,12
IMC, média (EP)	29,4 (0,5)	29,3 (0,5)	30,4 (1,5)	<sup>b</sup> 0,57
Cintura (EP)	100,8 (1,3)	100,3 (1,3)	106,5 (4,1)	<sup>b</sup> 0,18
Cintura-Quadril Média (EP)	0,93 (0,07)	0,93 (0,01)	0,97 (0,02)	<sup>b</sup> 0,18
Circunferência do pescoço, cm média (EP)	38,4 (0,5)	38,4 (0,5)	38,1 (1,3)	<sup>b</sup> 0,86
Tabagismo, N (%)	13 (16,3)	11 (15,0)	2 (28,5)	<sup>a</sup> 0,35
Etilismo, N (%)	8 (10,0)	7 (9,5)	1 (14,2)	<sup>a</sup> 0,69
<b>Escalas comportamentais</b>				
FAST (EP)	17,8 (1,8)	16,0 (1,8)	35,8 (7,3)	<sup>c</sup> 0,01*
HAMA (EP)	10,6 (1,2)	9,5 (1,0)	22,0 (5,3)	<sup>c</sup> 0,009**
Domínios IPAQ				<sup>a</sup> 0,24
Sedentário N (%)	38 (47,5)	33 (45,3)	5 (71,5)	
Ativo N (%)	42 (51,5)	40 (54,7)	2 (28,5)	
ISI Média (EP)	5,2 (0,6)	4,5 (0,6)	35,8 (2,5)	<sup>c</sup> 0,004**
IQSP Média (EP)	5,2 (0,4)	4,8 (0,3)	9,4 (1,9)	<sup>c</sup> 0,01*
ESS Média (EP)	6,2 (0,5)	6,1 (0,5)	7,5 (2,1)	<sup>c</sup> 0,50
MEQ Média (EP)	61,0 (1,1)	61,7 (1,1)	54,2 (2,9)	<sup>c</sup> 0,03*

Abreviações: cm: centímetros; EP: erro padrão; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*; FAST: *Functioning Assessment Short-Test*; IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*; IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ISI: Índice de Severidade da Insônia; M / F: masculino / feminino; SCN: Síndrome do Comer Noturno.

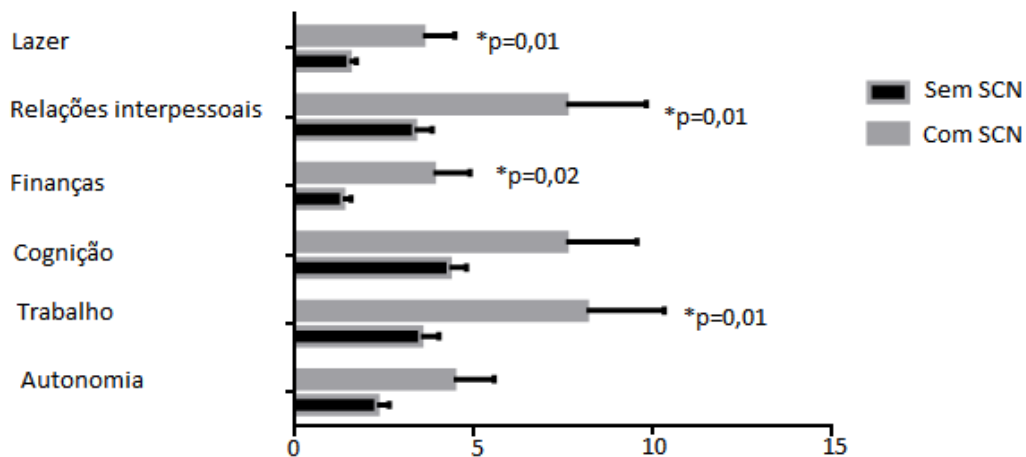
<sup>a</sup> Teste exato de Fisher

<sup>b</sup> Teste t de Student

<sup>c</sup> Teste Mann-Whitney

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$



**Figura 5. Funcionalidade dos pacientes com TAB com e sem SCN (n=80)**

Abreviações: SCN: síndrome do comer noturno.

\*p<0,05

### 6.6 Avaliação prospectiva

A avaliação prospectiva de 18 meses mostrou que entre os 80 pacientes avaliados, 36 (45%) apresentaram algum episódio de humor: 22 (27,5%) tiveram mania ou hipomania e 16 (20%) depressão. Dois pacientes (2,5%) apresentaram tanto episódios maníacos como depressivos. Dezesete pacientes tiveram internação psiquiátrica nesse período. Nenhum paciente apresentou mais de uma internação.

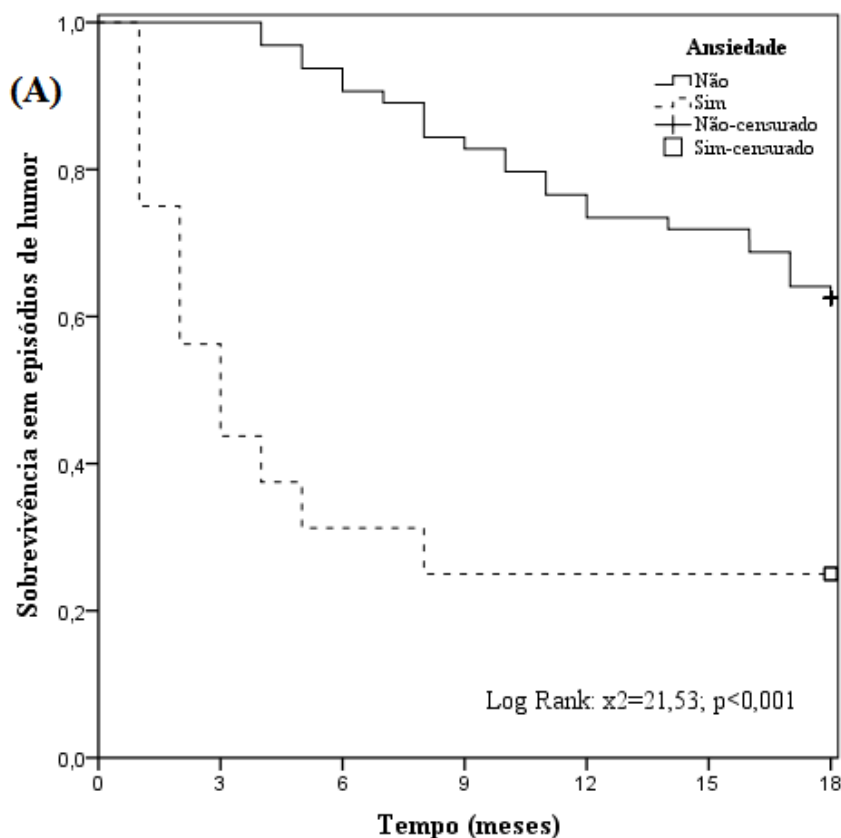
Os pacientes com IMC mais elevado apresentaram mais episódios de humor (teste t,  $IMC=30,7\pm 0,8$  vs  $28,3\pm 0,6$ ,  $p=0,03$ ) e mais internações psiquiátricas (teste t,  $IMC=32,0\pm 1,3$  vs  $28,7\pm 0,5$ ,  $p=0,01$ ). Aqueles com maior cintura também tiveram mais internações psiquiátricas (teste t,  $cintura=106,5\pm 2,5$  vs  $99,3\pm 1,4$ ,  $p=0,02$ ), mas não mais episódios de humor (teste t,  $p=0,15$ ).

Não houve relação entre episódios de humor ou internações psiquiátricas e as seguintes variáveis: gênero (teste exato de Fisher,  $p=0,17$  e  $0,57$ , respectivamente), idade (teste t,  $p=0,60$  e  $0,99$ ), tabagismo (teste exato de Fisher,  $p=0,23$  e  $0,45$ ), etilismo (teste exato de Fisher,  $p=0,13$  e  $0,67$ ), relação cintura-quadril (teste t,  $p=0,39$  e  $0,22$ ), perímetro cervical (teste t,  $p=0,30$  e  $0,31$ ), número de internações (teste t,  $p=0,35$  e  $0,74$ ) e tempo desde a primeira crise (teste t,  $p=0,14$  e  $0,12$ ).

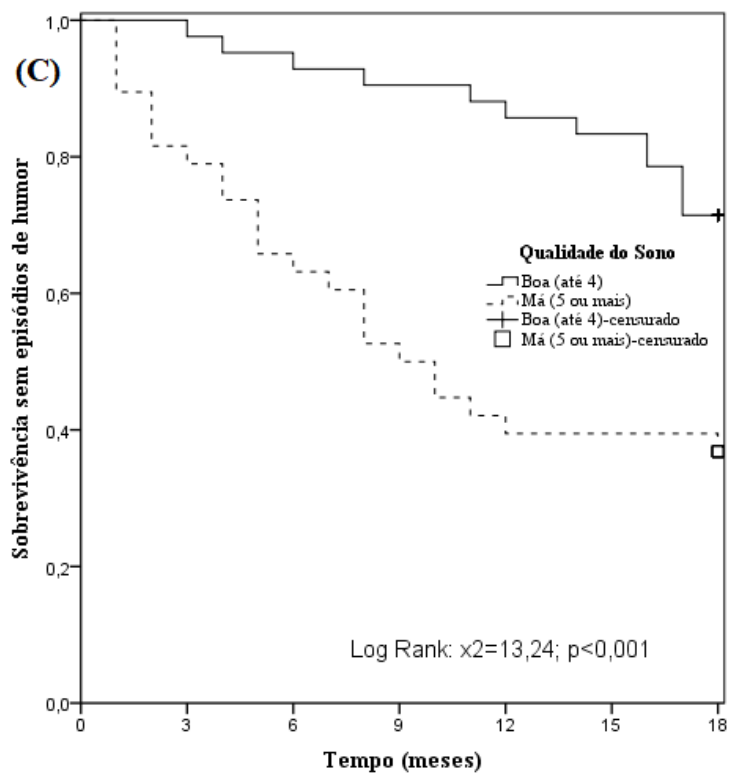
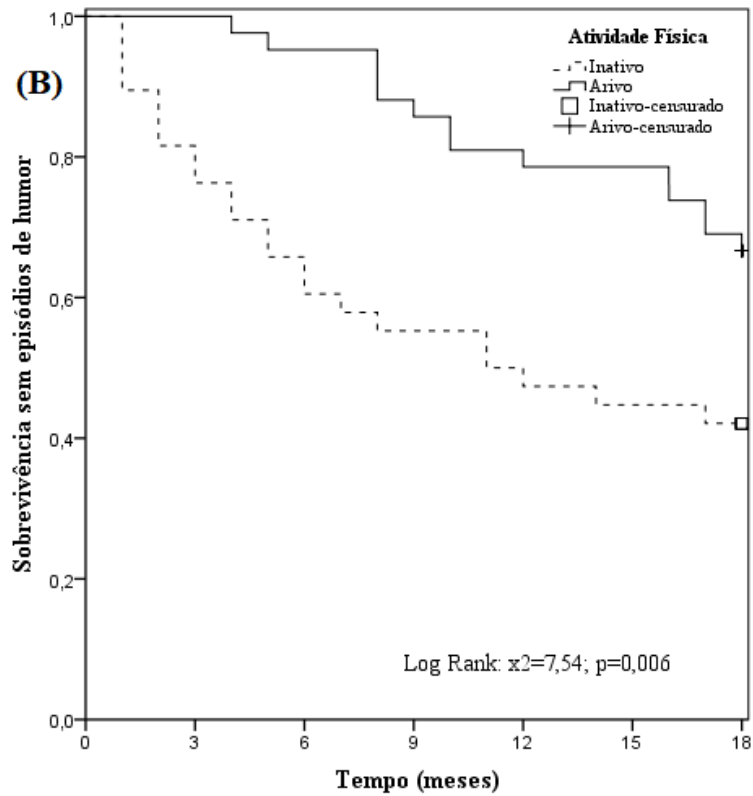
A Figura 6 mostra a ocorrência de episódios de humor em geral ao longo de 18 meses através de uma análise de sobrevivência por Kaplan-Meier. Os pacientes ansiosos

apresentaram maior risco para desenvolverem episódios de humor mais cedo (log rank,  $\chi^2=21,53$ ,  $p<0,001$ ), assim como aqueles fisicamente inativos (log rank,  $\chi^2=7,54$ ,  $p=0,006$ ), com pior qualidade de sono (log rank,  $\chi^2=13,24$ ,  $p<0,001$ ), com insônia (log rank,  $\chi^2=10,08$ ,  $p=0,001$ ) e com SCN (log rank,  $\chi^2=16,89$ ,  $p<0,001$ ). Os indivíduos com SED exibiram uma tendência a um maior número de episódios afetivos (log rank,  $\chi^2=3,43$ ,  $p=0,06$ ).

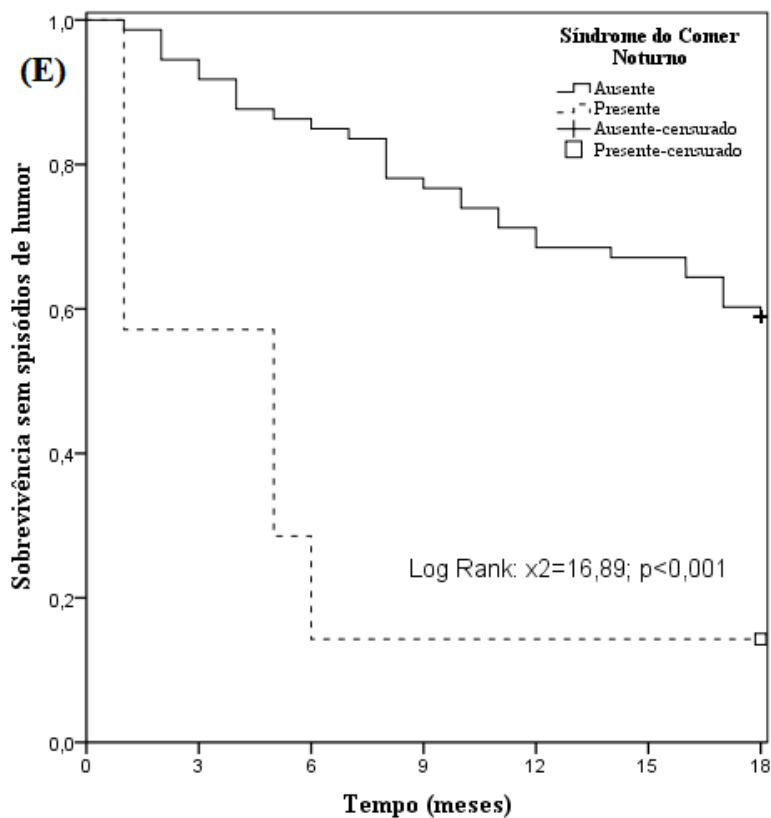
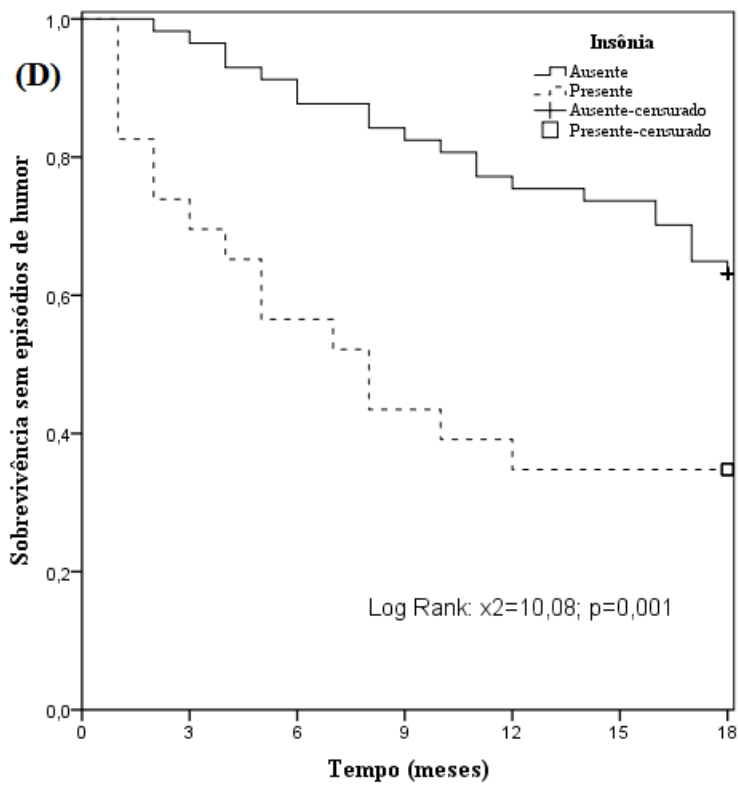
Episódios de humor também se associaram a uma pior funcionalidade global (Mann-Whitney,  $p=0,01$ ) e nos domínios: autonomia (Mann-Whitney,  $p=0,02$ ), cognição (Mann-Whitney,  $p=0,04$ ), finanças (Mann-Whitney,  $p=0,006$ ) e relações (Mann-Whitney,  $p=0,01$ ). Houve uma tendência de associação em relação ao domínio trabalho (Mann-Whitney,  $p=0,08$ ). Não foi evidenciada relação com o domínio lazer (Mann-Whitney,  $p=0,39$ ).



**Figura 6. Curvas Kaplan-Meier sobre a ocorrência de episódios de humor em 18 meses de acordo com a presença de ansiedade (A), atividade física (B), qualidade do sono (C), insônia (D) e síndrome do comer noturno (E) (n=80)**



**Figura 6. Curvas Kaplan-Meier sobre a ocorrência de episódios de humor em 18 meses de acordo com a presença de ansiedade (A), atividade física (B), qualidade do sono (C), insônia (D) e síndrome do comer noturno (E) (n=80)**



**Figura 6. Curvas Kaplan-Meier sobre a ocorrência de episódios de humor em 18 meses de acordo com a presença de ansiedade (A), atividade física (B), qualidade do sono (C), insônia (D) e síndrome do comer noturno (E) (n=80)**

Evidenciou-se uma relação entre a ocorrência de episódios de humor e uma maior preferência noturna (Mann-Whitney,  $p=0,04$ ). Em relação aos domínios da qualidade de sono, somente observou-se associação com a qualidade subjetiva do sono (Mann-Whitney,  $p=0,001$ ) e a eficiência do sono (Mann-Whitney,  $p=0,04$ ).

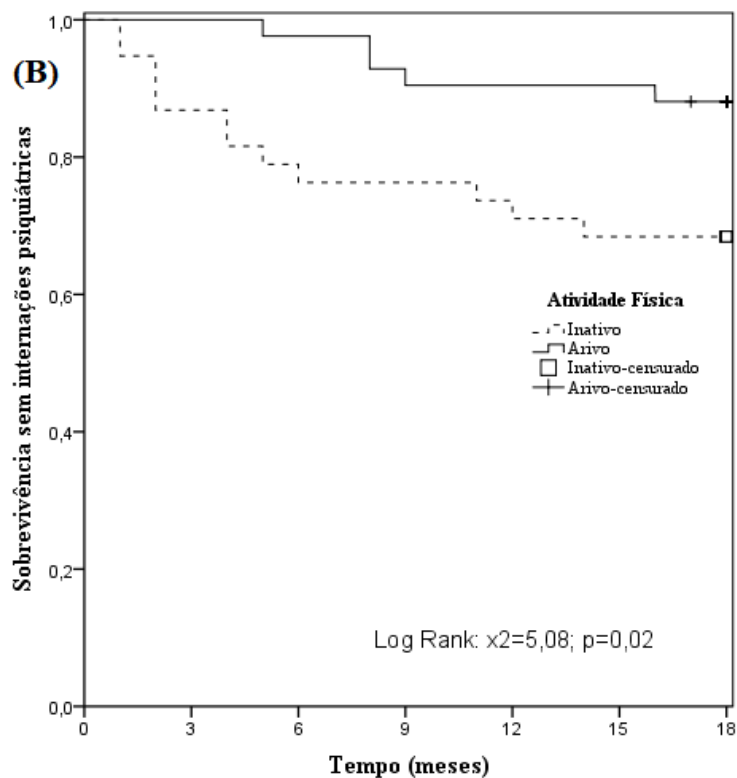
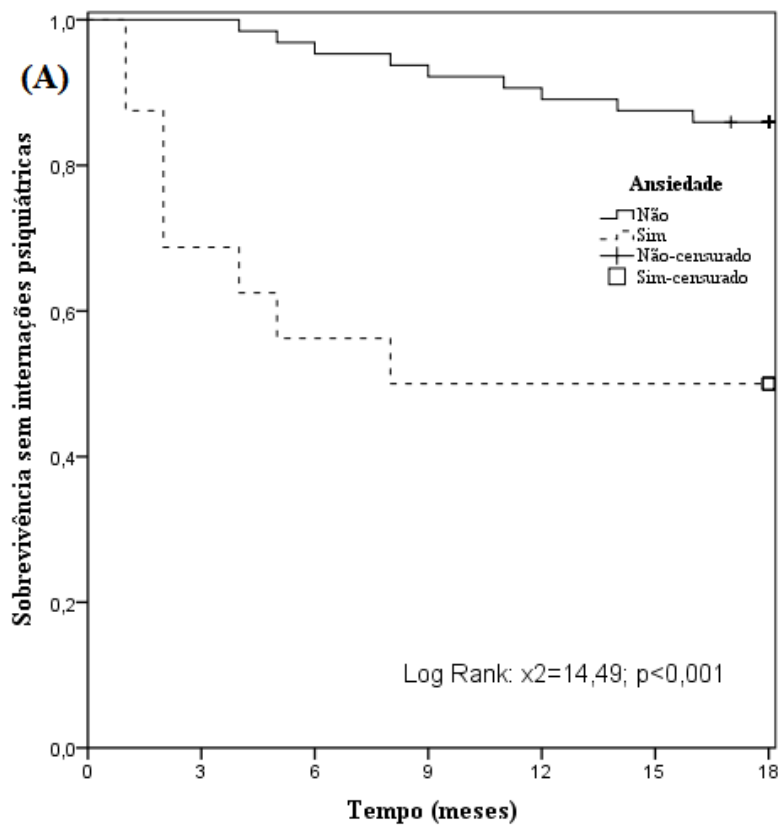
Episódios maníacos ao longo de 18 meses relacionaram-se com ansiedade (teste exato de Fisher,  $p<0,001$ ), pior qualidade de sono (teste exato de Fisher,  $p=0,006$ ), insônia (teste exato de Fisher,  $p=0,02$ ), SED (teste exato de Fisher,  $p=0,02$ ) e SCN (teste exato de Fisher,  $p=0,04$ ). Não houve associação com a atividade física (teste exato de Fisher,  $p=0,08$ ), a funcionalidade (Mann-Whitney,  $p=0,33$ ) e a maturidade-vespertinidade (Mann-Whitney,  $p=0,49$ ).

Episódios depressivos ao longo de 18 meses associaram-se com maiores níveis de ansiedade (teste exato de Fisher,  $p=0,014$ ), pior funcionalidade (Mann-Whitney,  $p=0,002$ ), pior qualidade do sono (teste exato de Fisher,  $p=0,003$ ), insônia (teste exato de Fisher,  $p=0,002$ ) e vespertinidade (Mann-Whitney,  $p=0,03$ ). Não houve relação com atividade física (teste exato de Fisher,  $p=0,09$ ), SED (teste exato de Fisher,  $p=0,71$ ) ou SCN (teste exato de Fisher,  $p=0,13$ ).

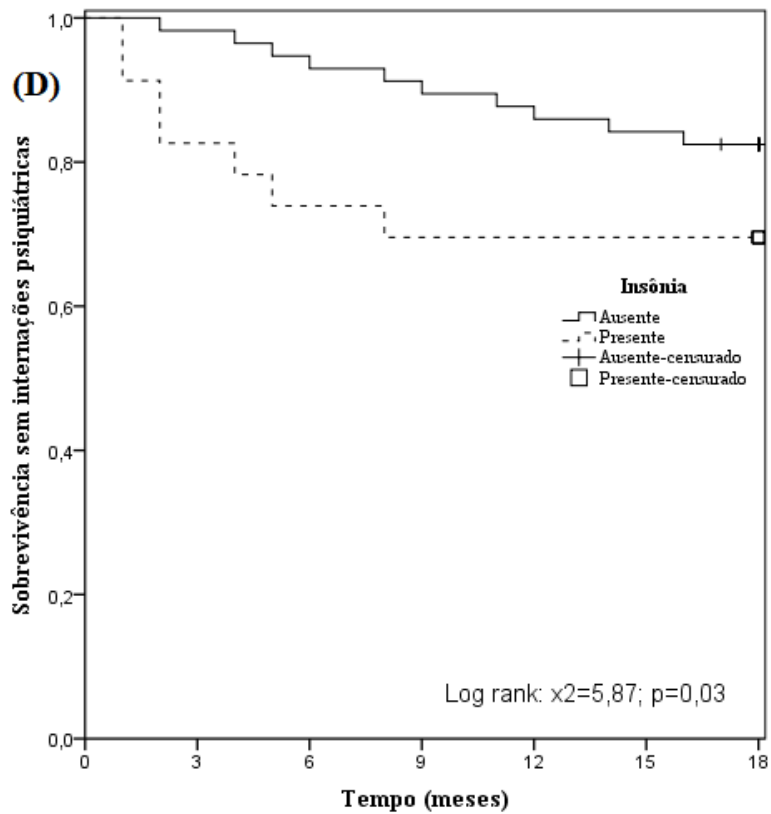
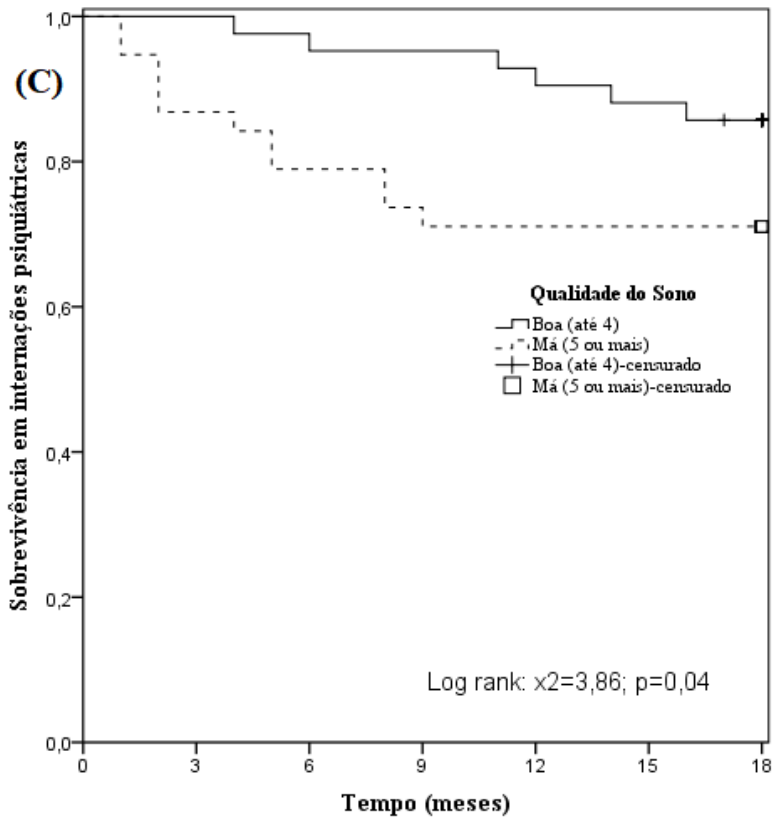
A Figura 7 demonstra as internações psiquiátricas ao longo de 18 meses através de uma análise de sobrevivência por Kaplan-Meier. Os pacientes ansiosos apresentaram mais precocemente internações psiquiátricas (log rank,  $p<0,001$ ), assim como aqueles fisicamente inativos (log rank,  $p=0,02$ ), com má qualidade de sono (log rank,  $p=0,04$ ), insônia (log rank,  $p=0,03$ ) e SCN (log rank,  $p=0,002$ ). Não foi observada relação com SED (log rank,  $p=0,29$ ).

Internações psiquiátricas também se associaram a uma pior funcionalidade global (Mann-Whitney,  $p=0,01$ ) e nos domínios: autonomia (Mann-Whitney,  $p=0,03$ ), trabalho (Mann-Whitney,  $p=0,02$ ), cognição (Mann-Whitney,  $p=0,01$ ), finanças (Mann-Whitney,  $p=0,001$ ) e relações (Mann-Whitney,  $p=0,03$ ). Houve uma tendência de associação com o domínio do lazer (Mann-Whitney,  $p=0,07$ ).

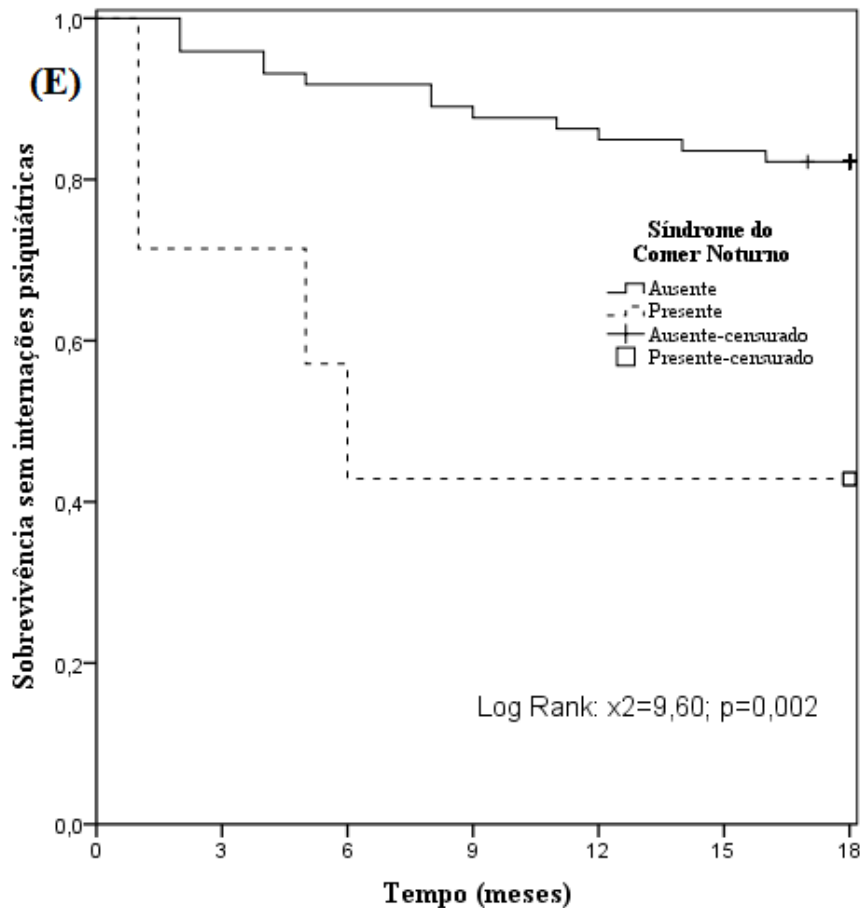
Não foi demonstrada relação entre internações psiquiátricas e preferência circadiana (Mann-Whitney,  $p=0,63$ ). Em relação aos domínios da qualidade de sono, somente observou-se uma associação com a qualidade subjetiva do sono (Mann-Whitney,  $p=0,03$ ) e o uso de medicações (Mann-Whitney,  $p=0,03$ ).



**Figura 7. Curvas Kaplan-Meier sobre internações psiquiátricas em 18 meses de acordo com a presença de ansiedade (A), atividade física (B), qualidade do sono (C), insônia (D) e síndrome do comer noturno (E) (n=80)**



**Figura 7 (continuação).** Curvas Kaplan-Meier sobre internações psiquiátricas em 18 meses de acordo com a presença de ansiedade (A), atividade física (B), qualidade do sono (C), insônia (D) e síndrome do comer noturno (E) (n=80)



**Figura 7 (continuação). Curvas Kaplan-Meier sobre internações psiquiátricas em 18 meses de acordo com a presença de ansiedade (A), atividade física (B), qualidade do sono (C), insônia (D) e síndrome do comer noturno (E) (n=80)**

Através de uma Regressão Cox Multivariada (modelo ENTER), avaliou-se os fatores que influenciariam isoladamente no prognóstico do TAB. A atividade física foi a única variável que influenciou a ocorrência de episódios de humor isoladamente (Tabela 11). Em relação às internações psiquiátricas, tanto a atividade física como a ansiedade influenciaram o seu desfecho (Tabela 12).

**Tabela 11. Regressão Cox Multivariada (modelo ENTER) das variáveis que influenciaram a ocorrência de episódios de humor dos pacientes (n=80)**

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI	
					Mínimo	Máximo
Cronotipo	-,021	,018	,256	,979	,945	1,015
Qualidade do sono	,115	,075	,129	1,121	,967	1,300
Sonolência diurna	,029	,037	,424	1,030	,958	1,106
Insônia	-,001	,048	,979	,999	,910	1,097
Funcionalidade	,009	,012	,458	1,009	,986	1,032
Ansiedade	,017	,020	,396	1,017	,978	1,058
Comer Noturno	,028	,029	,334	1,028	,972	1,088
Atividade Física	-,932	,402	,021	,394	,179	,866

**Tabela 12. Regressão Cox Multivariada (modelo ENTER) das variáveis que influenciaram as internações psiquiátricas dos pacientes (n=80)**

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI	
					Mínimo	Máximo
Cronotipo	,045	,032	,161	1,046	,982	1,115
Qualidade do sono	,108	,123	,382	1,114	,875	1,418
Sonolência diurna	,048	,054	,374	1,049	,944	1,166
Insônia	-,112	,077	,146	,894	,770	1,039
Funcionalidade	,028	,020	,162	1,028	,989	1,069
Ansiedade	,062	,028	,028	1,064	1,007	1,125
Comer Noturno	,037	,044	,399	1,038	,952	1,132
Atividade Física	-1,453	,672	,031	,234	,063	,873

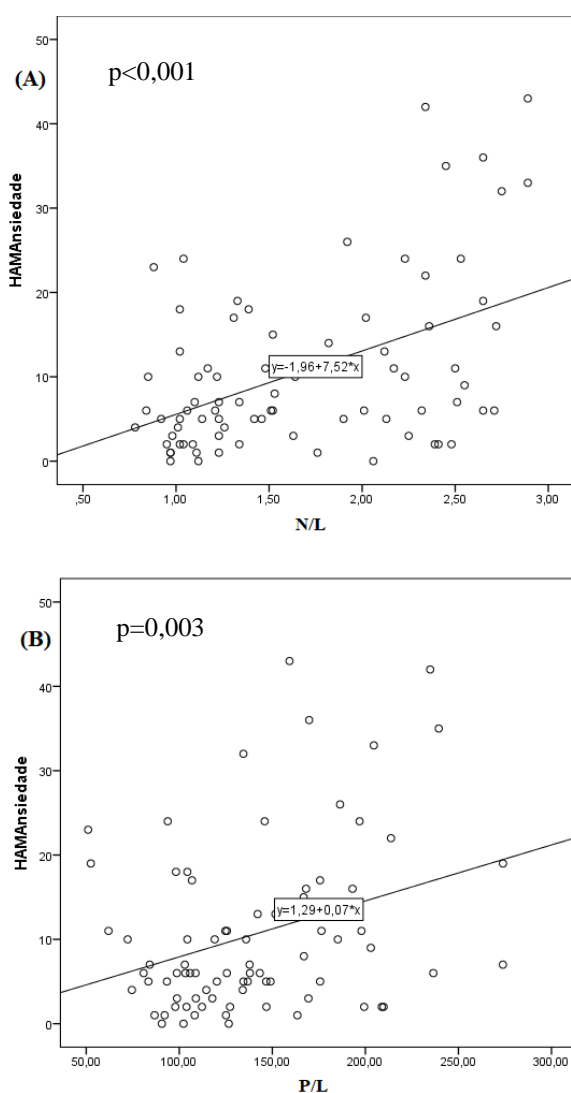
## 6.7 Relações neutrófilos-linfócitos e linfócitos-plaquetas

Nos pacientes bipolares, as relações N/L e L/P variaram de 0,78 a 2,89 ( $1,67 \pm 0,07$ ) e 51,01 a 273,93 ( $140,27 \pm 5,51$ ), respectivamente. Os tabagistas apresentaram maior N/L (teste t,  $p=0,01$ ), mas não L/P (teste t,  $p=0,90$ ).

Não houve diferença significativa entre os valores de N/L e P/L quanto ao gênero (teste t,  $p = 0,92$  e  $0,95$ ), estado civil (correlação,  $p=0,69$  e  $0,55$ ), tabagismo (teste t,  $p=0,86$  e  $0,93$ ) e etilismo (teste t,  $p=0,21$  e  $0,69$ ). Também não houve relação com a idade (correlação,  $p=0,91$  e  $0,12$ ), o IMC (correlação,  $p=0,57$  e  $0,29$ ), a cintura (correlação,  $p=0,83$  e  $0,71$ ), a cintura-quadril (correlação,  $p=0,20$  e  $0,78$ ), o perímetro cervical

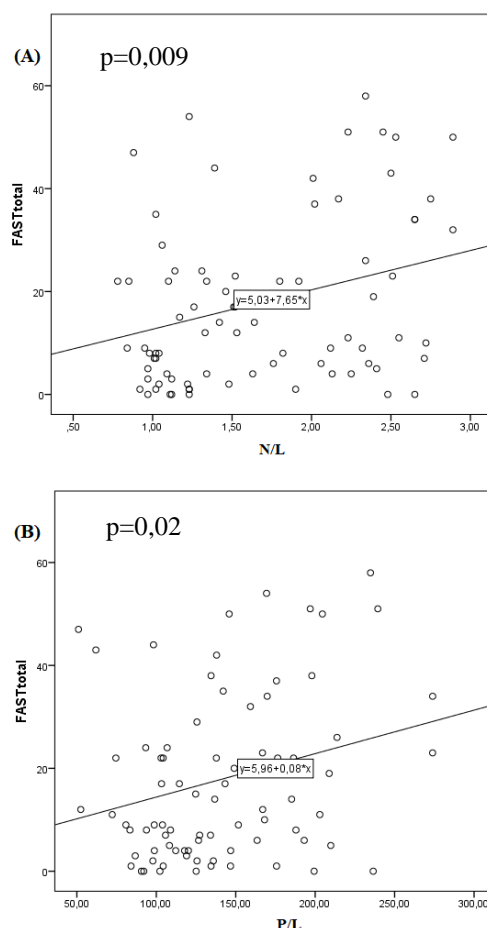
(correlação,  $p=0,90$  e  $0,77$ ), número de internações (correlação,  $p=0,14$  e  $0,62$ ) e o tempo desde a primeira (correlação,  $p=0,14$  e  $0,62$ ).

Observou-se uma correlação positiva entre os níveis de ansiedade e os quocientes N/L (Correlação,  $p < 0,001$ ) e P/L (Correlação,  $p=0,003$ ) (Figura 8). A relação entre maior N/L, P/L e pior funcionalidade também foi identificada (Correlação,  $p=0,009$  e  $0,02$ , respectivamente) (Figura 9). Pacientes com TAB com SCN tiveram maior P/L (teste t,  $p=0,03$ ), e tendência a maior N/L (teste t,  $p=0,07$ ). Nenhuma associação com outros parâmetros do sono ou cronotipo foi evidenciada (Tabela 13).



**Figura 8. Correlação entre os níveis de ansiedade, N/L (A) e P/L (B) em pacientes com TAB (n=80)**

Abreviações: HAMAnsiiedade: Escala de Hamilton para Ansiedade; N/L: relação neutrófilos-linfócitos, P/L: relação plaquetas-linfócitos.



**Figura 9. Correlação entre funcionalidade, N/L (A) e P/L (B) em pacientes com TAB (n=80)**

Abreviações: FASTTotal: pontuação total na Functioning Assessment Short Test (FAST); N/L: relação neutrófilos-linfócitos, P/L: relação plaquetas-linfócitos.

**Tabela 13. Relações entre N/L, P/L, alterações do sono e cronotipo em pacientes com TAB (n=80)**

Medidas do sono	N/L (Média ± EP)	P/L (Média ± EP)
Insônia: Ausente	1,62 ± 0,08	136,02 ± 6,64
Presente	1,79 ± 0,13	150,82 ± 9,70
Valor de p	0,26	0,21
Qualidade do sono: Boa	1,56 ± 0,09	135,50 ± 7,31
Má	1,78 ± 0,10	145,55 ± 8,35
Valor de p	0,12	0,36
Sonolência Diurna: Ausente	1,66 ± 0,07	138,27 ± 5,73
Presente	1,70 ± 5,73	150,60 ± 16,96
Valor de p	0,85	0,41
Comer Noturno: Ausente	1,63 ± 0,07	136,66 ± 5,46
Presente	2,08 ± 0,26	177,95 ± 24,15
Valor de p	0,07	0,03*
Cronotipo: Matutino	1,62 ± 0,09	141,23 ± 7,23
Não-Matutino	1,74 ± 0,11	138,76 ± 8,61
Valor de p	0,40	0,82

Abreviações: EP: erro padrão; N/L: relação neutrófilos-linfócitos, P/L: relação plaquetas-linfócitos.

Teste t

\* $p < 0,05$

Análise de sobrevivência por Kaplan-Meier mostrou que pacientes com valores mais altos de N/L e P/L evoluíram com maior número de episódios de humor (log rank,  $p=0,001$  e  $0,005$ ) e hospitalizações psiquiátricas (log rank,  $p=0,002$  e  $0,02$ ) ao longo de 18 meses (Figura 10 e 11). A relação N/L foi relacionada à (hipo)mania (teste t,  $p = 0,01$ ), mas não com episódios depressivos (teste t,  $p = 0,27$ ) (Tabela 14). A razão P/L não se associou nem com episódios (hipo)maníacos (teste t,  $p = 0,08$ ) nem depressivos (teste t,  $p = 0,10$ ).

**Tabela 14. Relações entre N/L e P/L e o curso do TAB após 18 meses (n=80)**

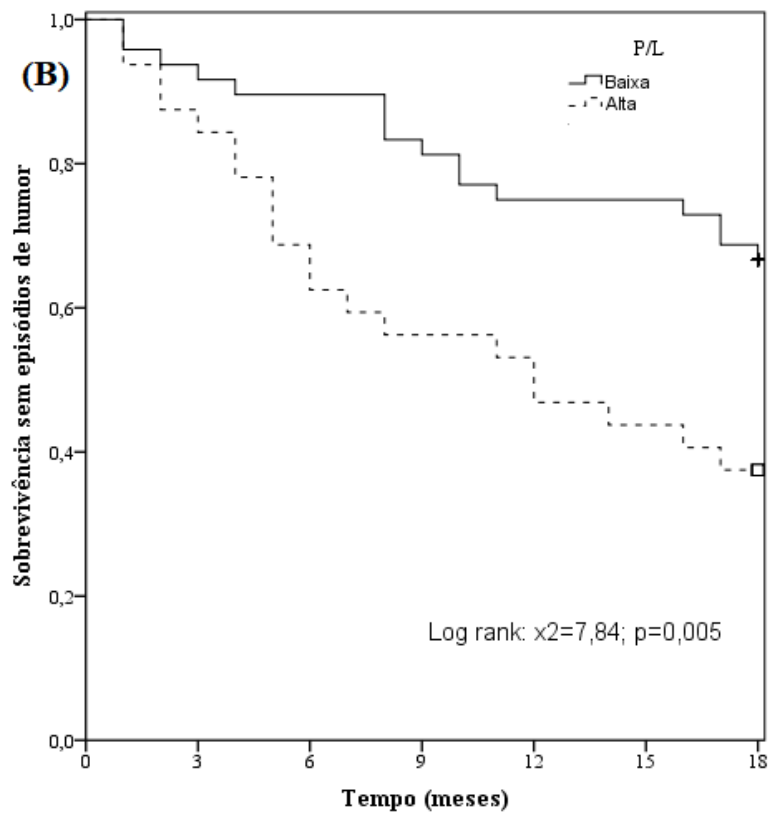
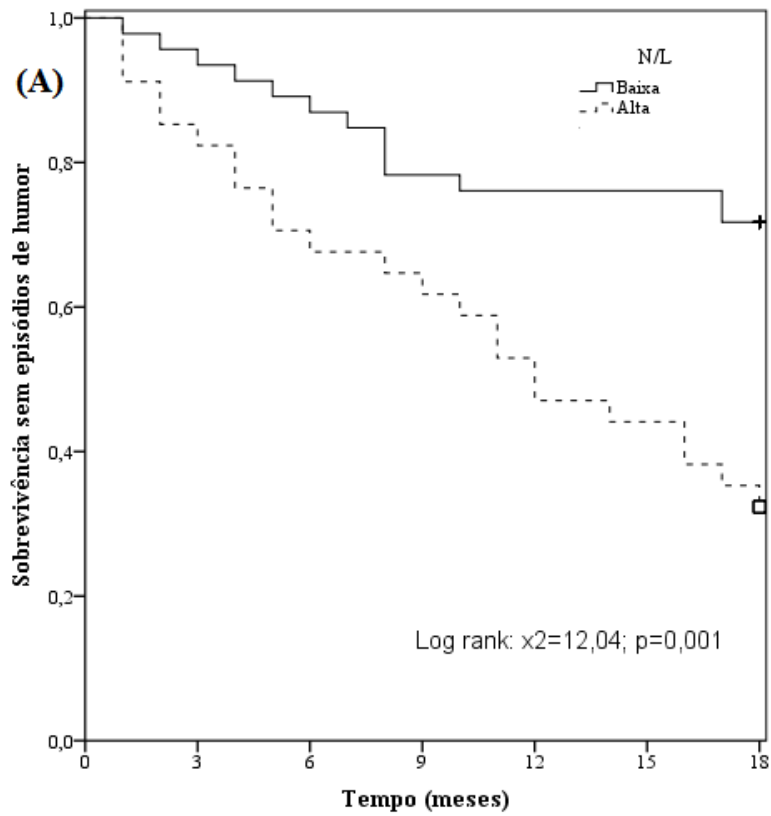
Variáveis	N/L (Média ± EP)	P/L (Média ± EP)
Episódios de humor (em geral)		
Ausente	1,47 ± 0,09	125,86 ± 4,97
Presente	1,91 ± 0,09	157,89 ± 9,96
Valor de p*	0,002**	0,006**
(Hipo)mania		
Ausente	1,56 ± 0,08	134,42 ± 5,17
Presente	1,96 ± 0,13	155,71 ± 14,44
Valor de p*	0,01*	0,08
Depressão		
Ausente	1,63 ± 0,80	135,68 ± 6,11
Presente	1,82 ± 0,14	158,67 ± 12,06
Valor de p*	0,27	0,10

Abreviações: EP: erro padrão; N/L: relação neutrófilos-linfócitos, P/L: relação plaquetas-linfócitos; TAB: Transtorno Afetivo Bipolar.

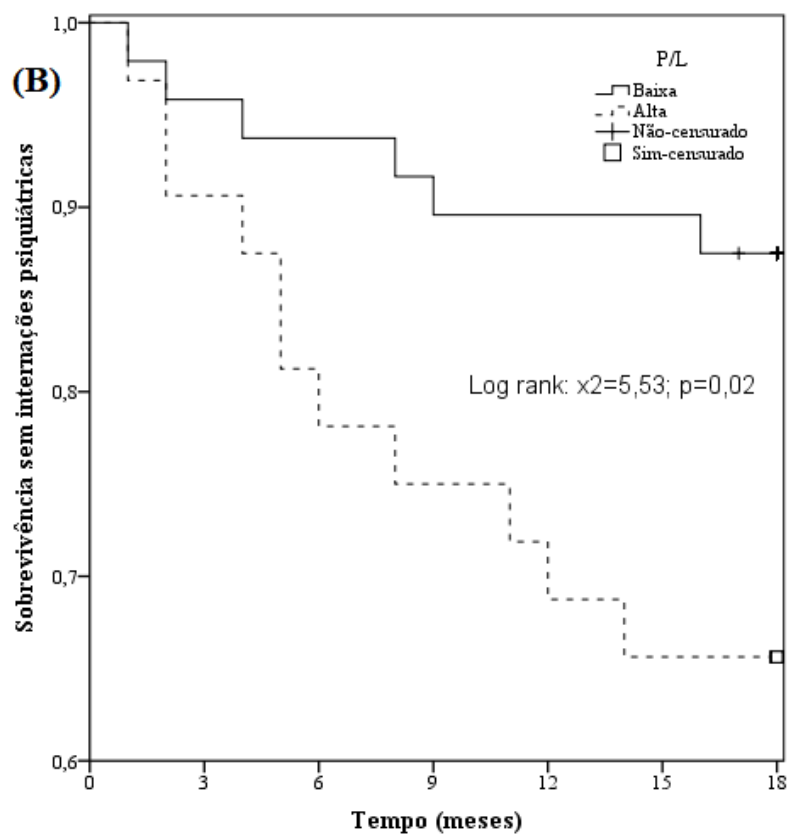
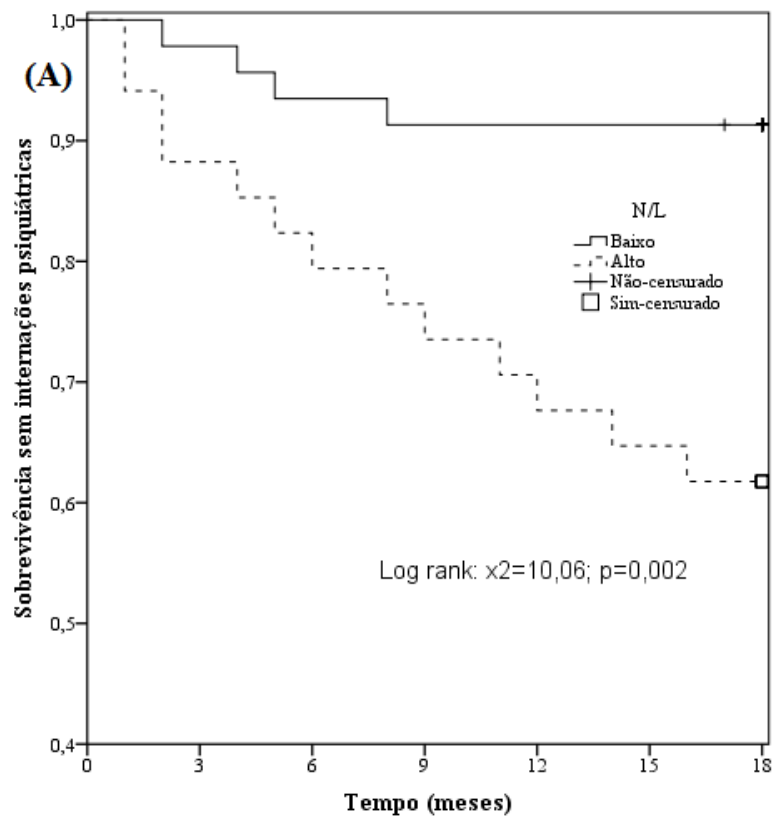
Teste t

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$



**Figura 10. Curvas Kaplan-Meier sobre as relações N/L (A) e P/L (B) e episódios de humor ao longo de 18 meses (n=80)**



**Figura 11. Curvas Kaplan-Meier sobre as relações N/L (A) e P/L (B) e internações psiquiátricas ao longo de 18 meses (n=80)**

## 7 DISCUSSÃO

O presente trabalho demonstra que as alterações do ritmo e do sono são frequentes no TAB e têm extensas implicações clínicas. Este é também o primeiro estudo a avaliar simultaneamente e de forma prospectiva, ao longo de 18 meses, as repercussões das alterações de sono e do ritmo, dos níveis de ansiedade, da atividade física e das relações N/L e P/L em pacientes com TAB.

### 7.1 Perfil sociodemográfico e clínico

Nesse estudo, foram avaliados 80 pacientes, na sua maioria, do sexo feminino. Os pacientes eram mais comumente casados e com idade entre 20 e 68 anos. Os controles tinham uma escolaridade mais avançada, porém a maioria dos pacientes tinha mais de oito anos de escolaridade. Os parâmetros antropométricos indicavam obesidade na população com TAB, confirmando dados bem estabelecidos pela literatura (Czepielewski *et al.*, 2013; Mcelroy e Keck, 2014; Fernandes, Dash, *et al.*, 2016). Maiores taxas de tabagismo foi encontrada nos pacientes bipolares, resultado similar ao de estudos anteriores (Diaz *et al.*, 2009; Dickerson *et al.*, 2013). De forma interessante, os pacientes com TAB relataram menos consumo de álcool, contrariando evidências encontradas em estudos anteriores (Farren *et al.*, 2012; Di Florio *et al.*, 2014; Chitty *et al.*, 2015). Nesse estudo, uma possível justificativa para o menor uso de álcool entre os pacientes com TAB é a psicoeducação realizada nos serviços ambulatoriais que os torna cientes dos malefícios do álcool.

História familiar positiva de TAB foi encontrada em aproximadamente 70% dos casos estudados. Uma história familiar de episódios de humor e suicídio é mais comum em pacientes com TAB do que em pacientes com TDM (Serretti *et al.*, 2013). Um estudo extenso envolvendo dois milhões de famílias na Suécia mostrou que tanto na esquizofrenia quanto no TAB ocorre um compartilhamento de fatores genéticos e ambientais influenciando as duas condições nosológicas. Na esquizofrenia, a influência genética é mais importante, enquanto que no TAB a influência ambiental ou epigenética é crucial (Lichtenstein *et al.*, 2009).

Pesquisas em linhagens de pacientes bipolares ou envolvendo genes diversos revelam importante influência genética na susceptibilidade à doença, nas suas manifestações clínicas, no seu prognóstico e na sua resposta terapêutica (Manchia *et al.*, 2013; Fawcett e Agius, 2015; Oedegaard *et al.*, 2016). Em um estudo com 2.600 pacientes bipolares, Antypa e Serretti, 2014 sugerem que pacientes com história familiar de transtorno de humor apresentam menor qualidade de vida, episódios de humor mais graves, mais ideação suicida e maior refratariedade ao tratamento (Antypa e Serretti, 2014). Outra pesquisa observou que esses pacientes manifestam mais internações e comorbidades psiquiátricas, como Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Ansiedade Social e Transtornos por Uso de Substâncias (Berutti *et al.*, 2014).

Nessa amostra, quase metade dos pacientes confirmou três ou mais internações anteriores mostrando que, apesar de eufímicos, esses pacientes necessitam de atenção e cuidados, tendo em vista a saúde, a qualidade de vida e, em última instância, uma redução de custos no sistema de saúde. Os dados da pesquisa apenas confirmam a gravidade da doença e a possível alta taxa de recorrência de episódios. Deve ser lembrado que a recorrência de episódios de humor relaciona-se com menor sensação de bem-estar, menor funcionalidade e maior prejuízo cognitivo, principalmente na função executiva (Macqueen *et al.*, 2000; Bonnin *et al.*, 2014). Esses achados podem ser explicados por uma elevação dos níveis de oxidação do DNA consequentes a um maior número de episódios de humor (Soeiro-De-Souza *et al.*, 2013).

A funcionalidade ou o desempenho dos pacientes é importante método de avaliação e seguimento e fornece uma linha do padrão cognitivo nos pacientes com TAB (Cardoso *et al.*, 2015). Nesse estudo, observou-se uma relação entre maiores níveis de ansiedade e pior desempenho de funcionalidade. Esses resultados estão de acordo com literatura, mostrando que uma instabilidade do humor, mesmo que a nível subclínico, e sintomas de ansiedade ou depressão podem associar-se com um prejuízo clínico funcional (Strejilevich *et al.*, 2013).

Sintomas ou síndromes ansiosas são comuns em pacientes bipolares (Vazquez *et al.*, 2014; Pavlova *et al.*, 2015). Neste estudo, um quinto dos pacientes manifestaram síndrome ansiosa. Uma metanálise que avaliou 10 estudos com 2120 pacientes em eutímia mostrou que os bipolares tinham 4 a 6 vezes mais risco de transtornos ansiosos

do que a população geral (Pavlova *et al.*, 2017). Além disso, este estudo revelou que maiores níveis de ansiedade se relacionaram a pior funcionalidade, mais episódios de humor e internações psiquiátricas em pacientes com TAB. Estudos prévios confirmam que presença de síndrome ansiosa comórbida ao TAB tem-se associado a um pior curso da doença, aumentando o risco de suicídio (Cazard e Ferreri, 2013; Preti *et al.*, 2016).

Este estudo mostrou que a presença de sintomas ansiosos se associou a episódios de humor mais precoces. No entanto, não está claro se esses sintomas são crônicos e indicam fatores de risco para os episódios de humor ou se surgiram recentemente e representam manifestações precoces desses episódios, antecedendo os sintomas depressivos e/ou (hipo)maníacos.

## **7.2 Atividade física**

Este estudo mostrou uma associação entre redução da atividade física e pior prognóstico: maiores níveis de ansiedade, mais insônia, funcionalidade reduzida e pior perfil antropométrico. Ao longo de 18 meses, foram observados mais episódios de humor e hospitalizações psiquiátricas no grupo inativo.

De forma semelhante, estudos longitudinais anteriores destacam os benefícios do exercício no curso do TDM. Um estudo prospectivo de 32 anos com 1462 mulheres mostrou uma relação entre níveis mais baixos de atividade física e maiores escores de depressão no início do estudo. Após 32 anos de acompanhamento, indivíduos com redução da atividade física ao longo do tempo (e não apenas níveis absolutos de atividade física) evidenciaram maiores escores de depressão (Gudmundsson *et al.*, 2015). Em um estudo de coorte de 20 anos com 1630 participantes, homens fisicamente ativos de forma crescente e persistente tiveram maior redução do risco de depressão na idade adulta, quando comparados com aqueles persistentemente inativos. As mulheres que eram persistentemente ativas tiveram um risco reduzido de 51% de depressão na vida adulta (Mckercher *et al.*, 2014). Um terceiro estudo avaliou 680 pessoas com idade igual ou superior a 65 anos e indicou uma redução na incidência de sintomas depressivos no grupo com atividade física de manutenção após três anos de avaliação (Yoshida *et al.*, 2015).

O modo como a atividade física interfere na modulação do humor ainda não está claro. Um estudo de caso-controle sugere uma maior integridade da microestrutura da

substância branca em indivíduos que praticam atividade física tanto nos pacientes com TAB como em controles saudáveis (Verkooijen *et al.*, 2017). Além disso, o aumento do BDNF, o estímulo à neurogênese, a redução de radicais livres e as ações antioxidantes e antiinflamatórias promovidas pela atividade física ajudam a explicar sua ação na prevenção e tratamento de doenças mentais (Phillips, 2017).

Este estudo mostra mais episódios de humor e internações psiquiátricas em pacientes fisicamente inativos. Pesquisas anteriores investigaram a relação entre humor e atividade física em pacientes com TAB com resultados pouco elucidativos. Ng *et al.*, 2007 compararam pacientes com TAB que participaram ou não de um grupo de caminhada durante sua internação e demonstraram redução importante nos escores da *Depression Anxiety Stress Scales* (DASS) e de todas as suas subescalas (depressão, ansiedade e estresse), mas nenhuma diferença na Impressão Clínica Global (Ng *et al.*, 2007). Um estudo sugere que menor intensidade de exercícios físicos associava-se a sintomas depressivos; e exercícios frequentes, à mania (Sylvia *et al.*, 2013). Deve ser considerado que este é um estudo transversal com conclusões limitadas. Esse resultado pode ser explicado porque os indivíduos que estão em mania aumentaram a energia e tenderam a exercitar-se mais.

Neste estudo, os pacientes com TAB fisicamente ativos tiveram melhor funcionalidade em todos os domínios: autonomia, função ocupacional, funcionamento cognitivo, capacidade de gerenciar as finanças, relacionamento interpessoal e lazer. Em concordância com esses achados, indivíduos com TAB tipo 1 e 2 apresentaram um grande risco de incapacidade para o trabalho a longo prazo, especialmente em casos com comprometimento neurocognitivo persistente (Tse *et al.*, 2014; Arvilommi *et al.*, 2015; Gitlin e Miklowitz, 2017). Evidências sustentam o exercício como uma possível estratégia para melhora da funcionalidade em transtornos mentais graves, como a esquizofrenia (Dauwan *et al.*, 2016; Firth *et al.*, 2017). Uma revisão sistemática mostra uma redução dos sintomas negativos da esquizofrenia, mas não dos positivos, decorrente da prática de atividade física (Gorczynski e Faulkner, 2010). É importante destacar que o exercício pode melhorar a qualidade de vida em episódios depressivos (Knapen *et al.*, 2015; Schuch *et al.*, 2015).

Este trabalho mostrou uma associação entre inatividade física e insônia. Uma recente revisão sistemática incluindo metanálises anteriores confirma um impacto positivo do

exercício no sono (Kelley e Kelley, 2017). O sono e o exercício influenciam-se mutuamente através de interações complexas e bilaterais (Chennaoui *et al.*, 2015; Fullagar *et al.*, 2015). A serotonina é provavelmente um importante modulador dessa relação. Esse neurotransmissor liberado no diencéfalo e no cérebro pode exercer um papel importante para promoção do sono, provavelmente por meio de uma inibição ativa das redes neurais supraespinhais. O exercício tem efeitos estimulatórios sobre os sistemas serotoninérgicos e melhora a qualidade do sono (Melancon *et al.*, 2014).

Várias linhas de evidência apoiam os efeitos estimulatórios do exercício em vias serotoninérgicas mais altas. Assim, o exercício provou provocar elevações agudas nas concentrações de serotonina do cérebro anterior, um efeito que diminuiu com a cessação do exercício.

Os pacientes com TAB inativos manifestaram níveis mais altos de ansiedade. Foi previamente demonstrado que o treinamento físico contínuo reduz significativamente os sintomas de ansiedade em participantes saudáveis e pacientes com doença física ou mental (Gordon *et al.*, 2017). Exercícios agudos também podem reduzir o estado de ansiedade (Ensari *et al.*, 2015).

Indivíduos que praticam mais atividade física também tiveram melhores parâmetros antropométricos. Em concordância, estudos revelaram uma alta prevalência de síndrome metabólica em pacientes bipolares (Vancampfort, Stubbs, Mitchell, *et al.*, 2015; Godin *et al.*, 2017; Moreira, F. P. *et al.*, 2017). No entanto, a relação entre síndrome metabólica e atividade física nessa população ainda é incerta. Maior frequência de hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e síndrome metabólica foi encontrada em pacientes com TAB. No entanto, não foi encontrada associação com atividade física (Salvi *et al.*, 2008; Guan *et al.*, 2010).

### **7.3 Sono**

Este estudo mostrou que os pacientes com má qualidade do sono e insônia apresentaram maior ansiedade e pior funcionalidade, além de mais episódios de humor. Provavelmente, este é o primeiro estudo a analisar prospectivamente por mais de um ano a repercussão da qualidade do sono, da insônia e da sonolência diurna sobre fatores

prognósticos para o TAB, como ansiedade, funcionamento, futuros episódios de humor e hospitalizações.

Neste estudo, não houve uma diferença relacionadas aos parâmetros de sono avaliados entre bipolares e controles. Isso está em desacordo com evidências anteriores que mostram pior sono em pacientes com TAB comparados a indivíduos saudáveis. Por exemplo, estudos com actigrafia confirmam a maior ocorrência de distúrbios de sono mesmo em pacientes em eutímia (Geoffroy *et al.*, 2015; De Crescenzo *et al.*, 2017). Em uma ampla coorte com adolescentes e adultos jovens acompanhada ao longo de 10 anos, má qualidade do sono, problemas em adormecer e despertares precoces foram importantes preditores para o desenvolvimento subsequente de TAB (Ritter *et al.*, 2015). Distúrbios do sono também parecem ser um sintoma precoce do TAB, principalmente nos indivíduos com alto risco para o seu início (Ritter *et al.*, 2011; Melo, Garcia, *et al.*, 2016).

A ansiedade associou-se à má qualidade do sono e à insônia. A relação entre distúrbios do sono e ansiedade é complexa e bidirecional (Glidewell *et al.*, 2015). Um estudo de coorte de base populacional de 4 anos com 19.273 indivíduos com insônia e 38.546 controles mostrou que a insônia aumenta o risco de ansiedade em 8,8 vezes e que aqueles com insônia recorrente apresentam maior risco de transtornos de ansiedade em comparação com indivíduos com insônia persistente e de remissão (Chen *et al.*, 2017). Pacientes bipolares estão em risco aumentado de transtornos de ansiedade (Pavlova *et al.*, 2015). A comorbidade se associa a um maior número de recorrências de episódios de humor, maior tempo de recuperação e menos tempo de eutímia (Kim *et al.*, 2014; Sala *et al.*, 2014). O cronotipo pode representar um importante mediador dessa relação entre sono e ansiedade (Passos *et al.*, 2017).

Indivíduos com insônia e má qualidade do sono tiveram pior funcionalidade. A insônia é um sintoma prevalente em diferentes transtornos mentais, mesmo em fases remetidas (Blank *et al.*, 2015; Ten Have *et al.*, 2016). Isso afeta negativamente o humor e as atividades da vida diária dos pacientes (Cutler, 2016). Estudos anteriores já indicam uma associação entre distúrbios do sono e redução da capacidade laboral e do funcionamento geral na população com TAB (Boland *et al.*, 2015; Pinho *et al.*, 2016; Etain, Godin, *et al.*, 2017). Desta forma, o tratamento da insônia pode melhorar o estado de humor e a funcionalidade no TAB (Harvey *et al.*, 2015).

A disfunção cognitiva resultante da insônia crônica pode explicar em parte essa correlação entre insônia e disfuncionalidade no TAB (Giannouli; Kanady *et al.*, 2017). Alterações do sono relacionam-se com disfunções cognitivas, principalmente nos domínios da memória e da aprendizagem verbal (Kanady *et al.*, 2017). A insônia, a SAHOS e a narcolepsia podem se relacionar a prejuízos na consolidação de informações declarativas e procedimentais (Cellini, 2017). Benedetti *et al.*, 2017 sugerem que desregulação do padrão de sono associa-se a alterações de microestrutura de substância branca, podendo repercutir em declínios cognitivos e funcionais (Benedetti *et al.*, 2017). Esses achados sugerem que o ciclo vigília-sono desempenha um papel crucial no envelhecimento cerebral, sinalizando um possível caminho para a melhoria dos resultados cognitivos em pessoas em risco de declínio cognitivo e demência (Yaffe *et al.*, 2014). A privação do sono pode inibir a neurogênese a curto e longo prazo, afetando a aprendizagem e a memória e explicando parcialmente a associação entre sono e cognição (Mueller *et al.*, 2015). No entanto, as vias envolvidas nesse processo não são completamente compreendidas.

Este estudo mostrou que a má qualidade do sono e a insônia são preditores de episódios de humor ao longo de 18 meses. Gershon, et al., 2017 demonstraram que uma duração reduzida do sono em pacientes com TAB em eutimia pode representar um importante fator de risco para recorrência depressiva, sendo um possível alvo terapêutico para episódios de humor (Gershon *et al.*, 2017). Além disso, distúrbios de sono no TAB associam-se a um maior risco de suicídio, independente do humor (Bernert *et al.*, 2014). O papel do sono na regulação da neurogênese do hipocampo adulto pode justificar prejuízos à saúde mental, principalmente transtornos de humor, em consequência a desregulações do ciclo sono-vigília (Navarro-Sanchis *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2017). Em oposição a este estudo, em que não houve associação entre SED e episódios de humor, um estudo recente sugere uma importante associação longitudinal entre o aumento da sonolência diurna e futuros episódios depressivos (Plante *et al.*, 2017).

#### **7.4 Cronotipo**

Este é provavelmente o primeiro estudo que avalia prospectivamente os efeitos do cronotipo no TAB. A preferência vespertina mostrou-se um fator de mau prognóstico para os pacientes bipolares na avaliação transversal e longitudinal.

Supreendentemente, não houve diferença quanto ao cronotipo entre pacientes bipolares e controles. A desregulação dos ritmos biológicos é comum em pacientes com TAB, mesmo naqueles sem medicações psicoativas e independente do estado de humor (Melo *et al.*, 2017; Pfennig *et al.*, 2017). Estudos prévios sugerem que os pacientes bipolares apresentam um cronotipo predominantemente noturno, um menor volume da glândula pineal, uma menor secreção de melatonina noturna, mais distúrbios do sono-vigília, piores hábitos alimentares, uma pior qualidade de vida, maiores perdas nas relações interpessoais e mais disfunções cognitivas e comportamentais em pacientes com transtornos de humor (Ng, Chung, Lee, *et al.*, 2016; Carpenter *et al.*, 2017).

Neste estudo, a preferência vespertina associou-se a maiores níveis de ansiedade, pior funcionalidade e mais episódios de humor. Os processos inflamatórios representam um possível mediador dessa relação. Um estudo comunitário de 215 participantes bipolares encontrou alterações dos níveis de IL-6, TNF- $\alpha$  e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) naqueles com preferência vespertina (Mondin *et al.*, 2016). Estudos recentes com duração mais curta (48 semanas) indicam uma relação entre disfunção circadiana e menor tempo entre crises (Gonzalez e Tohen, 2018; Takaesu *et al.*, 2018). Outro estudo mostra que pacientes com tempo total de sono irregular apresentam mais episódios depressivos nos cinco anos anteriores. Além disso, variações nos tempos de despertar foram um preditor de depressão nos dois anos subsequentes (Ng, Chung, Ng, *et al.*, 2016). Pacientes com TDM em remissão têm maior probabilidade de evoluir para TAB quando manifestam desregulação do ritmo biológico (Takaesu *et al.*, 2017). A gravidade do TAB manifestada, por exemplo, pelo comportamento suicida possivelmente apresenta uma variação ao longo do dia e do ano, sugerindo um papel importante para as variações do ritmo (Pawlak *et al.*, 2015).

Pacientes com preferência vespertina apresentaram maior IMC. Na população em geral, esse cronotipo associa-se ao aumento do IMC e a comportamentos dietéticos mais pobres (Arora e Taheri, 2015). Os indivíduos com esse padrão apresentam menor ingestão de energia e macronutrientes pela manhã e maior consumo de energia, sacarose, gordura e ácidos graxos saturados no período noturno (Maukonen *et al.*, 2017). Os tipos vespertinos têm sido associados a uma menor atividade física e mais comorbidades clínicas, como diabetes, síndrome metabólica, sarcopenia, além de menor percepção de saúde (Yu *et al.*, 2015; Maukonen *et al.*, 2016). Possivelmente fatores genéticos podem mediar a relação entre cronotipo e obesidade, por exemplo, a presença do gene CLOCK

3111T/C. Previamente foi mostrado que entre os portadores do alelo de risco C, os tipos noturnos apresentaram maior peso corporal (Ruiz-Lozano *et al.*, 2016).

### **7.5 Síndrome do Comer Noturno**

Este estudo demonstrou altas taxas de SCN em pacientes com bipolares em eutímia. Aqueles com SCN tiveram mais ansiedade, pior funcionamento, piores parâmetros do sono caracterizados como insônia e má qualidade do sono, maior preferência noturna, mais episódios de humor e internações psiquiátricas.

A prevalência de SCN neste estudo foi de 8,8%, maior do que a relatada na população geral. Zann *et al.*, 2014 mostraram que apenas 1,1% da população geral alemã tem NES, enquanto Zadjali *et al.*, 2015 detectaram em 1,5% em adultos de Omani (De Zwaan *et al.*, 2014; Zadjali *et al.*, 2015). No entanto, neste estudo, a prevalência foi inferior aos registros prévios pela literatura em pacientes psiquiátricos. Küçükgöncü e Beştepe, 2014 e Saraçlı *et al.*, 2015 encontraram uma prevalência de SCN em pacientes com transtornos mentais equivalente a 15,7% e 22,4%, respectivamente (Küçükgöncü e Beştepe, 2014; Saraçlı *et al.*, 2015). Este trabalho incluiu apenas pacientes com TAB em eutímia, e isso possivelmente justifica a menor prevalência de SNC em comparação com outros pacientes psiquiátricos sintomáticos no momento da avaliação. Infelizmente, os dados sobre a frequência de SCN em pacientes com TAB com episódios de humor não estão disponíveis para comparação.

A associação entre depressão, ansiedade e SCN é bem descrita na literatura (Küçükgöncü e Beştepe, 2014; Kucukgoncu *et al.*, 2014; Geliebter *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2016). Sassaroli *et al.*, 2009 constatou que os pacientes com SCN manifestam maior ansiedade no período noturno, diferente daqueles com Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) (Sassaroli *et al.*, 2009). Estudos prévios sobre SCN especificamente em pacientes bipolares não foram identificados.

Ao contrário do esperado, medidas antropométricas e parâmetros metabólicos não se associaram à SCN nessa população. Evidências anteriores sugerem uma associação entre obesidade e SCN (Gallant *et al.*, 2012; Vander Wal, 2012). Provavelmente a inclusão de um pequeno número de pacientes pode justificar essa diferença. A SCN também tem sido associada ao maior risco de diabetes e controle glicêmico inadequado (Hood *et al.*, 2014).

Em concordância com esses dados, a SCN parece diminuir após a cirurgia bariátrica (De Zwaan *et al.*, 2015). Após a intervenção cirúrgica, a melhora da alimentação noturna foi observada predominantemente em pacientes com sintomas depressivos pré-operatórios, reforçando o papel do humor nessa relação (Ferreira Pinto *et al.*, 2017).

Este estudo mostrou que os pacientes com SCN tiveram pior funcionalidade. O estresse percebido detectado nesses pacientes pode ser a base para o baixo desempenho geral (Careda *et al.*, 2009; Pacitti *et al.*, 2011). Evidências atuais enfatizam um importante papel da serotonina (depletada em situações de estresse) na SCN, e isso é corroborado pela eficácia dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) em seu tratamento (Vander Wal, 2014; Versteeg *et al.*, 2015). Além disso, teoriza-se que os transportadores de captação de serotonina estão elevados no cérebro de comedores noturnos, causando desregulação do ritmo circadiano de ingestão de alimentos (Stunkard *et al.*, 2009).

Maior vespertinidade foi observada em pacientes com TAB e SCN. Pesquisas anteriores já sugerem a relação entre cronotipo noturno e SCN na população geral (Harb *et al.*, 2012; Lucassen *et al.*, 2013). A preferência vespertina apresenta maior associação com doenças cardiovasculares e diabetes, representando um fator de pior prognóstico (Merikanto *et al.*, 2013). Pesquisadores têm detectado diferença nas concentrações de alguns hormônios comparando pessoas com SCN e controles saudáveis, incluindo melatonina, grelina, insulina e cortisol, o que poderia justificar alterações de ritmo circadiano frequentes nesse grupo (Birketvedt *et al.*, 2014). Dessa forma, os indivíduos noturnos apresentam padrões distintos de vários marcadores circadianos comportamentais e fisiológicos envolvidos no apetite e na regulação neuroendócrina (Goel *et al.*, 2009).

Pacientes com TAB com SCN apresentaram maior gravidade da insônia e pior qualidade do sono. A SCN já se relaciona à menor duração e à pior qualidade do sono na população geral (Yahia *et al.*, 2017). Transtornos alimentares e distúrbios do sono parecem produzir um efeito aditivo para a gravidade dos sintomas psiquiátricos, e o sono precário aumenta o risco de um transtorno alimentar (Aspen *et al.*, 2014; Allison *et al.*, 2016). Terapias que promovem melhora na insônia e na qualidade do sono podem servir como uma opção adicional no tratamento das pessoas com SCN (Wagley *et al.*, 2013).

## 7.6 Relações neutrófilos-linfócitos e plaquetas-linfócitos

Este estudo mostrou que pacientes com TAB com valores mais elevados de N/L e P/L manifestaram mais sintomas ansiosos e pior funcionamento. Após 18 meses, esses pacientes apresentaram mais episódios de humor e hospitalizações psiquiátricas. Este provavelmente é o primeiro estudo a demonstrar repercussões clínicas de N/L e P/L no TAB após 18 meses de acompanhamento.

N/L e P/L são provavelmente importantes preditores de episódios de humor e hospitalizações no TAB. Pesquisas recentes apontam uma relação desses índices com maior gravidade de sintomas depressivos com indivíduos com TDM (Aydin Sunbul *et al.*, 2016; Kayhan *et al.*, 2017). Demir *et al.*, 2015 observaram que essas alterações independem da farmacoterapia instituída (Demir *et al.*, 2015). Ivković *et al.*, 2016 constataram que os valores de N/L funcionam como preditores do risco de suicídio em indivíduos com TAB em eutimia, sugerindo pior prognóstico (Ivkovic *et al.*, 2016). A maior atividade inflamatória indicada por essas relações pode justificar um curso desfavorável da doença. Não há evidências suficientes de que outros marcadores inflamatórios estejam relacionados a futuros episódios de humor (Balukova *et al.*, 2016).

Uma relação positiva leve a moderada entre N/L, P/L e níveis de ansiedade foi encontrada. Estudos anteriores reforçam essa associação. Xu *et al.*, 2016 sugeriram que uma maior N/L foi um importante fator a influenciar os índices de ansiedade e depressão pré-operatória em pacientes com câncer gástrico (Xu *et al.*, 2016). Al-Hussain *et al.*, 2017 mostraram que pacientes com esclerose múltipla com maior N/L apresentam escores de estresse mais elevados (Al-Hussain *et al.*, 2017). É importante destacar que pessoas com TAB estão em risco aumentado de transtornos de ansiedade em comparação com controles (Pavlova *et al.*, 2015). A ocorrência simultânea de condições de ansiedade no TAB associa-se a má resposta terapêutica, episódios depressivos, abuso de substâncias e incapacidades (Vazquez *et al.*, 2014). Concentrações elevadas de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas e proteína C-reativa, têm sido descritas em transtornos de ansiedade (Michopoulos *et al.*, 2017).

Maiores N/L e P/L associaram-se com pior funcionalidade no TAB. Estudos prévios indicam que esses parâmetros relacionam-se a um comprometimento da qualidade de vida em pacientes com TAB (Abraham *et al.*, 2014; Martín-Subero *et al.*, 2014; Xiang *et al.*, 2014). No entanto, não há um consenso na definição de qualidade de vida no TAB

(Morton *et al.*, 2017). O maior prejuízo do desempenho cognitivo, principalmente em atenção, memória verbal, memória de trabalho e funcionamento executivo, pode predizer uma menor qualidade de vida (Mackala *et al.*, 2014; Cotrena *et al.*, 2016). Estudos anteriores indicam uma relação entre mediadores da inflamação e funcionamento. Martinez-Cengotitabengoa *et al.*, 2017 demonstraram que alterações no estresse oxidativo no primeiro episódio de humor no TAB predizem uma pior funcionalidade (Martinez-Cengotitabengoa *et al.*, 2016). Sanchez-Autet *et al.*, 2018 mostraram que os níveis de PCR relacionaram-se com o desempenho cognitivo em mulheres com TAB ao longo do curso da doença (Sanchez-Autet *et al.*, 2018). Portella *et al.*, 2017 sugeriram também que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) poderia predizer a disfunção cognitiva (Mora, E *et al.*, 2017).

Uma relação entre anormalidades do sono, N/L e P/L não foi encontrada. Os distúrbios do sono são comuns no TAB mesmo durante a remissão (Geoffroy *et al.*, 2015; Ng *et al.*, 2015; De Crescenzo *et al.*, 2017). Indivíduos com alto risco para a condição já relataram irregularidade do sono/vigília, dificuldade de sono e irregularidade do ritmo circadiano (Melo, Garcia, *et al.*, 2016). Um estudo preliminar sugeriu uma associação entre maior duração do sono e mediadores inflamatórios, como aumento da proteína C-reativa (PCR) e IL-6 (Prather *et al.*, 2015). No entanto, mais estudos são necessários para investigar a ligação entre o sono e a inflamação no TAB.

## **7.7 Limitações**

É importante destacar limitações encontradas no estudo. Primeiramente, os parâmetros de sono, ritmo e atividade física foram avaliados exclusivamente por escalas preenchidas com base em informações subjetivas fornecidas pelos pacientes. Medidas objetivas como polissonografia e actigrafia poderiam contribuir para corroborar as alterações de sono e ritmo identificadas em questionários e para fornecer informações clínicas complementares. Contudo, neste trabalho, resultados importantes e em parte corroborados por descrições prévias anteriores foram encontrados. Comparativamente com estudos de natureza semelhante, este estudo baseou-se em um razoável número de pacientes (n=80). Por outro lado, o grupo controle poderia ter sido constituído por um maior número de indivíduos (n=40), com perfil sociodemográfico semelhante.

Neste estudo, o seguimento clínico foi prolongado e mostrou fatores clínicos determinantes para a evolução da doença. Possivelmente, intervenções com o objetivo de melhorar a qualidade de sono, regularizar alterações de ritmo circadiano, estabilizar os níveis de ansiedade e incrementar a atividade física poderiam contribuir para reduzir o número de episódios de humor e o risco de internações ao longo do tempo.

## 8 CONCLUSÃO

Neste estudo, em sua maioria, as características clínicas de 80 pacientes bipolares em eutímia não foram diferentes daquelas relatadas na literatura nacional e internacional. Houve um predomínio de mulheres, com idade média de 42 anos e mais de oito anos de escolaridade. A maioria apresentava história familiar positiva para transtornos de humor e importante história de internações psiquiátricas. Esses dados mostram que mesmo em eutímia, os pacientes com TAB são potencialmente graves e necessitam de atenção.

Os níveis de ansiedade e inatividade física foram elevados, porém sem diferença com os controles. Eles relacionaram-se com uma pior funcionalidade, reforçando a indicação de práticas de exercício físico e medidas de controle de ansiedade nessa população.

Foram detectadas alta prevalência de má qualidade do sono, insônia, sonolência diurna e cronotipo vespertino, mas sem diferença em relação aos controles. Essas alterações de sono e ritmo, em geral, associaram-se a maior ansiedade e pior funcionalidade.

Neste estudo, a preferência vespertina associou-se a maiores níveis de ansiedade, pior funcionalidade e mais episódios de humor. Pacientes com esse cronotipo apresentaram maior IMC.

A SCN foi mais prevalente na população com TAB que nos controles. Essa síndrome representou um fator de mau prognóstico para a população com TAB, apresentando relação com ansiedade, pior funcionalidade, insônia, má qualidade do sono e preferência noturna.

Dados prospectivos revelaram que a má qualidade de sono, a insônia, a vespertinidade, a SCN, a ansiedade, a pior funcionalidade e a inatividade física associaram-se, em geral, a mais episódios de humor e internações psiquiátricas.

As relações N/L e P/L indicaram pior evolução da doença, associando-se a maior ansiedade, pior funcionalidade, episódios de humor e internações psiquiátricas. Isso mostra que um hemograma, exame amplamente disponível, pode ter um importante papel na predição da doença.

## 9 REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, K. M. et al. Self-efficacy and quality of life among people with bipolar disorder. **J Nerv Ment Dis**, v. 202, n. 8, p. 583-8, 2014.
- ABREU, T.; BRAGANCA, M. The bipolarity of light and dark: a review on bipolar disorder and circadian cycles. **J Affect Disord**, v. 185, p. 219-29, 2015.
- AL-HUSSAIN, F. et al. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and stress in multiple sclerosis patients. **J Clin Diagn Res**, v. 11, n. 5, p. 1, 2017.
- ALLAN, C. E.; VALKANOVA, V.; EBMEIER, K. P. Depression in older people is underdiagnosed. **Practitioner**, v. 258, n. 1771, p. 19-22, 2014.
- ALLISON, K. C. et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. **Int J Eat Disord**, v. 43, n. 3, p. 241-247, 2010. ISSN 1098-108X.
- ALLISON, K. C.; SPAETH, A.; HOPKINS, C. M. Sleep and eating disorders. **Curr Psychiatry Rep**, v. 18, n. 10, p. 016-0728, 2016.
- ALLOY, L. B. et al. Circadian rhythm dysregulation in bipolar spectrum disorders. **Curr Psychiatry Rep**, v. 19, n. 4, p. 017-0772, 2017.
- ALMOND, M. Depression and inflammation: examining the link. **Curr Psychiatry**, v. 12, n. 6, p. 24-32, 2013.
- AMARE, A. T. et al. Association of polygenic score for schizophrenia and hla antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: a genome-wide association study. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 1, p. 65-74, 2018.
- AMARE, A. T. et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. **Transl Psychiatry**, v. 7, n. 1, p. 261, 2017.
- AMERICAN-PSYCHIATRY-ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2014. 948.
- AMERIO, A. et al. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. **Acta Psychiatr Scand**, v. 129, n. 5, p. 343-58, 2014.
- AMERIO, A. et al. The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 186, p. 99-109, 2015.
- AMERIO, A. et al. Bipolar I and II Disorders; A systematic review and meta-analysis on differences in comorbid obsessive-compulsive disorder. **Iran J Psychiatry Behav Sci**, v. 10, n. 3, 2016.

- ANTYPA, N.; SERRETTI, A. Family history of a mood disorder indicates a more severe bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 156, p. 178-86, 2014.
- ARICI, C. et al. Differentiating multiple vs single lifetime suicide attempters with bipolar disorders: a retrospective study. **Compr Psychiatry**, v. 80, p. 214-222, 2018.
- ARORA, T.; TAHERI, S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. **Int J Obes**, v. 39, n. 1, p. 39-44, 2015.
- ARVILOMMI, P. et al. Predictors of long-term work disability among patients with type I and II bipolar disorder: a prospective 18-month follow-up study. **Bipolar Disord**, v. 17, n. 8, p. 821-35, 2015.
- ASPEN, V. et al. Psychiatric co-morbidity in women presenting across the continuum of disordered eating. **Eat Behav**, v. 15, n. 4, p. 686-93, 2014.
- AYDIN SUNBUL, E. et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. **Psychiatry Investig**, v. 13, n. 1, p. 121-6, 2016.
- AYORECH, Z. et al. Taking the fuel out of the fire: evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders. **J Affect Disord**, v. 174, p. 467-78, 2015.
- BAGLIONI, C. et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. **J Affect Disord**, v. 135, n. 1-3, p. 10-9, 2011.
- BAI, Y. M. et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. **Bipolar Disord**, v. 17, n. 3, p. 269-77, 2015.
- BAI, Y. M. et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 166, p. 187-92, 2014.
- BALDOFSKI, S. et al. Nonnormative eating behavior and psychopathology in prebariatric patients with binge-eating disorder and night eating syndrome. **Surg Obes Relat Dis**, v. 11, n. 3, p. 621-626, 2015.
- BALLARD, E. D. et al. Nocturnal wakefulness is associated with next-day suicidal ideation in major depressive disorder and bipolar disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 77, n. 6, p. 825-31, 2016.
- BALUKOVA, S. M. et al. Does CRP predict outcome in bipolar disorder in regular outpatient care? **Int J Bipolar Disord**, v. 4, n. 1, p. 16-55, 2016.
- BARBOSA, I. G. et al. Chemokines in bipolar disorder: trait or state? **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 263, n. 2, p. 159-65, 2013.

- BAT-PITAUULT, F. et al. The sleep macroarchitecture of children at risk for depression recruited in sleep centers. **Eur Psychiatry**, v. 28, n. 3, p. 168-73, 2013.
- BAUER, M. et al. Influence of light exposure during early life on the age of onset of bipolar disorder. **J Psychiatr Res**, v. 64, p. 1-8, 2015.
- BENEDETTI, F. et al. Night sleep influences white matter microstructure in bipolar depression. **J Affect Disord**, v. 218, p. 380-387, 2017.
- BERK, M. et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **BMC Med**, v. 11, p. 200, 2013.
- BERNER, L. A.; ALLISON, K. C. Behavioral management of night eating disorders. **Psychol Res Behav Manag**, v. 6, p. 1-8, 2013.
- BERNERT, R. A. et al. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. **Curr Psychiatry Rep**, v. 17, n. 3, p. 015-0554, 2015.
- BERNERT, R. A. et al. Association of poor subjective sleep quality with risk for death by suicide during a 10-year period: a longitudinal, population-based study of late life. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 1129-37, 2014.
- BERUTTI, M. et al. Association between family history of mood disorders and clinical characteristics of bipolar disorder: results from the Brazilian bipolar research network. **J Affect Disord**, v. 161, p. 104-8, 2014.
- BIRKETVEDT, G. S. et al. Neuroendocrine profile in the Night Eating Syndrome. **Curr Obes Rep**, v. 3, n. 1, p. 114-9, 2014.
- BLANK, M. et al. Health correlates of insomnia symptoms and comorbid mental disorders in a nationally representative sample of US adolescents. **Sleep**, v. 38, n. 2, p. 197-204, 2015.
- BOISSIER, R. et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: a review. **Urol Oncol**, v. 35, n. 4, p. 135-141, 2017.
- BOLAND, E. M. et al. Associations between sleep disturbance, cognitive functioning and work disability in Bipolar Disorder. **Psychiatry Res**, v. 230, n. 2, p. 567-74, 2015.
- BOLLETTINI, I. et al. Clock genes associate with white matter integrity in depressed bipolar patients. **Chronobiol Int**, v. 34, n. 2, p. 212-224, 2017.
- BOND, K.; ANDERSON, I. M. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. **Bipolar Disord**, v. 17, n. 4, p. 349-62, 2015.
- BONNIN, C. M. et al. The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 264, n. 3, p. 247-54, 2014.

- BORBÉLY, A. A. et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. **J Sleep Res**, v. 25, n. 2, p. 131-143, 2016.
- BORTOLATO, B. et al. Fibromyalgia and Bipolar Disorder: Emerging Epidemiological Associations and Shared Pathophysiology. **Curr Mol Med**, v. 16, n. 2, p. 119-36, 2016.
- BOUDEBESSE, C. et al. Links between sleep and body mass index in bipolar disorders: an exploratory study. **Eur Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 89-93, 2015.
- BOULANGER, H. et al. Binge eating behaviours in bipolar disorders. **J Affect Disord**, v. 225, p. 482-488, 2018.
- BRIETZKE, E. et al. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. **Brain Behav Immun**, v. 23, n. 8, p. 1079-82, Nov 2009.
- BROCHARD, H. et al. [Metabolic syndrome and bipolar disorder: Is sleep the missing link?]. **Encephale**, v. 42, n. 6, p. 562-567, 2016.
- BROCHARD, H. et al. Metabolic syndrome and actigraphy measures of sleep and circadian rhythms in bipolar disorders during remission. **Acta Psychiatr Scand**, v. 30, n. 10, p. 12910.
- BROWNELL, K. D.; WALSH, B. T. **Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook**. Guilford Publications, 2017.
- BSCHOR, T. et al. Are bipolar disorders underdiagnosed in patients with depressive episodes? Results of the multicenter BRIDGE screening study in Germany. **J Affect Disord**, v. 142, n. 1-3, p. 45-52, 2012.
- BUDDE, M. et al. Pharmacogenomic aspects of bipolar disorder: an update. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 27, n. 6, p. 599-609, 2017.
- BUOLI, M.; SERATI, M.; ALTAMURA, A. C. Biological aspects and candidate biomarkers for rapid-cycling in bipolar disorder: a systematic review. **Psychiatry Res**, v. 258, p. 565-575, 2017.
- CACILHAS, A. A. et al. Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. **Value Health**, v. 12, n. 4, p. 624-7, 2009.
- CAKIR, U.; TUMAN, T. C.; YILDIRIM, O. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. **Psychiatr Danub**, v. 27, n. 2, p. 180-4, 2015.
- CALANDRE, E. P.; RICO-VILLADEMOROS, F.; SLIM, M. Suicidal behaviors in patients with rheumatic diseases: a narrative review. **Rheumatol Int**, v. 20, n. 10, p. 017-3909, 2017.
- CARDOSO, T. et al. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. **Curr Psychiatry Rep**, v. 17, n. 9, p. 015-0605, 2015.

- CAREDDA, M. et al. [Stress vulnerability and night eating syndrome in the general population]. **Riv Psichiatr**, v. 44, n. 1, p. 45-54, 2009.
- CARIBE, A. C. et al. Is religiosity a protective factor against suicidal behavior in bipolar I outpatients? **J Affect Disord**, v. 186, p. 156-61, 2015.
- CARNAHAN, R. M.; LETUCHY, E. M. Bipolar Disorder in nursing homes: impact on antipsychotic use, diagnosis patterns, and new diagnoses in people with dementia. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 2-10, 2018.
- CARPENTER, J. S. et al. Pineal volume and evening melatonin in young people with affective disorders. **Brain Imaging Behav**, v. 11, n. 6, p. 1741-1750, 2017.
- CARPINIELLO, B. et al. Physical activity and mental disorders: a case-control study on attitudes, preferences and perceived barriers in Italy. **J Ment Health**, v. 22, n. 6, p. 492-500, 2013.
- CARVALHO, A. F. et al. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. **J Clin Psychiatry**, v. 75, n. 6, 2014.
- CAZARD, F.; FERRERI, F. [Bipolar disorders and comorbid anxiety: prognostic impact and therapeutic challenges]. **Encephale**, v. 39, n. 1, p. 66-74, 2013.
- CELLINI, N. Memory consolidation in sleep disorders. **Sleep Med Rev**, v. 35, p. 101-112, 2017.
- CERIMELE, J. M. et al. Patients with co-occurring bipolar disorder and posttraumatic stress disorder: a rapid review of the literature. **J Clin Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. e506-e514, 2017.
- CERIMELE, J. M. et al. The prevalence of bipolar disorder in general primary care samples: a systematic review. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 36, n. 1, p. 19-25, 2014.
- CHEN, P. J. et al. Relapse insomnia increases greater risk of anxiety and depression: evidence from a population-based 4-year cohort study. **Sleep Med**, v. 38, p. 122-129, 2017.
- CHENNAOUI, M. et al. Sleep and exercise: a reciprocal issue? **Sleep Med Rev**, v. 20, p. 59-72, 2015.
- CHITTY, K. M. et al. Alcohol use in bipolar disorder: a neurobiological model to help predict susceptibility, select treatments and attenuate cortical insult. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 56, p. 193-206, 2015.
- CLEMENTE, A. S. et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 37, n. 2, p. 155-61, 2015.
- COMBS, K. et al. Impact of sleep complaints and depression outcomes among participants in the standard medical intervention and long-term exercise study of exercise and pharmacotherapy for depression. **J Nerv Ment Dis**, v. 202, n. 2, p. 167-71, 2014.

- COSCI, F.; FAVA, G. A.; SONINO, N. Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review. **Psychother Psychosom**, v. 84, n. 1, p. 22-9, 2015.
- COSTA LDA, S. et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. **J Affect Disord**, v. 170, p. 237-54, 2015.
- COTRENA, C. et al. Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: a latent profile analysis. **Psychiatry Res**, v. 241, p. 289-96, 2016.
- CRADDOCK, N.; SKLAR, P. Genetics of bipolar disorder. **Lancet**, v. 381, n. 9878, p. 1654-62, 2013.
- CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 8, p. 1381-95, 2003.
- CROWE, M.; BEAGLEHOLE, B.; INDER, M. Social rhythm interventions for bipolar disorder: a systematic review and rationale for practice. **J Psychiatr Ment Health Nurs**, v. 23, n. 1, p. 3-11, 2016.
- CUJPERS, P. et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. **Am J Psychiatry**, v. 171, n. 4, p. 453-62, 2014.
- CULBERT, K. M.; RACINE, S. E.; KLUMP, K. L. Hormonal Factors and Disturbances in Eating Disorders. **Current Psychiatry Reports**, v. 18, n. 7, p. 65, 2016.
- CUNHA, A. B. et al. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 258, n. 5, p. 300-4, 2008.
- CUTLER, A. J. The role of insomnia in depression and anxiety: its impact on functioning, treatment, and outcomes. **J Clin Psychiatry**, v. 77, n. 8, 2016.
- CZEPIELEWSKI, L. et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 35, n. 1, p. 88-93, 2013.
- CZERSKI, P. M. et al. Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. **Neuropsychobiology**, v. 57, n. 1-2, p. 88-94, 2008.
- DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. Artmed Editora, 2009.
- DALLE GRAVE, R. et al. Personality traits in obesity associated with binge eating and/or night eating. **Curr Obes Rep**, v. 3, n. 1, p. 120-126, 2014.

DAUWAN, M. et al. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Schizophr Bull**, v. 42, n. 3, p. 588-99, 2016.

DE ALMEIDA MACEDO, E.; APPENZELLER, S.; LAVRAS COSTALLAT, L. T. Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) performance for the diagnosis of anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**, v. 37, n. 12, p. 1999-2004, 2017.

DE BERARDIS, D. et al. Evaluation of C-reactive protein and total serum cholesterol in adult patients with bipolar disorder. **Int J Immunopathol Pharmacol**, v. 21, n. 2, p. 319-24, 2008.

DE CRESCENZO, F. et al. Actigraphic features of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Med Rev**, v. 33, p. 58-69, 2017.

DE FARIA COELHO-RAVAGNANI, C. et al. Estimation of metabolic equivalent (MET) of an exercise protocol based on indirect calorimetry. **Rev Bras Med Esporte**, v. 19, n. 2, p. 134-138, 2013. ISSN 1517-8692.

DE SOUSA, R. T. et al. Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. **J Psychiatr Res**, v. 50, p. 36-41, 2014.

DE ZWAAN, M.; MARSCHOLLEK, M.; ALLISON, K. C. The night eating syndrome (nes) in bariatric surgery patients. **Eur Eat Disord Rev**, v. 23, n. 6, p. 426-34, 2015.

DE ZWAAN, M. et al. Prevalence and correlates of night eating in the German general population. **PLoS One**, v. 9, n. 5, 2014.

DEBNATH, M. et al. The HLA-G low expressor genotype is associated with protection against bipolar disorder. **Hum Immunol**, v. 74, n. 5, p. 593-7, 2013.

DECKERSBACH, T. et al. Memory performance predicts response to psychotherapy for depression in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial with exploratory functional magnetic resonance imaging. **J Affect Disord**, v. 229, p. 342-350, 2018.

DEMIR, S. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 11, p. 2253-8, 2015.

DENG, L. et al. Interventions for management of post-stroke depression: A Bayesian network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 017-16663, 2017.

DI FLORIO, A.; CRADDOCK, N.; VAN DEN BREE, M. Alcohol misuse in bipolar disorder. a systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. **Eur Psychiatry**, v. 29, n. 3, p. 117-24, 2014.

DI TOMMASO MORRISON, M. C. et al. Fibromyalgia and bipolar disorder: extent of comorbidity and therapeutic implications. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 31, n. 1, p. 17-20, 2017.

DIAZ, F. J. et al. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 2, p. 154-65, 2009.

DIBNER, C.; SCHIBLER, U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. **J Intern Med**, v. 277, n. 5, p. 513-27, 2015.

DICKERSON, F. et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. **Psychiatr Serv**, v. 64, n. 1, p. 44-50, 2013.

DIGANGI, C. Neutrophil-lymphocyte ratio: Predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. **J Am Assoc Nurse Pract**, v. 28, n. 8, p. 410-4, 2016.

DMITRZAK-WEGLARZ, M. P. et al. Clock gene variants differentiate mood disorders. **Mol Biol Rep**, v. 42, n. 1, p. 277-88, 2015.

DORFLINGER, L. M.; RUSER, C. B.; MASHEB, R. M. Night eating among veterans with obesity. **Appetite**, v. 117, p. 330-334, 2017.

DRUDI, L. M. et al. Association of depression with mortality in older adults undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement. **JAMA Cardiol**, v. 17, n. 2669918, 2018.

DUARTE, W.; BECERRA, R.; CRUISE, K. The relationship between neurocognitive functioning and occupational functioning in bipolar disorder: a literature review. **Eur J Psychol**, v. 12, n. 4, p. 659-678, 2016.

ENSARI, I. et al. Meta-analysis of acute exercise effects on state anxiety: an update of randomized controlled trials over the past 25 years. **Depress Anxiety**, v. 32, n. 8, p. 624-34, 2015.

ESAN, O.; ESAN, A. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 51, n. 1, p. 93-100, 2016.

ETAIN, B. et al. Sleep quality and emotional reactivity cluster in bipolar disorders and impact on functioning. **Eur Psychiatry**, v. 45, p. 190-197, 2017.

ETAIN, B. et al. A study of the real-world effectiveness of group psychoeducation for bipolar disorders: is change in illness perception a key mediator of benefit? **J Affect Disord**, v. 227, p. 713-720, 2017.

FARREN, C. K.; HILL, K. P.; WEISS, R. D. Bipolar disorder and alcohol use disorder: a review. **Curr Psychiatry Rep**, v. 14, n. 6, p. 659-66, 2012.

FAWCETT, M.; AGIUS, M. Are there different genotypes in Bipolar II and Bipolar I disorder and if so, why then do we tend to observe Unipolar Depression converting to Bipolar II and then converting to Bipolar I? **Psychiatr Danub**, v. 27, n. 1, p. S160-9, 2015.

FEIGENSON, K. A.; KUSNECOV, A. W.; SILVERSTEIN, S. M. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 38, p. 72-93, 2014.

FERNANDES, B. S. et al. Leptin in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **Eur Psychiatry**, v. 35, p. 1-7, 2016.

FERNANDES, B. S. et al. C-Reactive Protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 12, p. 1147-1156, 2016.

FERRARI, A. J. et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. **Bipolar Disord**, v. 18, n. 5, p. 440-50, 2016.

FERREIRA PINTO, T. et al. Effects of bariatric surgery on night eating and depressive symptoms: a prospective study. **Surg Obes Relat Dis**, v. 13, n. 6, p. 1057-1062, 2017.

FINSETH, P. I. et al. Association analysis between suicidal behaviour and candidate genes of bipolar disorder and schizophrenia. **J Affect Disord**, v. 163, p. 110-4, 2014.

FIRTH, J. et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Schizophr Bull**, v. 43, n. 3, p. 546-556, 2017.

FULLAGAR, H. H. et al. Sleep and athletic performance: the effects of sleep loss on exercise performance, and physiological and cognitive responses to exercise. **Sports Med**, v. 45, n. 2, p. 161-86, 2015.

GALLANT, A.; LUNDGREN, J.; DRAPEAU, V. Nutritional Aspects of Late Eating and Night Eating. **Curr Obes Rep**, v. 3, n. 1, p. 101-7, 2014.

GALLANT, A. R.; LUNDGREN, J.; DRAPEAU, V. The night-eating syndrome and obesity. **Obes Rev**, v. 13, n. 6, p. 528-36, 2012.

GELIEBTER, A. et al. Is night eating syndrome associated with obstructive sleep apnea, BMI, and depressed mood in patients from a sleep laboratory study? **Eat Behav**, v. 23, p. 115-119, 2016.

GEOFFROY, P. A. et al. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. **J Affect Disord**, v. 168, p. 210-23, 2014.

GEOFFROY, P. A. et al. [How to characterize and treat sleep complaints in bipolar disorders?]. **Encephale**, v. 43, n. 4, p. 363-373, 2017.

- GEOFFROY, P. A. et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. **Acta Psychiatr Scand**, v. 131, n. 2, p. 89-99, 2015.
- GERSHON, A. et al. Abnormal sleep duration associated with hastened depressive recurrence in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 218, p. 374-379, 2017.
- GEULAYOV, G. et al. Symptoms of depression and anxiety and 11-year all-cause mortality in men and women undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. **J Psychosom Res**, v. 105, p. 106-114, 2018.
- GIANNOULI, V. Insomnia-related sleep disruptions, cognition and detailed concurrent anxiety testing during the inter-episode phase of bipolar disorder: A Herculean task or a necessity? **J Psychiatr Res**, v. 95, p. 76-77.
- GITLIN, M. J.; MIKLOWITZ, D. J. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. **J Affect Disord**, v. 209, p. 147-154, 2017.
- GLIDEWELL, R. N.; MCPHERSON BOTTS, E.; ORR, W. C. Insomnia and Anxiety: Diagnostic and Management Implications of Complex Interactions. **Sleep Med Clin**, v. 10, n. 1, p. 93-9, 2015.
- GODIN, O. et al. Sleep quality, chronotype and metabolic syndrome components in bipolar disorders during the remission period: Results from the FACE-BD cohort. **Chronobiol Int**, v. 34, n. 8, p. 1114-1124, 2017.
- GOEL, N. et al. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. **J Biol Rhythms**, v. 24, n. 1, p. 85-94, 2009.
- GOLDSCHMIED, J. R. et al. Examining the effects of sleep delay on depressed males and females and healthy controls. **J Sleep Res**, v. 23, n. 6, p. 664-672, 2014.
- GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. **Mol Psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1696-1709, 2016.
- GOLDSTEIN, B. I. Bipolar Disorder and the vascular system: mechanisms and new prevention opportunities. **Can J Cardiol**, v. 33, n. 12, p. 1565-1576, 2017.
- GONZALEZ, R.; TOHEN, M. Circadian rhythm and the prediction of relapse in bipolar disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 79, n. 1, 2018.
- GORCZYNSKI, P.; FAULKNER, G. Exercise therapy for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 12, n. 5, 2010.
- GORDON, B. R. et al. The effects of resistance exercise training on anxiety: a meta-analysis and meta-regression analysis of randomized controlled trials. **Sports Med**, v. 47, n. 12, p. 2521-2532, 2017.

GRANDE, I. et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. **Acta Psychiatr Scand**, v. 129, n. 6, p. 437-44, Jun 2014.

GRUNZE, H. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. **World J Biol Psychiatry**, p. 1-57, 2017.

GUAN, N. et al. Prevalence of metabolic syndrome in bipolar patients initiating acute-phase treatment: a 6-month follow up. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 64, n. 6, p. 625-33, 2010.

GUDMUNDSSON, P. et al. Longitudinal associations between physical activity and depression scores in Swedish women followed 32 years. **Acta Psychiatr Scand**, v. 132, n. 6, p. 451-8, 2015.

GUERRIERO, I. C. Z. Resolução nº 510 de 7 de abril de 2016 que trata das especificidades éticas das pesquisas nas ciências humanas e sociais e de outras que utilizam metodologias próprias dessas áreas. **Cien Saude Colet**, v. 21, p. 2619-2629, 2016.

GULOKSUZ, S. et al. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. **J Affect Disord**, v. 143, n. 1-3, p. 148-52, 2012.

HALARIS, A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 31, p. 45-70, 2017.

HALLGREN, M. et al. Treatment guidelines for depression: Greater emphasis on physical activity is needed. **Eur Psychiatry**, v. 40, p. 1-3, 2017.

HAMDANI, N. et al. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. **Curr Psychiatry Rep**, v. 15, n. 9, p. 387, 2013.

HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. **Br J Med Psychol**, v. 32, n. 1, p. 50-5, 1959.

HARB, A. et al. Night eating patterns and chronotypes: a correlation with binge eating behaviors. **Psychiatry Res**, v. 200, n. 2-3, p. 489-93, 2012.

HARVEY, A. G. et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. **J Consult Clin Psychol**, v. 83, n. 3, p. 564-77, 2015.

HARVEY, S. B. et al. Exercise and the prevention of depression: results of the HUNT cohort study. **Am J Psychiatry**, v. 175, n. 1, p. 28-36, 2018.

HAYES, J. F. et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. **Br J Psychiatry**, v. 211, n. 3, p. 175-181, 2017.

HAYES, J. F. et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. **Acta Psychiatr Scand**, v. 131, n. 6, p. 417-25, 2015.

HAYNES, P. L.; GENGLER, D.; KELLY, M. Social rhythm therapies for mood disorders: an update. **Curr Psychiatry Rep**, v. 18, n. 8, p. 16-712, 2016.

HENRIKSEN, T. E. et al. Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. **Bipolar Disord**, v. 18, n. 3, p. 221-32, 2016.

HOFER, A. et al. Quality of life in schizophrenia and bipolar disorder: the impact of symptomatic remission and resilience. **Eur Psychiatry**, v. 46, p. 42-47, 2017.

HOLST, S. C.; LANDOLT, H.-P. Sleep homeostasis, metabolism, and adenosine. **Curr Sleep Med Rep**, v. 1, n. 1, p. 27-37, 2015.

HOOD, M. M.; REUTRAKUL, S.; CROWLEY, S. J. Night eating in patients with type 2 diabetes. associations with glycemic control, eating patterns, sleep, and mood. **Appetite**, v. 79, p. 91-6, 2014.

HOOD, S.; AMIR, S. The aging clock: circadian rhythms and later life. **J Clin Invest**, v. 127, n. 2, p. 437-446, 2017.

HORVATH, S.; MIRNICS, K. Immune system disturbances in schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 75, n. 4, p. 316-23, 2014.

HUNT, G. E. et al. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 206, p. 321-330, 2016a.

\_\_\_\_\_. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 206, p. 331-349, 2016b.

INDER, M. L. et al. Three-year follow-up after psychotherapy for young people with bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 22, n. 10, p. 12582, 2017.

IVKOVIC, M. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: moderatory effect of family history. **Compr Psychiatry**, v. 66, p. 87-95, 2016.

JANNEY, C. A. et al. Are adults with bipolar disorder active? Objectively measured physical activity and sedentary behavior using accelerometry. **J Affect Disord**, v. 154, p. 498-504, 2014.

JETTE, N.; AMOOZEGAR, F.; PATTEN, S. B. Depression in epilepsy, migraine, and multiple sclerosis: epidemiology and how to screen for it. **Neurol Clin Pract**, v. 7, n. 2, p. 118-127, 2017.

JEWELL, L. et al. Preliminary evidence of disparities in physical activity among adolescents with bipolar disorder. **Ment Health Phys Act**, v. 8, p. 62-67, 2015.

JOSHIPURA, K. et al. Neck circumference may be a better alternative to standard anthropometric measures. **J Diabetes Res**, v. 6058916, n. 10, p. 11, 2016.

KALELIOGLU, T. et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. **Psychiatry Res**, v. 228, n. 3, p. 925-7, 2015.

KALELIOGLU, T. et al. Atherogenic index of plasma as a cardiovascular risk marker in manic, depressive, and euthymic stages of bipolar disorder. **Turk Kardiyol Dern Ars**, v. 46, n. 1, p. 32-38, 2018.

KALLAUR, A. P. et al. Immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress biomarkers of depression symptoms in subjects with multiple sclerosis: increased peripheral inflammation but less acute neuroinflammation. **Mol Neurobiol**, v. 53, n. 8, p. 5191-202, 2016.

KANADY, J. C. et al. The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder. **J Psychiatr Res**, v. 88, p. 80-88, 2017.

KAPCZINSKI, N. S. et al. Cognition and functioning in bipolar depression. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 38, n. 3, p. 201-6, 2016.

KARGAR, M. et al. Effects of celecoxib on inflammatory markers in bipolar patients undergoing electroconvulsive therapy: a placebo-controlled, double-blind, randomised study. **Swiss Med Wkly**, v. 144, p. w13880, 2014.

KAUER-SANT'ANNA, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 12, n. 4, p. 447-58, 2009.

KAYHAN, F. et al. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. **Psychiatry Res**, v. 247, p. 332-335, 2017.

KAYSER, M. S.; DALMAU, J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 23, n. 1, p. 90-7, 2011.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S. Exercise and sleep: a systematic review of previous meta-analyses. **J Evid Based Med**, v. 10, n. 1, p. 26-36, 2017.

KENDZERSKA, T. B. et al. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. **Sleep Med Rev**, v. 18, n. 4, p. 321-31, 2014.

KESSING, L. V.; VRADI, E.; ANDERSEN, P. K. Life expectancy in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 17, n. 5, p. 543-8, 2015.

KESSING, L. V. et al. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 180, p. 142-7, 2015.

KHAN, O.; YOUSSEF, N. A. A brief history of polarity in mood and its diagnostic evolution. **Ann Clin Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 61-66, 2018.

- KIM, O. S. et al. Night-eating syndrome and the severity of self-reported depressive symptoms from the Korea Nurses' Health Study: analysis of propensity score matching and ordinal regression. **Public Health**, v. 141, p. 80-87, 2016.
- KIM, S. J. et al. Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, v. 14, n. 3, p. 165-7, 2004.
- KIM, S. W. et al. Impact of comorbid anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder on 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder. **J Affect Disord**, v. 166, p. 243-8, 2014.
- KNAPEN, J. et al. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression. **Disabil Rehabil**, v. 37, n. 16, p. 1490-5, 2015.
- KONNO, M. [Circadian rhythm and mood disorder]. **Nihon Rinsho**, v. 71, n. 12, p. 2171-8, 2013.
- KONRADI, C.; SILLIVAN, S. E.; CLAY, H. B. Mitochondria, oligodendrocytes and inflammation in bipolar disorder: evidence from transcriptome studies points to intriguing parallels with multiple sclerosis. **Neurobiol Dis**, v. 45, n. 1, p. 37-47, 2012.
- KRISHNAMURTHY, V. et al. Subjective and objective sleep discrepancy in symptomatic bipolar disorder compared to healthy controls. **J Affect Disord**, v. 229, p. 247-253, 2018.
- KROGH, J. et al. Exercise for patients with major depression: a protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **Syst Rev**, v. 4, n. 40, p. 15-30, 2015.
- KUCUK, E. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in occlusive vascular diseases: the literature review of the past 10 years. **World J Emerg Med**, v. 7, n. 3, p. 165-72, 2016.
- KÜÇÜKGÖNCÜ, S.; BEŞTEPE, E. Night eating syndrome in major depression and anxiety disorders. **Nöro Psikiyatri Arşivi**, v. 51, n. 4, p. 368, 2014.
- KUCUKGONCU, S.; MIDURA, M.; TEK, C. Optimal management of night eating syndrome: challenges and solutions. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 11, p. 751-60, 2015.
- KUCUKGONCU, S. et al. Clinical features of night eating syndrome among depressed patients. **Eur Eat Disord Rev**, v. 22, n. 2, p. 102-108, 2014.
- KUCYI, A. et al. Aerobic physical exercise as a possible treatment for neurocognitive dysfunction in bipolar disorder. **Postgrad Med**, v. 122, n. 6, p. 107-16, 2010.
- KUDLOW, P. A. et al. Sleep architecture variation: a mediator of metabolic disturbance in individuals with major depressive disorder. **Sleep Med**, v. 14, n. 10, p. 943-9, 2013.
- KUDLOW, P. A. et al. Prevalence of fibromyalgia and co-morbid bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 188, p. 134-42, 2015.

KULAKSIZOGLU, B.; KULAKSIZOGLU, S. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 12, p. 1999-2005, 2016

LEAN, M. E.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*, v. 311, n. 6998, p. 158-61, 1995.

LEE, P. H. et al. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. **Int J Behav Nutr Phys Act**, v. 8, n. 115, p. 1479-5868, 2011.

LEE, S. Y. et al. Inflammation's association with metabolic profiles before and after a twelve-week clinical trial in drug-naive patients with Bipolar II Disorder. **PLoS One**, v. 8, n. 6, 2013.

LEVIN, J. B. et al. Medication adherence in patients with bipolar disorder: a comprehensive review. **CNS Drugs**, v. 30, n. 9, p. 819-35, 2016.

LI, H. et al. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Kardiol Pol**, v. 75, n. 7, p. 666-673, 2017.

LICHTENSTEIN, P. et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. **Lancet**, v. 373, n. 9659, p. 234-9, 2009.

LIU, Y. et al. Altered effective connectivity model in the default mode network between bipolar and unipolar depression based on resting-state fMRI. **J Affect Disord**, v. 182, p. 8-17, 2015.

LORENZO-LUACES, L.; AMSTERDAM, J. D.; DERUBEIS, R. J. Residual anxiety may be associated with depressive relapse during continuation therapy of bipolar II depression. **J Affect Disord**, v. 227, p. 379-383, 2017.

LUCASSEN, E. A. et al. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. 6, 2013.

LUDWIG, B.; DWIVEDI, Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. **Mol Psychiatry**, v. 21, n. 11, p. 1490-1498, 2016.

LUKASIEWICZ, M. et al. Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort. **Int J Methods Psychiatr Res**, v. 22, n. 1, p. 46-58, 2013.

MACKALA, S. A. et al. Cognitive performance and quality of life early in the course of bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 168, p. 119-24, 2014.

- MACQUEEN, G. M. et al. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. **Acta Psychiatr Scand**, v. 101, n. 5, p. 374-81, 2000.
- MAIER, W. et al. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. **J Affect Disord**, v. 14, n. 1, p. 61-8, 1988.
- MANCHIA, M. et al. Genetic risk of suicidal behavior in bipolar spectrum disorder: analysis of 737 pedigrees. **Bipolar Disord**, v. 15, n. 5, p. 496-506, 2013.
- MANSUR, R. B. et al. Obesity and frontal-striatal brain structures in offspring of individuals with bipolar disorder: results from the global mood and brain science initiative. **Bipolar Disord**, v. 25, n. 10, p. 12559, 2017.
- MARANGONI, C.; HERNANDEZ, M.; FAEDDA, G. L. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: a systematic review of longitudinal studies. **J Affect Disord**, v. 193, p. 165-74, 2016.
- MARRAG, I. et al. [Bipolar disorder and quality of life: A cross-sectional study including 104 Tunisian patients]. **Encephale**, v. 41, n. 4, p. 355-61, 2015.
- MARRIE, R. A. et al. Physical comorbidities increase the risk of psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory disease. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 51, p. 71-78, 2018.
- MARSHE, V. S. et al. C-reactive protein and cardiovascular risk in bipolar disorder patients: a systematic review. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 79, n. Pt B, p. 442-451, 2017.
- MARTÍN-SUBERO, M. et al. Quality of life in bipolar and schizoaffective disorder — a naturalistic approach. **Compr Psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 1540-1545, 2014.
- MARTINEZ-CENGOTITABENGOA, M. et al. First bipolar episode and functionality: relation with depressive symptoms and inflammation levels. **Eur Psychiatry**, v. 33, p. S128, 2016.
- MASKE, U. E. et al. Prevalence and correlates of DSM-IV-TR major depressive disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany. **J Affect Disord**, v. 190, p. 167-177, 2016.
- MAUKONEN, M. et al. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. **Chronobiol Int**, v. 33, n. 8, p. 972-81, 2016.
- MAUKONEN, M. et al. Chronotype differences in timing of energy and macronutrient intakes: a population-based study in adults. **Obesity**, v. 25, n. 3, p. 608-615, 2017.
- MAZZA, M. G. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: a meta-analysis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 84, n. Pt A, p. 229-236, 2018.

MCCARTHY, M. J. et al. Calcium channel genes associated with bipolar disorder modulate lithium's amplification of circadian rhythms. **Neuropharmacology**, v. 101, p. 439-48, 2016.

MCCARTHY, M. J. et al. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. 22, 2012.

MCCLUNG, C. A. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. **Biol Psychiatry**, v. 74, n. 4, p. 242-9, 2013.

MCCUEN-WURST, C.; RUGGIERI, M.; ALLISON, K. C. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1, p. 96-105, 2018.

MCCUNE, A. M.; LUNDGREN, J. D. Bright light therapy for the treatment of night eating syndrome: a pilot study. **Psychiatry Res**, v. 229, n. 1, p. 577-579, 2015.

MCDONALD, K. C. et al. Prevalence of Bipolar I and II Disorder in Canada. **Can J Psychiatry**, v. 60, n. 3, p. 151-6, 2015.

MCELROY, S. L.; KECK, P. E., JR. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. **J Clin Psychiatry**, v. 75, n. 1, p. 46-61, 2014.

MCGLINCHEY, E. L. et al. Physical activity and sleep: day-to-day associations among individuals with and without Bipolar Disorder. **Ment Health Phys Act**, v. 7, n. 3, p. 183-190, 2014.

MCKERCHER, C. et al. Physical activity patterns and risk of depression in young adulthood: a 20-year cohort study since childhood. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 49, n. 11, p. 1823-34, 2014.

MEERLO, P.; HAVEKES, R.; STEIGER, A. Chronically restricted or disrupted sleep as a causal factor in the development of depression. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 25, p. 459-81, 2015.

MELANCON, M. O.; LORRAIN, D.; DIONNE, I. J. Exercise and sleep in aging: emphasis on serotonin. **Pathol Biol**, v. 62, n. 5, p. 276-83, 2014.

MELO, M. C. et al. Exercise in bipolar patients: a systematic review. **J Affect Disord**, v. 198, p. 32-8, 2016.

MELO, M. C. et al. Sleep and circadian alterations in people at risk for bipolar disorder: a systematic review. **J Psychiatr Res**, v. 83, p. 211-219, 2016.

MELO, M. C. A. et al. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. **Sleep Med Rev**, v. 34, p. 46-58, 2017.

MERIKANTO, I. et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. **Chronobiol Int**, v. 30, n. 4, p. 470-7, 2013.

- MESSER, T. et al. Substance abuse in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **Psychiatry Res**, v. 253, p. 338-350, 2017.
- MEULE, A.; ALLISON, K. C.; PLATTE, P. Emotional eating moderates the relationship of night eating with binge eating and body mass. **Eur Eat Disord Rev**, v. 22, n. 2, p. 147-151, 2014.
- MICHOPOULOS, V. et al. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 1, p. 254-270, 2017.
- MILANO, W. et al. Night eating syndrome: an overview. **J Pharm Pharmacol**, v. 64, n. 1, p. 2-10, 2012.
- MISIAK, B. et al. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. **Schizophr Res**, v. 13, n. 17, p. 30202-5, 2017.
- MISIAK, B. et al. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. **Mol Neurobiol**, v. 18, n. 10, p. 017-0708, 2017.
- MODABBERNIA, A. et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. **Biol Psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 15-25, 2013.
- MOLLAYEVA, T. et al. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Med Rev**, v. 25, p. 52-73, 2016.
- MONDIN, T. C. et al. Circadian preferences, oxidative stress and inflammatory cytokines in bipolar disorder: a community study. **J Neuroimmunol**, v. 301, p. 23-29, 2016.
- MORA, E. et al. Neurotrophins, inflammation and oxidative damage as mediators of cognitive functioning in bipolar disorder. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 27, p. S821-S822, 2017.
- MORA, E. et al. The impact of obesity on cognitive functioning in euthymic bipolar patients: a cross-sectional and longitudinal study. **J Clin Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. e924-e932, 2017.
- MOREIRA, F. P. et al. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode population-based study: metabolic syndrome in current depressive episode. **J Psychiatr Res**, v. 92, p. 119-123, 2017.
- MOREIRA, J. et al. Lithium response in bipolar disorder: no difference in GADL1 gene expression between cell lines from excellent-responders and non-responders. **Psychiatry Res**, v. 251, p. 217-220, 2017.

- MORIN, C. M. et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. **Sleep**, v. 34, n. 5, p. 601-608, 2011.
- MORRIS, G. et al. Multiple immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways explain the frequent presence of depression in multiple sclerosis. **Mol Neurobiol**, v. 2, n. 10, p. 017-0843, 2018.
- MORTON, E.; MICHALAK, E. E.; MURRAY, G. What does quality of life refer to in bipolar disorders research? a systematic review of the construct's definition, usage and measurement. **J Affect Disord**, v. 212, p. 128-137, 2017.
- MOSTAFAVI, A. et al. Melatonin decreases olanzapine induced metabolic side-effects in adolescents with bipolar disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Acta Med Iran**, v. 52, n. 10, p. 734-9, 2014.
- MUELLER, A. D. et al. Sleep and adult neurogenesis: implications for cognition and mood. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 25, p. 151-81, 2015.
- MULLER, M. J.; HAAG, A. The concept of chronotypes and its clinical importance for depressive disorders. **Int J Psychiatry Med**, v. 53, n. 3, p. 224-240, 2018.
- MUNKHOLM, K. et al. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. **J Psychiatr Res**, v. 47, n. 9, p. 1119-33, 2013.
- MUNKHOLM, K.; VINBERG, M.; VEDEL KESSING, L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 144, n. 1-2, p. 16-27, 2013.
- NAJJAR, M. et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio: useful prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma. **J Hepatocell Carcinoma**, v. 5, p. 17-28, 2018.
- NASSAR, A.; AZAB, A. N. Effects of Lithium on Inflammation. **ACS Chem Neurosci**, May 6 2014.
- NAVARRO-SANCHIS, C. et al. Modulation of Adult Hippocampal Neurogenesis by Sleep: Impact on Mental Health. **Front Neural Circuits**, v. 11, n. 74, 2017.
- NAYLOR, B.; BOAG, S.; GUSTIN, S. M. New evidence for a pain personality? A critical review of the last 120 years of pain and personality. **Scand J Pain**, v. 17, p. 58-67, 2017.
- NEVES, G. et al. Transtornos do sono: visão geral. **Rev Bras Neurol**, v. 49, n. 2, p. 57-71, 2013.
- NG, F.; DODD, S.; BERK, M. The effects of physical activity in the acute treatment of bipolar disorder: a pilot study. **J Affect Disord**, v. 101, n. 1-3, p. 259-62, 2007.
- NG, T. H. et al. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Med Rev**, v. 20, p. 46-58, 2015.

NG, T. H. et al. Eveningness and its associated impairments in remitted bipolar disorder. **Behav Sleep Med**, v. 14, n. 6, p. 650-64, 2016.

NG, T. H. et al. Correlates and prognostic relevance of sleep irregularity in inter-episode bipolar disorder. **Compr Psychiatry**, v. 69, p. 155-62, 2016.

NIETO-MARTINEZ, R. et al. Are Eating Disorders Risk Factors for Type 2 Diabetes? A Systematic Review and Meta-analysis. **Curr Diab Rep**, v. 17, n. 12, p. 017-0949, 2017.

NOLAN, L. J.; GELIEBTER, A. Validation of the Night Eating Diagnostic Questionnaire (NEDQ) and its relationship with depression, sleep quality, "food addiction", and body mass index. **Appetite**, v. 111, p. 86-95, 2017.

NUTTALL, F. Q. Body Mass Index: obesity, BMI, and health: a critical review. **Nutr Today**, v. 50, n. 3, p. 117-128, 2015.

OEDEGAARD, K. J. et al. The Pharmacogenomics of Bipolar Disorder study (PGBD): identification of genes for lithium response in a prospective sample. **BMC Psychiatry**, v. 16, n. 129, p. 016-0732, 2016.

OLIVEIRA, J. et al. Violent suicidal behaviour in bipolar disorder is associated with nitric oxide synthase 3 gene polymorphism. **Acta Psychiatr Scand**, v. 132, n. 3, p. 218-25, 2015.

OLIVEIRA, T. et al. Genetic polymorphisms associated with circadian rhythm dysregulation provide new perspectives on bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 13, n. 10, p. 12624, 2018.

PACITTI, F. et al. [Stress and night eating syndrome: a comparison study between a sample of psychiatric outpatients and healthy subjects]. **Riv Psichiatr**, v. 46, n. 3, p. 195-202, 2011.

PALAGINI, L. et al. REM sleep dysregulation in depression: state of the art. **Sleep Med Rev**, v. 17, n. 5, p. 377-90, 2013.

PALMESE, L. B. et al. Prevalence of night eating in obese individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. **Compr Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 276-281, 2013.

PAPADIMITRIOU, G. N. et al. Rapid cycling bipolar disorder: biology and pathogenesis. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 8, n. 2, p. 281-92, 2005.

PAQUISSI, F. C. The Predictive Role of inflammatory biomarkers in atrial fibrillation as seen through neutrophil-lymphocyte ratio mirror. **J Biomark**, v. 8160393, n. 10, p. 3, 2016a.

\_\_\_\_\_. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. **Ther Clin Risk Manag**, v. 12, p. 851-60, 2016b.

PARMENTIER, T.; SIENAERT, P. The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: A review of the literature. **J Affect Disord**, v. 229, p. 410-414, 2018.

PASSOS, G. S. et al. Chronotype and anxiety are associated in patients with chronic primary insomnia. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 39, n. 2, p. 183-186, 2017.

PAVLOVA, B. et al. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, v. 2, n. 8, p. 710-717, 2015.

PAVLOVA, B. et al. Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. **Psychol Med**, v. 47, n. 6, p. 1107-1115, 2017.

PAWLAK, J. et al. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder--data from an association study of suicide attempts with clock genes. **Psychiatry Res**, v. 226, n. 2-3, p. 517-20, 2015.

PAWLAK, J. et al. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder - complementary research of clock genes with suicide risks factors and course of disease. **Psychiatry Res**, v. 257, p. 446-449, 2017.

PEDERSEN, B. K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **Eur J Clin Invest**, v. 47, n. 8, p. 600-611, 2017.

PENDERS, T. M. et al. Bright light therapy as augmentation of pharmacotherapy for treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. **Prim Care Companion CNS Disord**, v. 18, n. 5, 2016.

PFENNIG, A. et al. Longitudinal changes in the antecedent and early manifest course of bipolar disorder - a narrative review of prospective studies. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 51, n. 5, p. 509-523, 2017.

PHILLIPS, C. Physical activity modulates common neuroplasticity substrates in major depressive and bipolar disorder. **Neural Plast**, v. 7014146, n. 10, p. 26, 2017.

PHILLIPS, M. L.; KUPFER, D. J. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. **Lancet**, v. 381, n. 9878, p. 1663-71, 2013.

PIGEON, W. R.; PINQUART, M.; CONNER, K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. **J Clin Psychiatry**, v. 73, n. 9, 2012.

PINHO, M. et al. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. **Acta Psychiatr Scand**, v. 133, n. 2, p. 102-108, 2016.

PLANTE, D. T. et al. Longitudinal associations of hypersomnolence and depression in the Wisconsin Sleep Cohort Study. **J Affect Disord**, v. 207, p. 197-202, 2017.

POST, R. M. et al. Prevalence of axis II comorbidities in bipolar disorder: relationship to mood state. *Bipolar Disord*, v. 25, n. 10, p. 12596, 2018.

PRATHER, A. A.; VOGELZANGS, N.; PENNINX, B. W. Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Psychiatr Res*, v. 60, p. 95-102, 2015.

PRETI, A. et al. Prevalence, impact and treatment of generalised anxiety disorder in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health*, v. 19, n. 3, p. 73-81, 2016.

RAFIEI, A. et al. Influence of IL-1RN intron 2 variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism on bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, v. 67, n. 2, p. 116-21, 2013.

RAPOPORT, S. I. et al. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev*, v. 61, n. 2, p. 185-209, 2009.

RAWDIN, B. J. et al. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. *Brain Behav Immun*, v. 31, p. 143-52, 2013.

REMBACH, A. et al. An increased neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease is a function of age and is weakly correlated with neocortical amyloid accumulation. *J Neuroimmunol*, v. 273, n. 1-2, p. 65-71, 2014.

RITTER, P. S. et al. Disturbed sleep as risk factor for the subsequent onset of bipolar disorder--Data from a 10-year prospective-longitudinal study among adolescents and young adults. *J Psychiatr Res*, v. 68, p. 76-82, 2015.

RITTER, P. S. et al. The role of disturbed sleep in the early recognition of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*, v. 13, n. 3, p. 227-37, 2011.

ROBERTS, R. E.; DUONG, H. T. The prospective association between sleep deprivation and depression among adolescents. *Sleep*, v. 37, n. 2, p. 239-44, 2014.

ROLLAND, B. et al. Binge eating, but not other disordered eating symptoms, is a significant contributor of binge drinking severity: findings from a cross-sectional study among french students. *Front Psychol*, v. 8, n. 1878, 2017.

ROSA, A. R. et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, v. 3, n. 5, p. 1745-0179, 2007.

ROSENBLAT, J. D. et al. Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and treatment implications. *J Affect Disord*, v. 188, p. 149-59, 2015.

ROSENBLAT, J. D. et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*, v. 18, n. 2, p. 89-101, 2016.

ROSENBLAT, J. D.; MCINTYRE, R. S. Bipolar Disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. **Brain Sci**, v. 7, n. 11, 2017.

ROUX, P. et al. Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. **Br J Psychiatry**, v. 211, n. 6, p. 381-387, 2017.

RUIZ-LOZANO, T. et al. Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects: interaction with CLOCK 3111T/C. **Int J Obes**, v. 40, n. 10, p. 1550-1557, 2016.

SAGLAM AYGUT, D. et al. The relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and cognitive functions in bipolar disorder. **Nord J Psychiatry**, v. 72, n. 2, p. 119-123, 2018.

SALA, R. et al. Effects of comorbid anxiety disorders on the longitudinal course of pediatric bipolar disorders. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 53, n. 1, p. 72-81, 2014.

SALVI, V. et al. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 30, n. 4, p. 318-23, 2008.

SANCHEZ-AUTET, M. et al. Gender differences in C-reactive protein and homocysteine modulation of cognitive performance and real-world functioning in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 229, p. 95-104, 2018.

SARACLI, O. et al. The prevalence and clinical features of the night eating syndrome in psychiatric out-patient population. **Compr Psychiatry**, v. 57, p. 79-84, 2015.

SASSAROLI, S. et al. Daily and nightly anxiety among patients affected by night eating syndrome and binge eating disorder. **Eat Disord**, v. 17, n. 2, p. 140-5, 2009.

SAYANA, P. et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. **J Psychiatr Res**, v. 92, p. 160-182, 2017.

SAYURIYAMAGATA, A. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: the link with metabolic-inflammatory systems. **J Affect Disord**, v. 211, p. 99-106, 2017.

SCHNELL, A.; ALBRECHT, U.; SANDRELLI, F. Rhythm and mood: relationships between the circadian clock and mood-related behavior. **Behav Neurosci**, v. 128, n. 3, p. 326-43, 2014.

SCHRIEWER, K.; BULAJ, G. Music streaming services as adjunct therapies for depression, anxiety, and bipolar symptoms: convergence of digital technologies, mobile apps, emotions, and global mental health. **Front Public Health**, v. 4, n. 217, 2016.

SCHUCH, F. B. et al. Exercise improves physical and psychological quality of life in people with depression: a meta-analysis including the evaluation of control group response. **Psychiatry Res**, v. 241, p. 47-54, 2016.

- SCHUCH, F. B. et al. Exercise and severe major depression: effect on symptom severity and quality of life at discharge in an inpatient cohort. **J Psychiatr Res**, v. 61, p. 25-32, 2015.
- SCHUCH, J. B. et al. The role of CLOCK gene in psychiatric disorders: evidence from human and animal research. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 177, n. 2, p. 181-198, 2018.
- SCIAMANNA, C. N. et al. Physical Activity Mode and Mental Distress in Adulthood. **Am J Prev Med**, v. 52, n. 1, p. 85-93, 2017.
- SCULLIN, M. K.; BLIWISE, D. L. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. **Perspect Psychol Sci**, v. 10, n. 1, p. 97-137, 2015.
- SEGURA-GARCIA, C. et al. Binge Eating Disorder and Bipolar Spectrum disorders in obesity: psychopathological and eating behaviors differences according to comorbidities. **J Affect Disord**, v. 208, p. 424-430, 2017.
- SEMIZ, M. et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. **Psychiatr Danub**, v. 26, n. 3, p. 220-5, 2014.
- SERRETTI, A. et al. Influence of family history of major depression, bipolar disorder, and suicide on clinical features in patients with major depression and bipolar disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 263, n. 2, p. 93-103, 2013.
- SEVINCER, G. M. et al. Night eating syndrome frequency in university students: Association with impulsivity, depression, and anxiety. **Klinik Psikofarmakol Bulteni**, v. 26, n. 3, p. 238-247, 2016.
- SHAH, A. B. et al. Bipolar disorder: a review of current US Food and Drug Administration approved pharmacotherapy. **Int J Bas Clin Pharmacol**, v. 4, n. 4, p. 623-631, 2017.
- SHEAVES, B. et al. Insomnia, nightmares, and chronotype as markers of risk for severe mental illness: results from a student population. **Sleep**, v. 39, n. 1, p. 173-81, 2016.
- SHIM, I. H. et al. Antidepressants and mood stabilizers: novel research avenues and clinical insights for bipolar depression. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 11, 2017.
- SILVA, M. T. et al. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 36, n. 3, p. 262-70, 2014.
- SIMOES DO COUTO, F. et al. Depression with melancholic features is associated with higher long-term risk for dementia. **J Affect Disord**, v. 202, p. 220-9, 2016.
- SJOHOLM, L. K. et al. CRY2 is associated with rapid cycling in bipolar disorder patients. **PLoS One**, v. 5, n. 9, p. 0012632, 2010.

- SMITH, D. J. et al. Prevalence and characteristics of probable major depression and bipolar disorder within UK biobank: cross-sectional study of 172,751 participants. **PLoS One**, v. 8, n. 11, 2013.
- SOEIRO-DE-SOUZA, M. G. et al. Number of manic episodes is associated with elevated DNA oxidation in bipolar I disorder. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 16, n. 7, p. 1505-12, 2013.
- SONG, W. et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. **Oncotarget**, v. 7, n. 49, p. 81830-81838, 2016.
- STANLEY, I. H. et al. Comorbid sleep disorders and suicide risk among children and adolescents with bipolar disorder. **J Psychiatr Res**, v. 95, p. 54-59, 2017.
- STREJILEVICH, S. A. et al. Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*, v. 128, n. 3, p. 194-202, 2013.
- STROHLE, A. et al. Physical activity and prevalence and incidence of mental disorders in adolescents and young adults. *Psychol Med*, v. 37, n. 11, p. 1657-66, 2007.
- STROPPA, A.; MOREIRA-ALMEIDA, A. Religiosity, mood symptoms, and quality of life in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 15, n. 4, p. 385-93, 2013.
- STUART, M. J.; BAUNE, B. T. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 42, p. 93-115, 2014.
- STUBBS, B. et al. Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with depression: a meta-analysis of randomized control trials. **J Affect Disord**, v. 190, p. 249-253, 2016.
- STUNKARD, A. J. et al. A biobehavioural model of the night eating syndrome. **Obes Rev**, v. 10, n. s2, p. 69-77, 2009.
- SUTTON, E. L. Psychiatric disorders and sleep issues. **Med Clin North Am**, v. 98, n. 5, p. 1123-43, 2014.
- SYLVIA, L. G. et al. Sleep disturbance may impact treatment outcome in bipolar disorder: a preliminary investigation in the context of a large comparative effectiveness trial. **J Affect Disord**, v. 225, p. 563-568, 2018.
- SYLVIA, L. G. et al. Association of exercise with quality of life and mood symptoms in a comparative effectiveness study of bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 151, n. 2, p. 722-7, 2013.
- TAKAESU, Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: a review of the literature. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 5, n. 10, p. 12688, 2018.

TAKAESU, Y. et al. Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. **J Affect Disord**, v. 220, p. 57-61, 2017.

\_\_\_\_\_. Circadian rhythm sleep-wake disorders predict shorter time to relapse of mood episodes in euthymic patients with bipolar disorder: a prospective 48-week study. **J Clin Psychiatry**, v. 79, n. 1, 2018.

TAN, T. P. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. **ANZ J Surg**, v. 85, n. 6, p. 414-9, 2015.

TANG, H. et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in biliary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 22, p. 36857-36868, 2017.

TANG, L. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized and advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 4, 2016.

TEN HAVE, M. et al. Insomnia among current and remitted common mental disorders and the association with role functioning: results from a general population study. **Sleep Med**, v. 25, p. 34-41, 2016.

THOMAS, S. P.; NISHA, A.; VARGHESE, P. J. Disability and quality of life of subjects with bipolar affective disorder in remission. **Indian J Psychol Med**, v. 38, n. 4, p. 336-40, 2016.

TOPUZOGLU, A. et al. The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. **J Affect Disord**, v. 181, p. 78-86, 2015.

TSE, S. et al. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 16, n. 3, p. 217-29, 2014.

TSENG, P. T. et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: A meta-analytic study. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 26, n. 6, p. 1037-47, 2016.

TU, P.-C. et al. Structural and functional correlates of serum soluble IL-6 receptor level in patients with bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 219, p. 172-177, 2017.

VAN DEN AMEELE, S. et al. The effect of mood-stabilizing drugs on cytokine levels in bipolar disorder: a systematic review. **J Affect Disord**, v. 203, p. 364-373, 2016.

VANCAMPFORT, D. et al. Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 201, p. 145-52, 2016.

VANCAMPFORT, D. et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. **World Psychiatry**, v. 16, n. 3, p. 308-315, 2017.

VANCAMPFORT, D. et al. Physical activity and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 225, p. 438-448, 2018.

VANCAMPFORT, D. et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **World Psychiatry**, v. 14, n. 3, p. 339-47, 2015.

VANCAMPFORT, D. et al. Adopting and maintaining physical activity behaviours in people with severe mental illness: the importance of autonomous motivation. **Prev Med**, v. 81, p. 216-20, 2015.

VANDER WAL, J. S. Night eating syndrome: a critical review of the literature. **Clin Psychol Rev**, v. 32, n. 1, p. 49-59, 2012.

VANDER WAL, J. S. The treatment of night eating syndrome: a review and theoretical model. **Curr Obes Rep**, v. 3, n. 1, p. 137-144, 2014.

VANDER WAL, J. S. et al. Education, progressive muscle relaxation therapy, and exercise for the treatment of night eating syndrome a pilot study. **Appetite**, v. 89, p. 136-44, 2015.

VANNUCCHI, G. et al. Does obesity predict bipolarity in major depressive patients? **J Affect Disord**, v. 155, p. 118-22, 2014.

VAZQUEZ, G. H.; BALDESSARINI, R. J.; TONDO, L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. **Depress Anxiety**, v. 31, n. 3, p. 196-206, 2014.

VERKOOIJEN, S. et al. The association of sleep and physical activity with integrity of white matter microstructure in bipolar disorder patients and healthy controls. **Psychiatry Res Neuroimaging**, v. 262, p. 71-80, 2017.

VERSTEEG, R. I. et al. Serotonin, a possible intermediate between disturbed circadian rhythms and metabolic disease. **Neurosci**, v. 301, p. 155-67, 2015.

VILELA, J. A. et al. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 9, p. 1429-39, 2005.

WAGECK, A. R. et al. Cardiovascular risk and bipolar disorder: factors associated with a positive coronary calcium score in patients with bipolar disorder type 1. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 40, n. 2, p. 163-168, 2018.

WAGLEY, J. N. et al. Effectiveness of abbreviated CBT for insomnia in psychiatric outpatients: sleep and depression outcomes. **J Clin Psychol**, v. 69, n. 10, p. 1043-55, 2013.

WANG, A. K.; MILLER, B. J. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between

schizophrenia, bipolar disorder, and depression. **Schizophr Bull**, v. 44, n. 1, p. 75-83, 2018.

WANG, L. Y. et al. Systemic autoimmune diseases are associated with an increased risk of bipolar disorder: a nationwide population-based cohort study. **J Affect Disord**, v. 227, p. 31-37, 2017.

WANG, Y. Q. et al. The neurobiological mechanisms and treatments of REM sleep disturbances in depression. **Curr Neuropharmacol**, v. 13, n. 4, p. 543-53, 2015.

WEI, B. et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. **Onco Targets Ther**, v. 9, p. 5567-75, 2016.

WICHNIAK, A. et al. Treatment guidelines for circadian rhythm sleep - wake disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part II. Diagnosis and treatment. **Psychiatr Pol**, v. 51, n. 5, p. 815-832, 2017.

WICHNIAK, A.; WIERZBICKA, A.; JERNAJCZYK, W. Sleep as a biomarker for depression. **Int Rev Psychiatry**, v. 25, n. 5, p. 632-45, 2013.

WIENER, C. D. et al. Inflammatory cytokines and functional impairment in drug-free subjects with mood disorder. **J Neuroimmunol**, v. 307, p. 33-36, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Waist circumference and waist-hip ratio**: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.

XIANG, Y. T. et al. Quality of life of patients with euthymic bipolar disorder and its associations with demographic and clinical characteristics, psychopathology, and cognitive deficits. **Perspect Psychiatr Care**, v. 50, n. 1, p. 44-50, 2014.

XIMENES, J. C. M. et al. Valproic Acid, a drug with multiple molecular targets related to its potential neuroprotective action. **Neurosci Med**, v. 3, n. 1, p. 107-123, 2012.

XU, L.; PAN, Q.; LIN, R. Prevalence rate and influencing factors of preoperative anxiety and depression in gastric cancer patients in China: preliminary study. **J Int Med Res**, v. 44, n. 2, p. 377-88, 2016.

YAFFE, K.; FALVEY, C. M.; HOANG, T. Connections between sleep and cognition in older adults. **Lancet Neurol**, v. 13, n. 10, p. 1017-28, 2014.

YAHIA, N. et al. Night eating syndrome and its association with weight status, physical activity, eating habits, smoking status, and sleep patterns among college students. **Eat Weight Disord**, v. 22, n. 3, p. 421-433, 2017.

YODYING, H. et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Ann Surg Oncol**, v. 23, n. 2, p. 646-54, 2016.

YOSHIDA, Y. et al. Longitudinal association between habitual physical activity and depressive symptoms in older people. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 69, n. 11, p. 686-92, 2015.

YOUNG, J. W.; DULCIS, D. Investigating the mechanism(s) underlying switching between states in bipolar disorder. **Eur J Pharmacol**, v. 759, p. 151-62, 2015.

YU, J. H. et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 4, p. 1494-502, 2015.

ZADJALI, F. et al. Proportion of night eating syndrome in Arab population of Oman. **J Eat Disord**, v. 3, n. 43, p. 015-0079, 2015.

ZAI, C. C. et al. A genome-wide association study of suicide severity scores in bipolar disorder. **J Psychiatr Res**, v. 65, p. 23-9, 2015.

ZANOVELI, J. M. et al. Depression associated with diabetes: from pathophysiology to treatment. **Curr Diabetes Rev**, v. 12, n. 3, p. 165-78, 2016.

ZHAI, L.; ZHANG, H.; ZHANG, D. Sleep duration and depression among adults: a meta-analysis of prospective studies. **Depress Anxiety**, v. 32, n. 9, p. 664-70, 2015.

ZHANG, H. et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep**, v. 6, n. 22618, 2016.

ZHANG, L. et al. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. **BMC Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 017-1234, 2017.

ZHAO, Z.; ZHAO, X.; VEASEY, S. C. Neural consequences of chronic short sleep: reversible or lasting? **Front Neurol**, v. 8, n. 235, 2017.

ZHOU, L. H.; LUO, X. F. Platelet to lymphocyte ratio in biliary tract cancer: review and meta-analysis. **Clin Chim Acta**, v. 474, p. 102-107, 2017.

ZIMMERMAN, M. et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. **J Affect Disord**, v. 150, n. 2, p. 384-8, 2013.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_, n.º de prontuário: \_\_\_\_\_, estou sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em um estudo denominado **TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E DEPRESSÃO UNIPOLAR: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INFLAMATÓRIA, RITMO VIGÍLIA-SONO E COGNIÇÃO**, cujo pesquisador responsável é Matias Carvalho Aguiar Melo.

Esta pesquisa busca avaliar atividade inflamatória em pacientes com transtorno afetivo bipolar, bem como sua relação com sono e cognição. Portanto, resultará numa melhor compreensão sobre essa doença, o que beneficiará indiretamente os seus pacientes. Para a execução desta pesquisa, serão selecionadas 50 pessoas com transtorno bipolar, 50 com depressão e 50 saudáveis (sem nenhuma das duas doenças). Os três grupos serão comparados quanto ao sono, exercício físico, funcionalidade e cognição.

A minha participação no estudo será no sentido de responder um questionário com informações pessoais e clínicas. Autorizo também a medição de meu peso, altura, circunferência abdominal e cervical, quadril e pressão, além de coleta de sangue para a realização de exames. Disponho-me também a participar de quatro atividades de grupo (dias a serem definidos), em que serão realizados esclarecimentos sobre a doença e suas relações com sono, alimentação e atividade física.

Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar uma melhor compreensão sobre o transtorno afetivo bipolar e a depressão. Isso poderá ajudar a desenvolver outras modalidades de tratamento para essas doenças. Estou ciente de que, caso seja do meu interesse, eu poderei ser informado sobre os resultados dos exames de sangue colhidos.

Por outro lado, fui informado dos inconvenientes e riscos a mim e aos outros participantes ao participar do estudo, como o possível constrangimento no fornecimento de algumas informações pessoais, o tempo necessário para o preenchimento do questionário e das escalas e os riscos relacionados à coleta de sangue (dor, sangramento e possibilidade de infecções). Devido à grande quantidade de informações, serão necessários pelo menos três dias para a coleta de todas as informações necessárias.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo.

Também fui informado de que a participação no estudo é voluntária, ou seja, posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

Fui esclarecido de que deverei assinar o termo de consentimento em duas vias: uma ficará comigo, e outra com o pesquisador principal.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação. Em caso de dúvida, fui informado que poderei entrar em contato com o pesquisador responsável Matias Carvalho Aguiar Melo, através do telefone: (85)99310299.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Fortaleza/CE, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador principal  
Matias Carvalho Aguiar Melo

## APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO

### Dados Pessoais

<b>Dados Sociodemográficos</b>	
<b>Nome</b>	
<b>Data de preenchimento</b>	
<b>Celular</b>	
<b>Instituição de vínculo</b>	
<b>Prontuário</b>	
<b>Gênero</b>	
( 1 ) Feminino ( 2 ) Masculino	
<b>Idade</b>	
<b>Estado Civil</b>	
( 1 ) Solteiro ( 2 ) Casado ou União Estável ( 3 ) Viúvo ( 4 ) Separado	
<b>Anos de Estudo (Completos)</b>	
( 1 ) < 1 ano	Analfabeto
( 2 ) 1-3 anos	An Funcion: < 4ª série
( 3 ) 4-8 anos	Ensino Fundamental
( 4 ) 9-11 anos	Ensino Médio
( 5 ) ≥ 11 anos	Ensino Superior
( 6 ) Ignorado	
<b>Comorbidades</b>	
<b>Clínicas</b>	
<b>Psiquiátricas</b>	

<b>Uso de Substâncias</b>
<b>Você fuma atualmente?</b>
( 1 ) Sim. ( 2 ) Não. Há quanto tempo? _____ Quantos maços/dia? _____
<b>Você consome bebidas alcólicas atualmente?</b>
( 1 ) Sim. ( 2 ) Não. Com que frequência (vezes/semana)? _____ Quantas doses? _____
<b>Você consome drogas ilícitas atualmente?</b>
( 1 ) Sim. ( 2 ) Não. Qual(is)? _____
<b>Parâmetros Físicos</b>
<b>Peso</b>
<b>Altura</b>
<b>IMC</b>
<b>Cintura</b>
<b>Quadril</b>
<b>Cintura-Quadril</b>
<b>Perímetro Cervical</b>
<b>PA</b>

## Dados Clínicos

<b>TAB</b>
<b>Tipo de TAB</b>
( 1 ) TAB tipo 1 ( 2 ) TAB tipo 2 ( 3 ) TAB tipo 3 ( 4 ) Espectro bipolar ( 5 ) Não especificado
<b>Episódio Atual</b>
( 1 ) Eutimia ( 2 ) Hipomania ( 3 ) Mania sem psicose ( 4 ) Mania com psicose ( 5 ) Depressão leve/ mod ( 6 ) Depres grave sem psicose ( 7 ) Depres grave com psicose ( 8 ) Episódio misto ( 9 ) Não especificado
<b>Ciclagem</b>
( 1 ) Normal ( 2 ) Rápida: 4 episódios ou + ao ano. ( 3 ) Ultra-rápida: a cada 48h ou menos. ( 4 ) Não especificado
<b>História Familiar Psiquiátrica</b>
( 1 ) Sim. Qual? _____ _____ _____
( 2 ) Não
<b>Idade da 1ª crise</b>
_____
<b>Idade do diagnóstico</b>
_____
<b>Número de Internações Hospitalares</b>
( 1 ) Nenhuma ( 2 ) Apenas Uma ( 3 ) Duas ( 4 ) Três a Quatro ( 5 ) Cinco ou Mais
<b>Data da Última Internação Hospitalar Psiquiátrica</b>
( 1 ) < 1 mês ( 2 ) > 1 a 12 meses ( 3 ) > 1 a 5 anos ( 4 ) > 5 anos ( 5 ) Sem Internações

<b>Medicações em uso</b>	
<b>Últimos Exames Laboratoriais</b>	
<b>Neutrófilos</b>	
<b>Data:</b>	
<b>Linfócitos</b>	
<b>Data:</b>	
<b>Plaquetas</b>	
<b>Data:</b>	
<b>Neutrófilos/Linfócitos</b>	
<b>Data:</b>	
<b>Plaquetas/Linfócitos</b>	
<b>Data:</b>	
<b>Glicemia</b>	
<b>Data:</b>	
<b>Colesterol Total</b>	
<b>Data:</b>	
<b>HDL</b>	
<b>Data:</b>	
<b>Triglicérides</b>	
<b>Data:</b>	

## **ANEXOS**

## ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

SECRETARIA DE SAÚDE DO  
ESTADO DO CEARÁ - SES/CE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E DEPRESSÃO UNIPOLAR: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INFLAMATÓRIA, RITMO VIGÍLIA-SONO E COGNIÇÃO

**Pesquisador:** Matias Carvalho Aguiar Melo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 44581115.5.0000.5051

**Instituição Proponente:** SECRETARIA DA SAUDE DO ESTADO DO CEARA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.133.447

**Data da Relatoria:** 08/07/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo para compor tese de doutorado de Matias Carvalho Aguiar Melo, com a orientação da profa. Veralice Sales de Bruin. Estudo prospectivo, que se realizará ao longo de quatro anos, (48 meses, após aprovação do estudo pelo CEP, com previsão de 2015 a maio de 2019). A pesquisa avaliará uma amostra de 150 participantes sendo: 50 pacientes com diagnóstico de transtorno afetivo bipolar e 50 pacientes com diagnóstico de depressão unipolar acompanhados nos ambulatórios gerais e especializados vinculados à Residência Médica em Psiquiatria do Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto (HSM) e 50 indivíduos controle que serão recrutados a partir da população geral de Fortaleza através de convite direto dos pesquisadores ou de divulgação por meios de comunicação. Os critérios de inclusão e de exclusão estão bem definidos. A coleta de dados será com base em questionários, escalas padronizadas, medidas antropométricas e exames laboratoriais. Dados sobre atividade inflamatória, atividade física, sono, ritmo e cognição serão comparados entre os grupos. Uma avaliação sobre os efeitos da psicoeducação do sono sobre tais variáveis também será realizada com uma amostra de 20 pacientes do grupo com transtorno afetivo bipolar. O orçamento é de R\$ 21.785,00. Os pesquisadores buscarão financiamento do projeto por órgãos governamentais de incentivo à pesquisa como CAPES e FUNCAP. Caso não seja obtido, os responsáveis pela pesquisa o custearão.

**Endereço:** AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E

**Bairro:** PRAIA DE IRACEMA

**CEP:** 60.050-440

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3488-2137

**E-mail:** cepsesa@saude.ce.gov.br

Continuação do Parecer: 1.133.447

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral: Estudar a atividade inflamatória em pacientes com transtorno afetivo bipolar, relacionando-a com o ritmo vigília/sono, a atividade física e a cognição, comparando-a com controles saudáveis e pacientes com depressão unipolar.

Objetivos Específicos: 1)Avaliar o perfil clínico e sociodemográfico nos grupos de pacientes com transtorno bipolar, com depressão unipolar e em controles; 2)Determinar os níveis dos mediadores inflamatórios nos três grupos; 3)Investigar a influência da fase e da gravidade da doença na resposta inflamatória; 4)Avaliar a relação da atividade inflamatória, o ritmo vigília/sono, a funcionalidade e a atividade física em pacientes com transtorno bipolar, com depressão unipolar e em controles; 5)Comparar a atividade inflamatória, o ritmo vigília/sono, a funcionalidade, a atividade física e a cognição nas diferentes fases do transtorno afetivo bipolar; 6)Investigar o padrão alimentar dos pacientes bipolares com a identificação dos comedores noturnos, relacionando-os com ritmo circadiano e padrão de sono e; 7)Verificar modificação do padrão do sono e de inflamação de pacientes bipolares, após realização de grupos de psicoeducação sobre a doença e o sono.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

- O risco é considerado mínimo pelo pesquisador, e está relacionado ao fornecimento de informações pessoais e à participação em entrevistas com instrumentos de avaliação e exames laboratoriais.

- Não há referências quanto aos benefícios no projeto.

\*No entanto, foi encontrado em "informações básicas" apresentadas à plataforma Brasil o seguinte texto: "Espera-se que este estudo produza novas informações sobre a atividade inflamatória no Transtorno Afetivo Bipolar e a sua relação com o sono, o ritmo circadiano, a funcionalidade e a cognição". O que deve ser inserido no projeto.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Pesquisa importante tendo em vista a observação de alterações imunológicas e inflamatórias em transtornos psiquiátricos, estudos escassos e não conhecimento de estudos que relacionem a atividade inflamatória com o sono e a atividade física em pacientes com transtorno afetivo bipolar, conforme descrito pelo pesquisador.

Endereço: AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E  
Bairro: PRAIA DE IRACEMA CEP: 60.060-440  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3488-2137 E-mail: cepsesa@saude.ce.gov.br

Continuação do Parecer: 1.133.447

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Todos estão presentes e adequados.

**Recomendações:**

- Corrigir o item 5.2 População do estudo "A pesquisa avaliará uma amostra de cinquenta paciente", tendo em vista que avaliará 150 participantes divididos em três grupos de 50 cada. 1)50 com transtorno bipolar; 2)50 com diagnóstico de depressão e; 3)50 indivíduos controle recrutados na população geral de Fortaleza.
- Inserir os benefícios no corpo do projeto.
- Descrever no projeto os benefícios resultantes da sua execução.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- Verificar as recomendações.
- Tendo atendido as pendências postas por este CEP, o projeto se encontra adequado para ser iniciado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O pesquisador deverá apresenta a este CEP/SESA, relatório após o término do estudo.

FORTALEZA, 01 de Julho de 2015

---

**Assinado por:**  
**Maria de Fatima de Souza**  
**(Coordenador)**

Endereço: AV. ALMIRANTE BARROSO, 600 - BLOCO E  
Bairro: PRAIA DE IRACEMA CEP: 60.060-440  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3488-2137 E-mail: cepsesa@saude.ce.gov.br

## ANEXO B - ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESSÃO (HAMA-D)

<b>1. HUMOR DEPRIMIDO</b> Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade.	<b>10. ANSIEDADE PSÍQUICA</b>
0. Ausente. 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido. 2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras. 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro. 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal.	0. Sem dificuldade. 1. Tensão e irritabilidade subjetivas. 2. Preocupação com trivialidades. 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala. 4. Medos expressos sem serem inquiridos.
<b>2. SENTIMENTOS DE CULPA</b>	<b>11. ANSIEDADE SOMÁTICA</b> Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:
0. Ausente 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros. 2. Ideias de culpa, ruminação sobre erros passados ou más ações. 3. A doença atual é um castigo. 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.	Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaléia; Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Urinários: Frequência urinária; Sudorese
<b>3. SUICÍDIO</b>	<b>12. SINTOMAS SOMÁTICOS DO TGI</b>
0. Ausente. 1. Sente que a vida não vale a pena. 2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua morte. 3. Ideias ou gestos suicidas. 4. Tentativa de suicídio.	0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante
<b>4. INSÔNIA INICIAL</b>	<b>13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL</b>
0. Sem dificuldades para conciliar o sono. 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora. 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.	0. Nenhum 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. 2. Dificuldade de comer se não insistirem.
<b>5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA</b>	0. Nenhum
0. Sem dificuldades. 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação à noite. 2. Acorda à noite - qq saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).	1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. ↓ Energia e cansaço. 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

<b>6. INSÔNIA TARDIA</b>	<b>14. SINTOMAS GENITAIS</b> Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais
0. Sem dificuldades. 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.	0. Ausentes 1. Leves 2. Intensos
<b>7. TRABALHO E ATIVIDADES</b>	<b>16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)</b>
0. Sem dificuldades. 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos. 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade). 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo). 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.	A - Quando avaliada pela história clínica 0. Sem perda de peso. 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual. 2. Perda de peso definida ( de acordo com o paciente) 3. Não avaliada. B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso 0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana. 1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana. 2. Mais de 1 Kg de perda por semana. 3. Não avaliada.
<b>8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)</b>	<b>15. HIPOCONDRIA</b>
0. Pensamento e fala normais. 1. Leve retardo à entrevista. 2. Retardo óbvio à entrevista. 3. Entrevista difícil. 4. Estupor completo.	0. Ausente 1. Auto-observação aumentada 2. Preocupação com a saúde 3. Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc. 4. Idéias delirantes hipocondríacas.
<b>9. AGITAÇÃO</b>	<b>17. CONSCIÊNCIA</b>
0. Nenhuma. 1. Inquietude. 2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc. 3. Mexe-se, não consegue sentar quieto. 4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.	0. Reconhece que está deprimido e doente. 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc. 2. Nega estar doente.

## ANEXO C - ESCALA DE MANIA DE YOUNG

<b>1. HUMOR EXPANSIVO OU ELADO</b>
0. Ausente. 1. Leve ou possivelmente elado quando questionado. 2. Elevação subjetiva definida: otimista, alegre, autoconfiante e apropriado ao contexto. 3. Elevado, inapropriado ao contexto, jocoso. 4. Eufórico, riso inapropriado, cantando.
<b>2. ENERGIA E PSICOMOTRICIDADE</b>
0. Ausente. 1. Aumento subjetivo. 2. Animado, aumento na gesticulação. 3. Energia excessiva; às vezes, hiperativo, inquieto ou impaciente (pode ser acalmado). 4. Excitação motora, hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).
<b>3. INTERESSE SEXUAL</b>
0. Normal, sem aumento. 1. Leve ou possivelmente aumentado. 2. Aumento subjetivo, bem definido quando questionado. 3. Conteúdo sexual espontâneo, discorre sobre assuntos sexuais, hipersexualizado segundo o auto-relato. 4. Atos sexuais evidentes direcionados a pacientes, equipe ou entrevistador.
<b>4. SONO</b>
0. Não relata diminuição do sono. 1. Dorme menos que o habitual (até 1h menos). 2. Dorme menos que o habitual (1h ou mais). 3. Relata diminuição da necessidade do sono. 4. Nega necessidade do sono.
<b>5. IRRITABILIDADE</b>
0. Ausente. 1. Aumento subjetivo. 2. Irritável ou inoportuno na entrevista, com episódios recentes de raiva ou importunação. 3. Frequentemente irritável durante a entrevista. 4. Hostil, não-cooperativo, entrevista impossível.
<b>6. DISCURSO (Velocidade e Quantidade)</b>
0. Sem aumento. 1. Sente-se mais falante. 2. Aumento da velocidade e quantidade em alguns momentos; prolixo por vezes. 3. Aumento consistente da velocidade e quantidade; difícil de interromper. 4. Pressão de fala, ininterrompível; entrevista impossível.
<b>7. LINGUAGEM/ PENSAMENTO</b>
0. Ausente. 1. Circunstancial, leve distraibilidade, pensamentos rápidos. 2. Distraído, perde a intenção do pensamento, muda de assunto frequentemente, pensamentos acelerados. 3. Fuga de ideias, tangencialidade, difícil de acompanhar, rimando, ecolalia. 4. Incoerente, comunicação impossível.

**8. CONTEÚDO**

- 0. Normal.
- 2. Planos questionáveis, novos interesses.
- 4. Projetos especiais, hiperreligioso.
- 6. Ideias grandiosas ou paranoides, ideias de referência.
- 8. Delírios/ alucinações.

**9. COMPORTAMENTO DISRUPTIVO**

- 0. Ausente, cooperativo.
- 2. Sarcástico, fala alto às vezes, vigilante.
- 4. Querelante, faz ameaças em casa.
- 6. Ameaça entrevistador, grita, entrevista difícil.
- 8. Agressivo, destrutivo, entrevista impossível.

**10. APARÊNCIA**

- 0. Trajes e cuidados pessoais apropriados
- 1. Um pouco descuidado
- 2. Desleixado, moderadamente desalinhado, trajes exagerados.
- 3. Desalinhado, parcialmente trajado, maquiagem extravagante.
- 4. Completamente descuidado, enfeitado, vestes bizarras.

**11. INSIGHT**

- 0. Presente, admite a doença e concorda com a necessidade de tratamento.
- 1. Possivelmente doente.
- 2. Admite mudanças no comportamento, mas nega a doença.
- 3. Admite possível mudança de comportamento, mas nega a doença.
- 4. Nega qualquer mudança de comportamento.

## ANEXO D – ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDADE (HAM-A)

<b>Escores:</b> <b>0 = ausência</b> <b>1 = leve</b> <b>2 = moderada</b> <b>3 = intensa</b> <b>4 = máxima</b>					
HUMOR ANSIOSO - inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro, irritabilidade:	0	1	2	3	4
TENSÃO - tensão, fadigabilidade, tremores, incapacidade de relaxar, agitação, sobressalto:	0	1	2	3	4
MEDO - de escuro, desconhecidos, multidão, abandono, animais grandes, trânsito:	0	1	2	3	4
INSÔNIA - dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos:	0	1	2	3	4
DIFICULDADES INTELECTUAIS - dificuldade de concentração, distúrbios de memória;	0	1	2	3	4
HUMOR DEPRESSIVO - perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades de rotina, despertar precoce, depressão;	0	1	2	3	4
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) - dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura:	0	1	2	3	4
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) - visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos:	0	1	2	3	4
SINTOMAS CARDIOVASCULARES - taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio:	0	1	2	3	4
SINTOMAS RESPIRATÓRIOS – falta de ar, aperto no peito, suspiro, bolo faríngeo:	0	1	2	3	4
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS - dificuldade de engolir, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzimento, náuseas, vômitos, cólicas diarreias, constipação:	0	1	2	3	4
SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS - micções freqüentes, urgência de micção, frigidez amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência:	0	1	2	3	4
SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO - secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudação, vertigens, cefaléia de tensão:	0	1	2	3	4
COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA - <u>Geral</u> : tenso, pouco à vontade, tiques, inquietação, respiração suspirosa. <u>Fisiológico</u> : eructações, taquicardia, taquipneia:	0	1	2	3	4
TOTAL :					

**ANEXO E – FUNCTIONING ASSESSMENT SHORT TEST (FAST)**

<b>Nos últimos 15 DIAS, qual o grau de dificuldade do paciente quanto aos aspectos abaixo:</b>					
<b>Área</b>	<b>Situações</b>	<b>Nenh- uma</b>	<b>Pou- ca</b>	<b>Mode- rada</b>	<b>Mui- ta</b>
<b>AUT ONO MIA</b>	a. Responsabilidade pelas tarefas de casa.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	b. Morar sozinho.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	c. Fazer as compras de casa.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	d. Cuidar de si mesmo (higiene e aspecto físico).	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
<b>TRA BAL HO</b>	e. Realizar um trabalho remunerado.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	f. Executar as tarefas tão rápido quanto necessário.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	g. Obter o rendimento previsto no trabalho.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	h. Trabalhar de acordo com o seu nível de escolaridade	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	i. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
<b>COG NIÇ ÃO</b>	j. Concentrar-se em uma leitura ou filme.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	k. Fazer cálculos mentais.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	l. Resolver adequadamente os problemas.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	m. Lembrar o nome de pessoas novas.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	n. Aprender uma nova informação.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
<b>FINA NÇAS</b>	o. Administrar o próprio dinheiro.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	p. Fazer compras equilibradas.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
<b>REL AÇÕ ES</b>	q. Manter uma amizade.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	r. Participar de eventos sociais (aniversários, casamentos, churrasco).	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	s. Dar-se bem com pessoas à sua volta.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	t. Conviver com a família.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	u. Ter satisfação sexual.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	v. Defender os próprios interesses.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
<b>LAZ ER</b>	w. Praticar esporte, exercício ou atividade física.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
	x. Ter atividade de lazer.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )

**ANEXO F - International Physical Activity Questionnaire - short form (IPAQ-SF)**

Considere só as atividades físicas na <b>ÚLTIMA SEMANA</b> , que você realiza por pelo menos <b>10 MINUTOS CONTÍNUOS</b> .
<b>CAMINHADAS</b>
1.1 Em quantos dias da última semana você <b>CAMINHOU</b> por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como exercício?
_____ dias por semana.    ( ) Nenhum.
1.2 Nesses dias, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?
_____ minutos.
<b>ATIVIDADE FÍSICAS MODERADAS</b>
2.1 Em quantos dias da última semana, você realizou <b>ATIVIDADES MODERADAS</b> por pelo menos 10 minutos contínuos, como pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração ( <b>POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA</b> )
_____ dias por semana.    ( ) Nenhum.
2.2 Nesses dias, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?
_____ minutos.
<b>ATIVIDADES FÍSICAS VIGOROSAS</b>
3.1 Em quantos dias da última semana, você realizou <b>ATIVIDADES VIGOROSAS</b> por pelo menos 10 minutos contínuos, como correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que aumente <b>MUITO</b> sua respiração ou batimentos do coração.
_____ dias por semana.    ( ) Nenhum.
3.2 Nesses dias, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?
_____ minutos.
<b>SEDENTARISMO</b>
Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, descansando, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4.1 Quanto tempo no total você gasta **SENTADO** durante um **DIA DE SEMANA**?

\_\_\_\_\_ horas e \_\_\_\_\_ minutos.

4.2 Quanto tempo no total você gasta **SENTADO** durante em um **DIA DE FINAL DE SEMANA**?

\_\_\_\_\_ horas e \_\_\_\_\_ minutos.

**ANEXO G - ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURG (IQSP)**

<b>Todas as 9 questões abaixo se referem ao ÚLTIMO MÊS:</b>				
<b>1) Que horas você geralmente foi para a cama à noite?</b>				
<b>2) Quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?</b>				
<b>3) Que horas você geralmente levantou de manhã?</b>				
<b>4) Quantas horas de sono você teve por noite?</b>				
<b>5) Com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você....</b>	Nenh uma	< 1 x/ semana	1 a 2x/ semana	≥ 3x/ semana
a. Não consegui adormecer até 30 minutos	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
b. Acordou no meio da noite ou de manhã cedo	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
c. Precisou levantar para ir ao banheiro	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
d. Não consegui respirar confortavelmente	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
e. Tossiu ou roncou forte	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
f. Sentiu muito frio	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
g. Sentiu muito calor	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
h. Teve sonhos ruins	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
i. Teve dor	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
j. Outras razões. Quais? _____	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
<b>6) Com que frequência você tomou medicamento para dormir?</b>	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
<b>7) Com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de atividade social?</b>	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
<b>8) Como você classificaria a qualidade de seu sono de maneira geral?</b>				
( 0 ) Muito boa				
( 1 ) Boa				
( 2 ) Ruim				
( 3 ) Muito Ruim				
<b>9) Quão problemático foi para você manter o entusiasmo para fazer suas atividades habituais?</b>				
( 0 ) Nenhuma dificuldade				
( 1 ) Um problema leve				
( 2 ) Um problema razoável				
( 3 ) Um problema muito grande				

## ANEXO H – ÍNDICE DE GRAVIDADE DA INSÔNIA (ISI)

1) Por favor, veja cuidadosamente com relação às últimas <b>2 SEMANAS</b> , qual a melhor opção que descreve o seu problema de sono?	Nenhu m	Leve	Mod erad o	Grav e	Muit o Grav e
1) Dificuldade em iniciar o sono.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )	( 4 )
2) Dificuldade em permanecer dormindo.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )	( 4 )
3) Problemas em acordar muito cedo.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )	( 3 )
2) O quão <b>SATISFEITO/INSATISFEITO</b> você está com o seu sono atualmente?					
( 0 ) Muito satisfeito					
( 1 ) Satisfeito					
( 2 ) Moderadamente satisfeito					
( 3 ) Insatisfeito					
( 4 ) Muito Insatisfeito					
3) O quanto <b>PERCEPTÍVEL/ VISÍVEL</b> você pensa que os outros percebem que o seu problema de sono compromete a sua qualidade de vida?					
( 0 ) Não é visível					
( 1 ) Um pouco visível					
( 2 ) Algo visível					
( 3 ) Bastante visível					
( 4 ) Muito visível					
4) O quão <b>PREOCUPADO</b> (a) você está sobre o seu problema de sono atualmente?					
( 0 ) Não estou preocupado					
( 1 ) Um pouco					
( 2 ) Algo preocupado					
( 3 ) Bastante preocupado					
( 4 ) Muito preocupado					
5) Quanto você considera, atualmente, que o seu problema de sono <b>INTERFERE COM AS SUAS ATIVIDADES DIÁRIAS</b> (fadiga, humor, concentração, memória)?					
( 0 ) Não interfere					
( 1 ) Interfere um pouco					
( 2 ) Interfere algo					
( 3 ) Interfere bastante					
( 4 ) Interfere muito					

## ANEXO I – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)

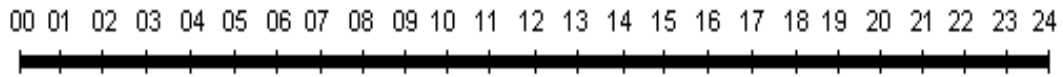
Marque qual a chance de você cochilar...				
Situações	Nenhuma	Pequena	Moderada	Alta
a. Sentado e lendo.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
b. Vendo TV.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
c. Sentado em lugar público (sala de espera, cinema, igreja).	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
d. Como passageiro de um carro, trem ou metrô, andando por mais de uma hora sem parar.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
e. Deitado para descansar à tarde.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
f. Sentado e conversando com alguém.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
g. Sentado após uma refeição sem álcool.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )
h. No carro parado, por minutos no trânsito.	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )

**ANEXO J – QUESTIONÁRIO DE MATUTINIDADE-VESPERTINIDADE (MEQ)**

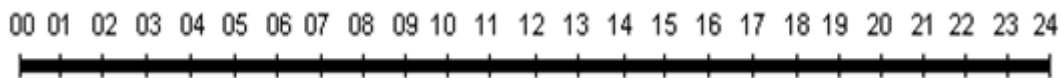
<p><b>1) Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, que horas você se levantaria?</b></p> <p>05            06            07            08            09            10            11            12</p>
<p><b>2) Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar sua noite, que horas você se deitaria?</b></p> <p>20            21            22            23            24            01            02            03</p>
<p><b>3) Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?</b></p> <p>( 4 ) Nada dependente          ( 3 ) Um pouco dependente          ( 2 ) Dependente          ( 1 ) Muito dependente</p>
<p><b>4) Você acha fácil acordar de manhã?</b></p> <p>( 1 ) Nada fácil          ( 2 ) Não muito fácil          ( 3 ) Razoavelmente fácil          ( 4 ) Muito fácil</p>
<p><b>5) Você se sente alerta durante a primeira meia hora depois de acordar?</b></p> <p>( 1 ) Nada alerta          ( 2 ) Não muito alerta          ( 3 ) Razoavelmente alerta          ( 4 ) Muito alerta</p>
<p><b>6) Como é o seu apetite durante a primeira meia hora depois de acordar?</b></p> <p>( 1 ) Muito ruim          ( 2 ) Não muito ruim          ( 3 ) Razoavelmente bom          ( 4 ) Muito bom</p>
<p><b>7) Durante a primeira meia hora depois de acordar você se sente cansado?</b></p> <p>( 1 ) Muito cansado          ( 2 ) Não muito cansado          ( 3 ) Razoavelmente em forma          ( 4 ) Em plena forma</p>
<p><b>8) Se você não tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?</b></p> <p>( 4 ) Nunca mais tarde          ( 2 ) Menos que 1h mais tarde          ( 3 ) 1 a 2h mais tarde          ( 4 ) Mais do que 2h mais tarde</p>
<p><b>9) Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 07h00 às 08h00 da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?</b></p>

<p>( 4 ) Estaria em forma  ( 3 ) Estaria razoavelmente em forma  ( 2 ) Isso seria difícil  ( 1 ) Isso seria muito difícil</p>
<p><b>10) A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?</b></p>
<p>A horizontal scale representing hours from 20 to 03. The scale is a thick black line with vertical tick marks at each hour. The numbers 20, 21, 22, 23, 24, 01, 02, and 03 are placed above the tick marks.</p>
<p><b>11) Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura duas horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer esse teste?</b></p>
<p>( 6 ) Das 8:00 às 10:00  ( 4 ) Das 11:00 às 13:00  ( 2 ) Das 15:00 às 17:00  ( 0 ) Das 19:00 às 21:00</p>
<p><b>12) Se você fosse deitar às 23:00 horas em que nível de cansaço você se sentiria?</b></p>
<p>( 0 ) Nada cansado  ( 2 ) Um pouco cansado  ( 3 ) Razoavelmente cansado  ( 5 ) Muito cansado</p>
<p><b>13) Por alguma razão você foi dormir várias horas mais tarde do que é seu costume. Se no dia seguinte você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?</b></p>
<p>( 4 ) Acordaria na hora de sempre, sem sono  ( 3 ) Acordaria na hora de sempre, com sono  ( 2 ) Acordaria na hora sempre e dormiria novamente  ( 1 ) Acordaria mais tarde do que de costume</p>
<p><b>14) Se você tiver que ficar acordado das 04:00 às 06:00 horas para realizar uma tarefa e não tiver compromissos no dia seguinte, o que você faria?</b></p>
<p>( 1 ) Só dormiria depois de realizar a tarefa.  ( 2 ) Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois.  ( 3 ) Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois.  ( 4 ) Só dormiria antes de fazer a tarefa.</p>
<p><b>15) Se você tiver que fazer duas horas de exercício físico pesado e considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual destes horários você escolheria?</b></p>
<p>( 4 ) Das 8:00 às 10:00  ( 3 ) Das 11:00 às 13:00  ( 2 ) Das 15:00 às 17:00  ( 1 ) Das 19:00 às 21:00</p>
<p><b>16) Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22:00 às 23:00 horas, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal o que você acha de fazer exercícios nesse horário?</b></p>
<p>( 1 ) Estaria em forma  ( 2 ) Estaria razoavelmente em forma  ( 3 ) Acharia isso difícil  ( 4 ) Acharia isso muito difícil</p>

**17) Suponha que você possa escolher o seu próprio horário de trabalho e que você deva trabalhar cinco horas seguidas por dia. Imagine que seja um serviço interessante e que você ganhe por produção. Qual o horário que você escolheria? (Marque a hora do início)**



**18) A que hora do dia você atinge seu melhor momento de bem-estar?**



**19) Fala-se em pessoas matutinas e vespertinas (as primeiras gostam de acordar cedo e dormir cedo, as segundas de acordar tarde e dormir tarde). Com qual desses tipo você se identifica?**

- ( 6 ) Tipo matutino
- ( 4 ) Mais matutino que vespertino
- ( 2 ) Mais vespertino que matutino
- ( 1 ) Tipo vespertino

## ANEXO K – QUESTIONÁRIO SOBRE A SÍNDROME DO COMER NOTURNO

<b>1) Normalmente como é seu apetite pela manhã?</b>
( 0 ) Nenhum ( 1 ) Pouco ( 2 ) Moderado ( 3 ) Extremo
<b>2) Normalmente quando (que horas) você come pela primeira vez ao dia?</b>
( 0 ) Antes da 9h ( 1 ) 9:01 às 12:00 ( 2 ) 12:01 às 15:00 ( 3 ) 15:01 às 18:00 ( 4 ) Após as 18h
<b>3) Depois do jantar até a hora de dormir, você tem compulsões ou desejo de fazer lanches?</b>
( 0 ) Nunca ( 1 ) Raramente ( 2 ) Às vezes ( 3 ) Muitas vezes ( 4 ) Sempre
<b>4) O quanto você consegue controlar sua alimentação entre a janta e a hora de ir deitar?</b>
( 0 ) Nenhum controle ( 1 ) Pouco controle ( 2 ) Médio controle ( 3 ) Muito controle ( 4 ) Controle completo
<b>5) Em relação à sua ingestão diária de alimentos qual a quantidade que você costuma consumir depois do jantar?</b>
( 0 ) 0% (Nada) ( 1 ) 1-25% (Até um quarto) ( 2 ) 26-50% (Até metade) ( 3 ) 51-75% (Mais da metade) ( 4 ) Mais de 75% (Quase tudo)
<b>6) Você costumeiramente se sente triste, deprimido ou um lixo?</b>
( 0 ) Nunca ( 1 ) Poucas vezes ( 2 ) Às vezes ( 3 ) Muitas vezes ( 4 ) Sempre
<b>7) Quando você se sente triste em qual parte do dia o seu humor é pior?</b>
( 0 ) De manhã cedo ( 1 ) No fim da manhã ( 2 ) À tarde ( 3 ) Cedo da noite ( 4 ) Tarde da Noite ( - ) Não se altera ao longo do dia
<b>8) Com que frequência você tem dificuldade para pegar no sono?</b>

- ( 0 ) Nunca
- ( 1 ) Raramente
- ( 2 ) Às vezes
- ( 3 ) Muitas vezes
- ( 4 ) Sempre

**9) Quantas vezes você acorda pelo menos uma vez no meio da noite (por outra razão que não usar o banheiro)?**

- ( 0 ) Nunca
- ( 1 ) Menos de 1x/semana
- ( 2 ) Cerca de 1x/semana
- ( 3 ) Mais de uma vez por semana
- ( 4 ) Todas as noites

**OBS: Se o score for 0 na questão 9, pare aqui. Senão, continue.**

Com que frequência você tem...	Nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
10) Você tem compulsões ou desejos de fazer lanche quando acorda à noite?	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )	( 4 )
11) Quando você acorda à noite, você precisa comer para voltar a dormir?	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )	( 4 )
12) Quando você acorda no meio da noite, quantas vezes você lancha?	( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 3 )	( 4 )

**OBS: Se o score for 0 na questão 12, passe para a questão 15. Senão, continue.**

**13) Qual o seu nível de consciencia quando você lancha no meio da noite?**

- ( 0 ) Nenhuma consciencia
- ( 1 ) Pouca consciência
- ( 2 ) Média consciência
- ( 3 ) Muito consciente
- ( 4 ) Totalmente consciente

**14) Qual o seu nível de controle sobre sua alimentação quando você está acordado no meio da noite?**

- ( 0 ) Nenhum controle
- ( 1 ) Pouco controle
- ( 2 ) Médio controle
- ( 3 ) Muito controle
- ( 4 ) Controle completo

**15) Há quanto tempo você está tendo dificuldades em sua alimentação noturna?**

\_\_\_\_\_ anos e \_\_\_\_\_ meses