

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**



TESE DE DOUTORADO

**Percepção de ritmos afetivos, cognitivos e somáticos em
adolescentes e sua relação com saúde mental**

Ana Paula Francisco

Orientador: Profa. Maria Paz Loayza Hidalgo

Porto Alegre, abril de 2022

ANA PAULA FRANCISCO

**Percepção de ritmos afetivos, cognitivos e somáticos em
adolescentes e sua relação com saúde mental**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação
em Psiquiatria e Ciências do Comportamento como
requisito parcial para obtenção de grau de Doutora
em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientadora: Professora Doutora Maria Paz Loayza
Hidalgo

Porto Alegre, abril de 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Francisco, Ana Paula

Percepção de ritmos afetivos, cognitivos e somáticos em adolescentes e sua relação com saúde mental / Ana Paula Francisco. -- 2022.

143 f.

Orientadora: Maria Paz Loayza Hidalgo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. cronobiologia. 2. Ritmo Circadiano. 3. Transtornos do Humor. I. Loayza Hidalgo, Maria Paz, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

ANA PAULA FRANCISCO

**Percepção de ritmos afetivos, cognitivos e somáticos em
adolescentes e sua relação com saúde mental**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Porto Alegre, 29 de abril de 2022.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a tese de doutorado “percepção de ritmos afetivos, cognitivos e somáticos em adolescentes: adaptação e validação da escala instrumento de ritmo de humor para adolescentes (MRhI-Y)”, elaborada por Ana Paula Francisco, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Professor Doutor Marcelo Pio de Almeida Fleck

Professora Doutora Fernanda Gaspar do Amaral

Professor Doutor Felipe Gutiérrez Carvalho

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Maria Paz, por ter me aberto portas e me ajudado ao longo desse processo. Obrigada pela confiança, carinho, ensinamentos e oportunidades. Obrigada pela orientação e pelo exemplo de psiquiatra e pesquisadora que você é.

Aos meus colegas do Laboratório de Cronobiologia e Sono HCPA/UFRGS, pela troca sempre grande de conhecimento, experiência e companheirismo. Sem vocês nada disso seria possível. Vocês são parte dessa caminhada! Um agradecimento especial aos coautores dos artigos desta tese Andre Comiran Tonon, Guilherme Rodrigues Amando, Ana Maria Delgado Cunha, Marina Scop, Salina Mathur, Luisa Caropreso e Benicio Noronha Frey. Muito obrigada pela parceria nos artigos e pela troca constante!

Ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, UFRGS e às instituições de fomento à pesquisa Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo incentivo à pesquisa científica.

À escola, alunos e pais que permitiram que fizéssemos a coleta de dados essencial para nossa pesquisa. Obrigada a todos participantes das pesquisas por ceder tempo para nos auxiliar na pesquisa e na ciência.

À minha família, obrigada pela compreensão em todos os momentos em que não pude estar perto de vocês. Obrigada por sempre me apoiarem e me incentivarem a crescer como pessoa e profissional. Obrigada por todo apoio e amor. Amo vocês!

Ao meu marido, obrigada pela paciência e compreensão em todos os momentos que precisei me ausentar. Obrigada pela parceria e apoio incondicional sempre. Te amo! Obrigada por toda caminhada ao meu lado, você foi fundamental nesse processo.

Por fim, agradeço aos meus amigos que compreenderam minha ausência, me apoiaram e estiveram comigo durante essa caminhada.

“Viver é adaptar-se”
(Euclides da Cunha - Os Sertões)

RESUMO

Introdução: Os ritmos biológicos estão presentes e são importantes em quase todos os processos fisiológicos do corpo humano que vão desde expressão genética até funções cognitivas e motoras mais complexas. Pesquisas demonstram que disfunções no sistema circadiano podem levar à ocorrência de diversas doenças clínicas e psiquiátricas incluindo transtornos de humor como a depressão. A pesquisa em ritmos biológicos tem aumentado e é promissora na investigação da etiologia, melhora do prognóstico e abordagem de tratamento no curso clínico de transtornos de humor na psiquiatria. Apesar do aumento das pesquisas na área de cronomedicina e das evidências que ligam a depressão à disrupção dos ritmos biológicos, ainda sabemos pouco sobre a ritmicidade dos sintomas de humor em si. Pesquisas recentes apontam que existe uma correlação positiva entre a presença de um pico percebido em fatores afetivos, cognitivos e somáticos e sintomas psiquiátricos gerais e depressivos. Estudos que avaliam a ritmicidade percebida ao longo do dia de fatores afetivos, cognitivos e somáticos que frequentemente estão envolvidos em transtornos do humor são escassos em populações de adolescentes. Uma explicação para essa lacuna de conhecimento é a ausência de ferramentas de avaliação validadas para tal fim. É possível que adolescentes também apresentem ritmos percebidos nos fatores afetivos, cognitivos e somáticos ao longo do dia. Além disso, é possível que esses fatores também estejam relacionados com sintomas psiquiátricos e de depressão. **Objetivo:** Esta tese tem o objetivo de descrever as etapas de adaptação do MRhI em uma versão para adolescentes (MRhI-Y), sua validação em adolescentes e sua relação com parâmetros de sono e sintomas depressivos em adolescentes da população geral. **Metodologia:** estudo transversal envolvendo 186 adolescentes de 12 a 17 anos estudantes de uma escola no interior do Rio Grande do Sul, Brasil. Na primeira parte do estudo a adaptação da versão em português brasileiro do MRhI para uma população adolescente seguiu três passos: revisão por consultores, análise por especialistas e teste piloto por meio de escala analógica visual (VAS). A consistência interna foi calculada usando o alfa de Cronbach e o ômega do McDonald's. As propriedades psicométricas do MRhI-Y foram avaliadas por meio da análise de fatores exploratórios (*exploratory factor analysis*, EFA). Na segunda parte do estudo os parâmetros circadianos do sono foram acessados pela versão em português da escala *Munich ChronoType Questionnaire* (MCTQ) e o cronotipo foi acessado pela versão em português da escala *Puberty and Phase Preference Scale* (PPPS). Os sintomas psiquiátricos foram acessados pela versão em português da escala *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) e os sintomas de depressão pela versão em português da escala

Children's Depression Inventory (CDI). A ritmicidade percebida em fatores afetivos, cognitivos e somáticos foi acessada pelo MRhI-Y. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes éticas internacionais. **Resultados:** *Estudo 1* O MRhI-Y foi adaptado e validado para uso em adolescentes. A avaliação dos especialistas sobre a qualidade dos itens do MRhI-Y variou entre 82 e 100%. Os adolescentes indicaram boa compreensão dos itens. Os coeficientes alfa de Cronbach e ômega do McDonalds foram 0,71 e 0,74 respectivamente. A EFA resultou em uma solução de três fatores (afetiva, cognitiva e somática). Adolescentes mais novos (12 a 13 anos) relataram menor escore total do que os grupos de adolescentes mais velhos (14-15 anos e 16-17 anos), mesmo controlando para cronotipo. *Estudo 2* Este estudo mostrou associação da ritmicidade autopercebida em fatores afetivos e cognitivos com sintomas psiquiátricos em adolescentes. Verificou-se que uma maior autopercepção de ritmos em fatores afetivos estava associada à maior quantidade de sintomas psiquiátricos medidos pelo SDQ e maiores sintomas de humor medidos pelo SDQ emocional. Por outro lado, uma maior autopercepção de ritmos nos fatores cognitivos estava associada a menor quantidade de sintomas de depressão avaliados pelo CDI e sintomas psiquiátricos gerais avaliados pelo SDQ total. A autopercepção da ritmicidade em fatores somáticos não foi associada à sintomas psiquiátricos ou depressivos nos modelos de regressão múltipla. Além disso, a autopercepção de ritmicidade em fatores somáticos se correlacionou com maior duração de sono durante os finais de semana, maior jetlag social e cronotipo com menor preferência matutina. A autopercepção de ritmicidade em fatores cognitivos se correlacionou com cronotipo com maior preferência matutina. Após análises de regressão múltipla verificou-se que um cronotipo mais matutino, maior autopercepção de ritmicidade em fatores cognitivos e afetivos contribuíram no para maiores valores de SDQ total. **Conclusão:** Esta tese traz uma nova ferramenta para avaliar ritmos percebidos em fatores afetivos, cognitivos e somáticos em adolescentes com e sem transtornos psiquiátricos o MRhI-Y. Além disso, os estudos descritos na tese mostram que existe uma ritmicidade percebida em fatores afetivos, cognitivos e somáticos em adolescentes e que estas sofrem influência da idade, sexo, sintomas psiquiátricos e de depressão. Uma maior ritmicidade em fatores afetivos e uma menor ritmicidade em fatores cognitivos está relacionada a sintomas psiquiátricos e depressivos em adolescentes. Sendo assim, essa tese reforça a necessidade de estudar os transtornos de humor no adolescente levando-se em conta a Cronomedicina que traz o importante papel dos ritmos biológicos.

Palavras-chave: cronobiologia, ritmos biológicos, ritmos cognitivos, ritmos somáticos, adolescentes, Instrumento de Ritmo de Humor.

ABSTRACT

Introduction: Biological rhythms are present and are important in diverse physiological processes of the human body ranging from genetic expression to more complex cognitive and motor functions. Research shows that dysfunctions in the circadian system can lead to the occurrence of various clinical and psychiatric diseases including mood disorders such as depression. Research on biological rhythms has increased and is promising in the investigation of etiology, improvement of prognosis and treatment approach in the clinical course of mood disorders in psychiatry. Despite the increase in research in Chronomedicine and the evidence linking depression to the disruption of biological rhythms, we still know little about the rhythm of mood symptoms. Recent research shows that there is a positive correlation between the presence of perceived peak in affective, cognitive and somatic factors and general and depressive psychiatric symptoms. Studies evaluating perceived rhythmicity throughout the day of affective, cognitive and somatic factors often involved in mood disorders are scarce in adolescent populations. An explanation for this knowledge gap is the absence of validated evaluation tools for this purpose. It is possible that adolescents also present perceived rhythms in affective, cognitive and somatic factors throughout the day. In addition, it is possible that these factors are also related to psychiatric symptoms and depression. Moreover, self-perceived rhythmicity in somatic factors correlated with longer sleep duration during weekends, greater social jetlag and lower morning preference (chronotype). The self-perceived rhythmicity in cognitive factors was correlated with higher morning preference (chronotype). After multiple regression analyses, we found that a more morning chronotype, higher self-perceived rhythmicity in cognitive and affective factors contributed to higher values of total SDQ. **Objective:** This thesis aims to describe the stages of adaptation of The MRhI in a version for adolescents (MRhI-Y), its validation in adolescents and its relationship with sleep parameters and depressive symptoms in adolescents from general population. **Methodology:** cross-sectional study involving 186 adolescents aged 12 to 17 years students from a school in the interior of Rio Grande do Sul, Brazil. In the first part of the study, the adaptation of the Brazilian Portuguese version of the MRhI for an adolescent population followed three steps: review by consultants, expert analysis and pilot test using visual analog scale (VAS). Internal consistency was calculated using Cronbach's alpha and McDonald's omega. The psychometric properties of MRhI-Y were evaluated by exploratory factor analysis

(EFA). In the second part of the study, circadian sleep parameters were accessed by the Portuguese version of the Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) scale and the chronotype was accessed by the Portuguese version of the Puberty and Phase Preference Scale (PPPS). Psychiatric symptoms were accessed by the Portuguese version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) and symptoms of depression by the Portuguese version of the Children's Depression Inventory (CDI) scale. The perceived rhythmicity in affective, cognitive and somatic factors was accessed by the MRhI-Y. The study was conducted according to international ethical guidelines **Results:** *Study 1* The MRhI-Y was adapted and validated for use in adolescents. The evaluation of the experts on the quality of the Items of the MRhI-Y varied between 82 and 100. The adolescents indicated a good understanding of the items. The alpha and omega coefficients of McDonalds were 0.71 and 0.74. EFA resulted in a three-factor solution (affective, cognitive and somatic). Younger adolescents (12 to 13 years) reported lower scores than older adolescents (14-15 years and 16-17 years), even controlling for chronotype. *Study 2* This study showed an association between self-perceived rhythmicity in affective and cognitive factors with psychiatric symptoms in adolescents. It was found that higher self-perception of rhythms in affective factors was associated with a greater number of psychiatric symptoms measured by the SDQ and more mood symptoms measured by the emotional SDQ. On the other hand, higher self-perception of rhythms in cognitive factors was associated with a lower number of depressive symptoms assessed by CDI and general psychiatric symptoms assessed by the total SDQ. Self-perceived rhythmicity in somatic factors was not associated with psychiatric or depressive symptoms in multiple regression models. **Conclusion:** This thesis brings a new tool to evaluate perceived rhythms in affective, cognitive and somatic factors in adolescents with and without psychiatric disorders, MRhI-Y. Furthermore, the studies described in the thesis show that there is a perceived rhythmicity in affective, cognitive and somatic factors in adolescents and that they are influenced by age, sex, psychiatric symptoms and depression. A higher rhythmicity in affective factors and a lower rhythmicity in cognitive factors are related to psychiatric and depressive symptoms in adolescents. Thus, this thesis reinforces the need to study mood disorders in adolescents taking into account Chronomedicine that brings the important role of biological rhythms.

Keywords: chronobiology, biological rhythms, cognitive rhythms, somatic rhythms, adolescents, Mood Rhythm Instrument.

ABREVIATURAS E SIGLAS

ASHQ - *Adolescent Sleep Habits Questionnaire*

BRIAN-K - Entrevista de Ritmos Biológicos para Avaliação em Neuropsiquiatria para crianças e adolescentes

CSHQ - *Child Sleep Habits Questionnaire*

HPA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

MCTQ - *Munich Chronotype Questionnaire*

MEQ - *Morningness–eveningness questionnaire*

MEQ-CA - *Morningness–eveningness questionnaire* para crianças e adolescentes

MRhI – Instrumento de Ritmo de Humor versão adulto

MRhI-r - Instrumento de Ritmo de Humor versão adulto reduzida

MRhI-Y – Instrumento de Ritmo de Humor

NIMH - *National Institute of Mental Health*

NSQ – Núcleo Supraquiasmático

PPPS - *Puberty and Phase Preference Scale*

RDoC - *Research Domain Criteria*

SBRDA - *Self-Rating of Biological Rhythm Disorder for Adolescents*

SDSC - *Sleep Disturbance Scale for Children*

SRS-20 - *Self-Reporting Questionnaire-20 for non-psychotic mental disorders*

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Percepção de ritmos afetivos, cognitivos e somáticos em adolescentes: adaptação e validação da escala Instrumento de Ritmo de Humor para adolescentes (MRhI-Y)”, apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em abril de 2022. O trabalho é apresentado em partes, na ordem que segue:

- Introdução e referencial teórico
- Justificativa
- Hipóteses
- Objetivos
- Considerações éticas
- Artigo 1
- Artigo 2
- Conclusões e considerações finais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO	13
1.1 Introdução	13
1.2 O sistema circadiano: organização e particularidades desse sistema durante a adolescência	14
1.2.1 Organização	14
1.2.2 Ritmos circadianos na adolescência	18
1.3 O sistema circadiano nos transtornos de humor	22
1.4 O sistema circadiano e depressão no adolescente	28
1.5 Oscilações de humor e afeto	32
1.6 Oscilações de fatores cognitivos	39
1.7 Oscilações de apetite	41
1.8 Ritmos afetivos, cognitivos e somáticos e os sistemas classificatórios em psiquiatria: suas limitações	41
1.9 Instrumentos para avaliação de ritmos afetivos, cognitivos e somáticos	46
2. JUSTIFICATIVA	52
3. HIPÓTESES	52
4. OBJETIVOS	53
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	53
6. REFERÊNCIAS DO REFERENCIAL TEÓRICO	54
7. ARTIGO #1	89
8. ARTIGO #2	105
9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	129
10. INSTRUMENTOS UTILIZADOS	134
11. APRESENTAÇÕES E OUTRAS PUBLICAÇÕES	143
12.1 Apresentações dos trabalhos desenvolvidos na tese em eventos	143
12.2 Outros artigos publicados/produzidos durante o período de doutoramento	143

1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Introdução

A rotação da Terra ao redor de si mesma e ao redor do sol leva à ritmos tanto diários como sazonais provocando mudanças na intensidade da luz e temperatura ambiente. Para se adaptar a essa realidade rítmica a maioria dos organismos desenvolveu ritmos biológicos em quase todos os aspectos de seu corpo, por exemplo, na expressão genética, funções celulares, fisiologia, secreção hormonal, temperatura corporal, funções cognitivas, padrões de atividade e humor (1-5). Os ritmos biológicos são caracterizados por qualquer expressão biológica e fisiológica que tenha uma periodicidade. Um corpo substancial de pesquisas demonstra que disfunções no sistema circadiano podem levar à ocorrência de diversas doenças, como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, câncer, insônia, síndrome metabólica, obesidade, e baixa função imunológica (6-9). Além disso, há diversos estudos ligando alterações do sistema circadiano a transtornos de humor, por exemplo, a depressão (10-15). A natureza cíclica da depressão, a variação diurna de humor, alterações no ciclo sono-vigília, alterações nos ritmos da temperatura corporal, cortisol e outros hormônios sugerem que existe uma disfunção do sistema circadiano ligado à depressão (3). As manifestações da depressão são heterogêneas (16), porém diferentes estudos têm identificado diferentes perfis homogêneos em termos de presença de sintomas, gravidade dos sintomas e interação dos sintomas (17-19). O reconhecimento dessas subclassificações pode ser relevante para determinar gravidade em um determinado paciente e para planejar um tratamento específico e individual.

A pesquisa em ritmos biológicos tem aumentado e é promissora na investigação da etiologia, melhora do prognóstico e abordagem de tratamento no curso clínico de transtornos de humor na psiquiatria. Apesar do aumento das pesquisas na área de cronomedicina e das evidências que ligam a depressão à disrupção dos ritmos biológicos, ainda sabemos pouco sobre a ritmicidade dos sintomas de humor em si. Pesquisas recentes apontam que existe uma correlação positiva entre a presença de um pico de humor percebido e sintomas depressivos (20,21). Estudos que avaliam a ritmicidade percebida ao longo do dia de fatores afetivos, cognitivos e somáticos que frequentemente estão envolvidos em transtornos do humor são escassos em populações de adolescentes. Uma explicação para essa lacuna de conhecimento é a ausência de ferramentas de avaliação validadas para tal fim. Para avaliar ritmos biológicos a Entrevista de Ritmos Biológicos para Avaliação em Neuropsiquiatria foi validada em crianças e adolescentes (BRIAN-K) para mensuração de padrões biológicos em quatro domínios: sono, atividade, social e alimentação. No entanto, o BRIAN-K não mede a ritmicidade ou a autopercepção dos picos diários dos sintomas de fatores afetivos, cognitivos e somáticos em

adolescentes (22). Recentemente, o Instrumento de Ritmo de Humor (MRhI) foi desenvolvido para avaliar em adultos a ritmicidade autopercebida ao longo do dia de fatores afetivos, cognitivos e somáticos. O MRhI é uma ferramenta valiosa para pesquisas clínicas e epidemiológicas, pois fornece informações sobre ritmicidade percebida em fatores afetivos, cognitivos e somáticos os quais podem estar alterados em transtornos de humor (23).

Em adultos os estudos com o MRhI mostram que existe correlação positiva entre ritmicidade percebida e sintomas psiquiátricos, principalmente a depressão (21,24). Nesse sentido, também é possível que adolescentes apresentem ritmos percebidos nos fatores afetivos, cognitivos e somáticos ao longo do dia. Além disso, esses fatores também podem estar associados aos sintomas de depressão e parâmetros de sono (duração de sono, ponto médio de sono, jetlag social e cronotipo). Assim, esta tese tem o objetivo de descrever as etapas de adaptação do MRhI em uma versão para adolescentes (MRhI-Y), sua validação em adolescentes e sua relação com sintomas depressivos em adolescentes da população geral.

1.2 O sistema circadiano: organização e particularidades desse sistema durante a adolescência.

1.2.1 A organização do sistema circadiano nos seres humanos:

Vivemos em um planeta com períodos claros e escuros que se alternam ao longo das 24 horas. Organismos na Terra evoluíram para prever o ciclo do dia-noite desenvolvendo um relógio circadiano endógeno que é regulado pela luz (25). Franz Halberg criou o termo circadiano das palavras em latim *circa* “cerca” e *dies* “dia” (26). Os ritmos circadianos têm um período aproximado de 24h e permitem o encarrilhamento (do inglês, *entrainment*) dos diversos sistemas fisiológicos e comportamentais ao ambiente temporal externo, que é de 24 horas para uma interação ideal com o ambiente da forma mais eficiente em termos de equilíbrio energético. Sendo assim, existem horários do dia nos quais a prática de uma atividade estará em sua performance ótima e momentos do dia em que a mesma atividade pode ser até mesmo desvantajosa (1,5,27-29). O relógio circadiano está relacionado com uma ampla gama de sistemas fisiológicos e comportamentais, incluindo metabolismo energético, motilidade do trato gastrointestinal, ciclos de sono-vigília, atividade gênica, atividade cardiovascular, secreção endócrina, função renal, temperatura corporal, apetite, cognição, atividade locomotora, habilidade motora, aptidão aeróbica e performance esportiva (1,25,30,32).

Em humanos o relógio biológico é composto por osciladores periféricos que existem em todo o cérebro e corpo, cujos ritmos são sincronizados diariamente por uma espécie de relógio central, o Núcleo Supraquiasmático (NSQ) (1,33). Os ritmos circadianos são

controlados por loops de feedback de transcrição e tradução. Em mamíferos o loop principal do relógio inclui genes do relógio (*Clock*, *Bmal*, *Per* e *Cry*) (34). O relógio biológico serve como marca-passo, enviando informações à diferentes partes de um organismo para auxiliar os indivíduos a se prepararem fisiologicamente às mudanças do ambiente, para escolher o melhor momento de resposta à uma dada atividade ou ação para haver uma maximização de performance com essa ordem temporal (1,35-37). O sistema temporizador é complexo e formado por aferências e regiões do SNC e das eferências para os órgãos alvos de um sistema (37). A conexão ente o NSQ e os relógios periféricos é feita através de diversas vias neurais e endócrinas, ou indiretamente através do controle de repouso/atividade, o resultado de jejum/alimentação e ciclos metabólicos, assim como através das oscilações diárias da temperatura corporal (38). O NSQ possui também uma ligação e uma ação na pineal (37).

O NSQ organiza o relógio interno com base na exposição a várias pistas de sincronização ou *zeitgebers*, nome cunhado por Jürgen Aschoff (39). Os *zeitgebers* (“doador de tempo” em alemão) são indutores de ritmos e a luz solar é o principal *zeitgeber* (40). Além da luz, diversos estímulos externos tais como temperatura, tempo de atividade, refeições e interações sociais também contribuem para organização do sistema circadiano (38,40,41). O relógio circadiano é autossustentado, mas na ausência de variação da luz, o relógio endógeno funciona livremente, gerando ciclos de aproximadamente 24h, mas não exatamente 24h. Assim, o mecanismo do relógio precisa ajustar constantemente, através da luz, para exatamente 24h (1). A luz age sincronizando o sistema circadiano ao ambiente através das informações fóticas percebidas pela retina através das células ganglionares as quais contém um pigmento denominado melanopsina. Após, as células ganglionares transmitem essa informação ao NSQ através do trato retino hipotalâmico. O NSQ por sua vez interpreta a informação sobre a luminosidade externa e envia para a glândula pineal (42-44). Em resposta ao estímulo, a glândula pineal secreta o hormônio melatonina, a luz é capaz tanto de suprimir como de sincronizar a produção de melatonina (45,47). A melatonina é produzida pela glândula pineal durante o escuro, seus níveis são baixos durante o dia e aumentam durante a noite (47). Há também a descrição de produção extra pineal da melatonina em mamíferos na pele, intestinos, pulmões, macrófagos residentes, derivados de monócitos, micróglia e linfócitos (48), mas a melatonina extra pineal não apresenta variação circadiana (47).

Existem diversos comportamentos rítmicos observáveis nos seres humanos, o mais conhecido e de mais fácil identificação é o ciclo de sono e vigília. Historicamente existe um modelo de regulação do sono-vigília usado em termos didáticos que depende da interação de dois processos separados, o circadiano e o homeostático (49). A regulação circadiana do sono,

conhecida como Processo C, é impulsionada pelos osciladores específicos do tecido que são controlados pelo NSQ e são sincronizados pelo ciclo escuro claro. Esse sistema circadiano flutua para mais e para menos independentemente da duração do tempo dormindo ou acordado (50). Já a regulação homeostática do sono, conhecida como Processo S, é impulsionada pelo tempo que um indivíduo esteve acordado e o acúmulo de adenosina ao longo desse período (49,51). Especificamente, a pressão do sono aumenta (Processo S) quanto mais tempo uma pessoa estiver acordada e diminui quanto mais tempo ela estiver dormindo (49). A transição do sono para a vigília acontece com base na ativação e inibição de certas regiões cerebrais e neurotransmissores pelo Processo C e S (52). Embora durante muitos anos os dois processos tenham sido estudados à parte, atualmente a hipótese de que eles são parte do mesmo sistema atuando de forma complementar e com conexões fisiológicas é bem aceita (53). Um exemplo de elo de comunicação entre esses dois processos é evidenciado por abordagens farmacológicas e genéticas que demonstram que a adenosina age sobre o relógio circadiano para regular os genes do relógio *Per1* e *Per2* (54).

Dentre esses fatores está a produção de adenosina bem como a regulação de outros neurotransmissores. Por exemplo, a ativação do núcleo pré-óptico ventrolateral promove o sono inibindo a excitação, através da ativação do núcleo túbero-mamilar histaminérgico, neurônios histaminérgicos, sinais serotoninérgicos, dopaminérgicos e noradrenalina nas regiões do tronco cerebral de excitação (52). A vigília é promovida por neurônios dentro do cérebro basal, tronco superior, e hipotálamo posterior que produzem neurotransmissores específicos (55). Nesse sentido, a Serotonina, GABA, norepinefrina e melatonina são neurotransmissores e hormônios importantes que regulam o ciclo de sono-vigília, com serotonina e norepinefrina geralmente atingindo o pico durante o ciclo de vigília, e melatonina atingindo o pico à noite (56). Observa-se assim, que o ciclo de sono/vigília é complexo e a sua regulação envolve muitos genes que interagem com fatores ambientais (57-60).

Por fim, é importante também ressaltar a importante conexão do sistema temporizador com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). O HPA é influenciado pelo sistema circadiano e a ritmicidade diária dos níveis plasmáticos do cortisol atua como um forte modulador de diferentes processos fisiológicos e psicológicos. Os efeitos fisiológicos do cortisol ocorrem quando o sinal central que controla o ritmo de liberação do cortisol e os ritmos periféricos nos tecidos que expressam os receptores do cortisol estão alinhados (61). Os ritmos de 24 horas do cortisol e da melatonina estão relacionados temporalmente (62), durante a noite enquanto o nível da melatonina está alto o nível de cortisol está baixo, inversamente durante o dia o nível

de cortisol está alto e de melatonina baixo (63). Condições que perturbem o HPA também tem o potencial de modificar outros ritmos biológicos como os padrões de sono (62).

Alterações na exposição regular à luz e, alterações em outros *zeitgebers*, ou uma atividade durante um período não ótimo do ciclo circadiano (como no caso de turno-trabalho, atividade noturna ou *jetlag*) podem levar à uma dessincronização interna entre os vários ritmos. Essa dessincronização sustentada pode ter efeitos no eixo HPA, por exemplo, trazendo repercussões na saúde e no bem-estar. A disrupção do sistema circadiano compromete a função em diversos sistemas fisiológicos, e pode ter várias consequências como síndrome metabólica, obesidade, insônia, aumento do risco de câncer, bem como outros transtornos fisiológicos e mentais incluindo redução em qualidade de vida e depressão (6,8,64-67).

Manifestações comportamentais do ritmo circadiano – o cronotipo:

Os ritmos biológicos são determinados endogenamente e as variações ambientais sincronizam os ritmos biológicos. Os ritmos biológicos são ajustados de acordo com as variações nos *zeitgebers* e características individuais denominadas cronotipo (68). Cronotipo refere-se às características de alinhamento fisiológico e comportamental de um indivíduo no que diz respeito ao momento de menor sono e melhor performance em atividades, o que permite que ele esteja "no seu melhor" (69,70). Os indivíduos são categorizados em três tipos de acordo com sua posição ao longo de um contínuo entre "matutividade" e "vespertividade": tipo matutino, tipo intermediário e tipo vespertino. Indivíduos do tipo matutino tendem a ter um horário de sono mais cedo e sentem-se melhor realizando suas atividades pela manhã, enquanto indivíduos do tipo vespertino em geral dormem mais tarde e funcionam melhor no final da tarde ou à noite (71-72). O ponto médio de sono entre o horário de dormir e o de acordar é uma medida que caracteriza os cronotipos. Os vespertinos se caracterizam por ter um ponto médio de sono mais tardio e os matutinos mais adiantado (73). A duração e o tempo do sono são muitas vezes diferentes durante dias de trabalho/escola e dias livres, e dependem do acúmulo do débito de sono ("*sleep debt*") durante a semana, bem como das interações sociais (74). A diferença entre os pontos médios de sono entre dias de trabalho/escola e dias livres foi denominado por Till Roenneberg como *jetlag* social (75). O *jetlag* social quantifica a discrepância cônica entre o relógio biológico do indivíduo e o relógio social, portanto é uma medida de desalinhamento circadiano (76).

Existe também um marcador biológico fidedigno para o cronotipo que é o início da secreção de melatonina quando medida em condições de luz fraca, a "dim light melatonin onset" (DLMO). Acredita-se que o DLMO seja uma representação fisiológica do tempo do

relógio circadiano central (NSQ), já que a secreção da melatonina da glândula pineal é controlada pelo NSQ. Em média, os níveis de melatonina começam a aumentar de 2 a 3 h antes do início habitual do sono noturno, e a melatonina deve ser medida em luz fraca, pois caso contrário sua secreção é suprimida pela luz. O DLMO pode ser obtido não invasivamente a partir de amostras de saliva de meia em meia hora ou de hora em hora, coletadas nas 6h ou mais antes do início habitual do sono. No entanto, nem sempre é possível medir o DLMO, pois o procedimento requer apoio de uma equipe, esforço considerável do participante e o a medida da melatonina é relativamente cara (77).

1.2.2 Ritmos circadianos na adolescência:

Fatores como a pressão social dos pares; a diminuição do envolvimento dos pais nas rotinas de dormir; a busca por independência; o aumento de demandas escolares; horário da escola e atividades extracurriculares podem contribuir para mudanças no horário e na duração do sono dos adolescentes (78-81). No entanto, evidências atuais demonstram que os fatores sociais não explicam completamente a mudança do adolescente para o cronotipo vespertino e na verdade algumas das mudanças sociais podem resultar das mudanças fisiológicas (82). A mudança no ritmo circadiano na adolescência é generalizada e transcultural sendo que um atraso no tempo de sono durante a segunda década de vida tem sido observado em mais de 20 países em seis continentes, em culturas que vão do pré-industrial ao moderno (73,83). Esse fenômeno também não se restringe aos tempos modernos com estudos indicando que adolescentes apresentavam hábito de dormir mais tarde do que crianças ou adultos antes do advento de computadores, internet e celulares (73,83). Portanto, as mudanças no ritmo circadiano dos adolescentes são consequências de alterações biológicas.

Existem evidências mostrando um desenvolvimento contínuo do cérebro durante a adolescência (84-87). Transformações proeminentes são vistas no córtex pré-frontal, regiões cerebrais límbicas e hipocampo de adolescentes em diversas espécies (87). Estudos mostram que existe um crescimento e uma mudança significativa em múltiplas regiões do córtex pré-frontal ao longo da adolescência, especialmente no que diz respeito aos processos de mielinização e poda sináptica (ambos para aumentar a eficiência do processamento de informações). Além disso, existe um aumento acentuado no grau em que os dois hemisférios cerebrais podem processar informações de forma independente (87). Existe também uma redução em substância cinzenta e um aumento em substância branca (84, 87). No cérebro, a substância cinzenta amadurece de trás para frente. Sendo assim, a densidade máxima da substância cinzenta é alcançada primeiro no córtex sensorio motor primário e por último em áreas de associação

superior, como o córtex pré-frontal dorsolateral, o giro parietal inferior e o giro temporal superior. Isso significa que, áreas cerebrais como o córtex pré-frontal — que é responsável por funções cognitivas mais complexas, como controle comportamental, planejamento e avaliação do risco de decisões — amadurecem mais tarde do que as áreas corticais associadas a tarefas sensoriais e motoras (84). O aumento em substância branca e mielinização se dá de baixo para cima e de posterior para anterior no cérebro (84). Acredita-se que essas mudanças levam à melhorias em vários aspectos das funções executivas, planejamento, memória de trabalho, metacognição, raciocínio abstrato, autoavaliação, autorregulação, regulação de risco, sistema de recompensa, empatia, desenvolvimento de teoria da mente e organização do afeto e cognição (84, 86-87).

Essas mudanças de um desenvolvimento contínuo do cérebro na adolescência também incluem as alterações no sistema circadiano ao longo da puberdade (82). No geral, o horário de sono-vigília e de outros ritmos biológicos ocorrem mais cedo do que em adultos durante a infância e são mais tardios durante a adolescência (71,88). Uma hipótese para as mudanças que acontecem na puberdade é a interação do sistema circadiano com os hormônios da puberdade. Há evidências de que o desenvolvimento de ciclos de sono-vigília durante a adolescência e secreção hormonal reprodutiva estão relacionadas bidirecionalmente (82). O relógio biológico atua como regulador temporal para a liberação de hormônios gonadais e ovulação, por sua vez estes eventos reprodutivos acabam por influenciar parâmetros circadianos, como a sensibilidade fótica, os níveis de atividade e tempo. Sendo assim, o desenvolvimento de um sistema na adolescência provavelmente influenciará o outro até certo ponto (82). Na adolescência os ciclos de sono-vigília começam a ter um atraso de fase com um padrão de sono que se caracteriza por ser mais irregular e com horário de dormir mais tardio (73,89,90). Esse atraso é dependente da presença de hormônios gonadais e coincide com a maturidade sexual (82,91). Um estudo do nosso grupo de pesquisa corrobora essa relação entre os sistemas reprodutivos e parâmetros circadianos, ao demonstrar que mudanças no fotoperíodo afetam o desenvolvimento puberal de fêmeas de ratos Wistar (92). Além disso, padrões diferentes de luz influenciaram o ciclo de estrógeno nos ratos, sendo que ratos sob luz espectral fixa tiveram o ciclo de estrógeno completo mais cedo do que aqueles expostos à luz espectral variável. Os ratos que estavam sob um regime fixo de luz tiveram a maturidade sexual mais cedo do que aqueles sob um regime dinâmico de luz (92).

Nos adolescentes o período de sono por vezes é mais curto e o horário de acordar é mais atrasado se não acordados por algum motivo externo, como por exemplo o horário escolar ou de atividades (81). Dois dos fatores externos mais associados ao encurtamento da duração de

sono que acontece durante a adolescência (93, 94) são o horário da escola (78) e o uso de eletrônicos (95). O uso de eletrônicos e mídias sociais podem afetar o sono devido ao possível aumento da excitação, exposição do adolescente à maior quantidade de luz noturna e atraso no horário de ir para a cama (96-99). Um estudo do nosso grupo de pesquisa mostrou que maior uso de celular à noite está associado a pior qualidade de sono em adolescentes tanto em dias de semana quanto nos finais de semana (100). Com relação ao horário da escola, nosso laboratório também mostrou através de um estudo que o horário da escola é um fator importante na quantidade de sono dos adolescentes. Esse estudo evidenciou que a duração de sono, o ponto médio de sono durante os dias de semana e o ponto médio de sono durante os finais de semana eram maiores em estudantes do período da tarde quando comparados com estudantes do turno da manhã. Esse mesmo estudo também mostrou que os estudantes do turno da manhã eram mais velhos, tinham maiores diferenças entre o horário de dormir e acordar, maiores déficits de sono e maior *jetlag* social. Esse estudo nos leva a concluir que adolescentes que estudam à tarde dormem e acordam mais tarde do que aqueles que estudam pela manhã durante os dias de semana e que as aulas pela manhã levam à um déficit de sono durante a semana. Esse déficit de sono provavelmente é compensado no final de semana com horários de dormir e acordar que ficam mais tardios (78). Segundo um outro estudo do nosso laboratório, além dos efeitos na quantidade de sono, o horário da escola também tem efeitos na secreção de melatonina, sendo observado que os estudantes do turno da manhã possuíam níveis de melatonina menores, durante a manhã, do que os estudantes do turno da tarde (101).

O atraso de fase por fatores externos também pode influenciar as mudanças nos processos de sono, em adolescentes a pressão de sono aumenta mais lentamente após a puberdade o que os leva a atrasarem o seu horário de dormir (102-104). Além disso, durante a adolescência as horas dormidas muitas vezes não são suficientes para reduzir a adenosina acumulada no período de vigília. Sendo assim, existem níveis residuais de adenosina ao acordar fazendo com que o adolescente se sinta cansado e sonolento. Essa sonolência é agravada à medida que os níveis de adenosina começam a aumentar durante o dia (105) o que pode resultar em adolescentes com menores níveis de alerta e maior sonolência no período da tarde (106,107).

Outro fator que contribui para o atraso de fase (95) é a mudança no cronotipo que ocorre durante a puberdade levando adolescentes a terem uma tendência à vespertinidade (73,108). Essa mudança no cronotipo foi relacionado à idade e puberdade sendo que adolescentes mais velhos e em fases mais avançadas da puberdade apresentam maior vespertinidade (73,82). Essa alteração do cronotipo varia entre os sexos, meninas apresentam o atraso no tempo de sono um ano antes do que os meninos, o que coincide com o fato da puberdade acontecer um ano antes

em meninas. Da mesma forma, as meninas apresentam um atraso máximo de fase ao redor dos 19 anos, e os meninos ao redor dos 21 anos. Além da diferença entre o sexo masculino e o sexo feminino no tempo da transição para o cronotipo vespertino, há também uma diferença sexual na magnitude do atraso, com os meninos apresentando mudanças mais extremas no cronotipo ao longo do período da adolescência (73). Um outro mecanismo ligado ao atraso de fase na adolescência é a presença de um período circadiano endógeno maior (25 horas) do que nos adultos (24.5 horas), o que favorece à vespertinidade (108).

Outro fator que pode estar relacionado ao atraso de fase é a sensibilidade do sistema circadiano à exposição à luz, que é diferente na adolescência. Essa sensibilidade depende do estágio de desenvolvimento e da hora do dia, e os adolescentes em um estágio puberal mais precoce podem ser particularmente vulneráveis aos efeitos da luz à noite para um atraso de fase (95, 109). A exposição à luz durante a noite (23h às 24h) suprime os níveis de melatonina em adolescentes, com maior supressão ocorrendo em adolescentes em estágio puberal precoce ou pré-puberal (9 a 14 anos) do que em adolescentes em estágio puberal tardio ou pós-puberal (11 a 15 anos) (109). Embora a exposição à luz no início da manhã (entre 3h e 4h) também reduza a melatonina, não foram encontradas diferenças entre adolescentes precoces e tardios (109). Ademais, o acúmulo de pressão de sono é mais lento em adolescentes, com isso, eles ficam acordados até mais tarde o que também aumenta a chance de serem expostos à maior quantidade de luz durante a noite, um momento no qual o sistema circadiano é particularmente sensível à luz, contribuindo ainda mais para o atraso de fase de sono (110,111).

Embora a quantidade de sono necessária por noite seja variável, a maioria dos adolescentes dorme menos do que as 8 a 10 horas sugeridas por noite (112,113). Nos finais de semana, os adolescentes tendem a dormir mais tarde voltando ao seu ciclo natural de sono-vigília e possivelmente para se recuperar da perda acumulada do sono durante a semana escolar (114). As transições do dia da semana para o final de semana compõem o atraso de fase no relógio endógeno (115,116) que é frequentemente referido como "*jetlag* social" (75,117). Existe uma diferença média de 1-2h de sono entre dias da semana e finais de semana em adolescentes, sendo que adolescentes mais velhos possuem uma diferença maior do que adolescentes mais jovens (118,119).

Os atrasos de fase observados no comportamento estão associados a atrasos observados no ritmo da temperatura (120) e de hormônios como a melatonina (81,120) O aumento mais tardio da melatonina possivelmente contribui para dificuldades em iniciar o sono levando à um atraso de sono. Mesmo que os comportamentos relacionados ao sono sejam associados ao atraso de fase observado nos hormônios, um estudo demonstrou que mesmo dormindo e acordando

em horários similares, a melatonina salivar na puberdade é mais tardia em adolescentes com maior desenvolvimento puberal do que em seus pares com um desenvolvimento anterior (81). O ritmo de cortisol tem seu pico entre o horário final de sono e o acordar, sendo maior na adolescência em comparação com a infância e a fase adulta (Figura 1) (120). Nesse sentido, um estudo em jovens entre 9-15 anos mostrou que quanto mais velhos maiores eram os níveis de cortisol pela manhã e menor era o padrão circadiano do cortisol, além disso, as meninas apresentaram níveis de cortisol maiores, ritmos circadianos mais fortes e maior influência da idade nos níveis de cortisol (121). Essa diferença relacionada ao sexo possivelmente está associada ao desenvolvimento puberal.

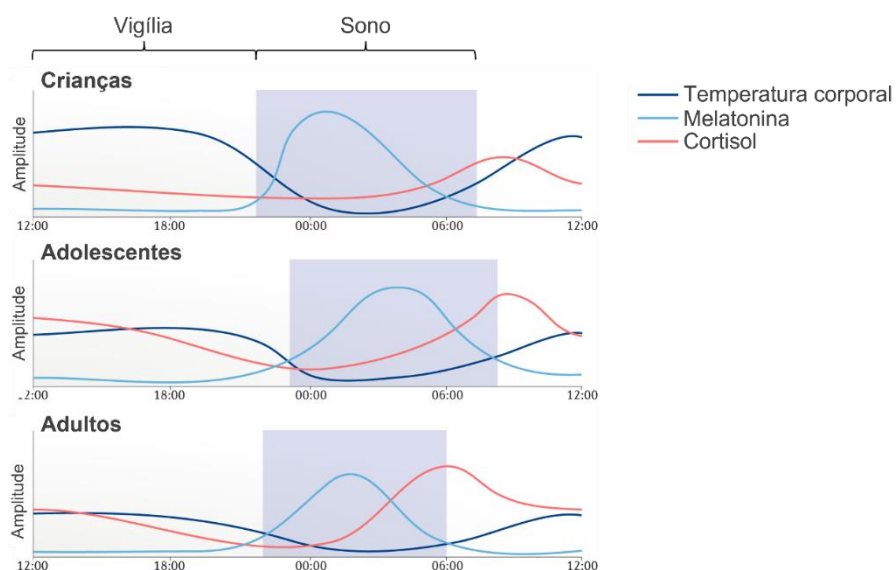


Figura 1. Figura esquemática dos ritmos circadianos em crianças, adolescente e adultos. Adaptado de Logan, R.W e McClung, C.A. (2019).

Juntamente com as alterações do ciclo sono-vigília encontradas em adolescentes outras rotinas tornam-se alteradas durante a adolescência como no horário da alimentação e na prática de exercícios. Essas mudanças podem gerar alterações no sistema circadiano endógeno, como no metabolismo da glicose e na função cardiovascular (122-125). Apesar de ainda não existir um consenso de qual seria o melhor horário ao longo do dia, exercícios se mostraram capazes de realizar um avanço de fase, em adolescentes, quando praticados durante o dia e um atraso de fase quando praticados à noite (126). Observa-se assim, que a ritmicidade das atividades como a regularidade das refeições, os momentos de jogo, o passeio, as horas de dormir e de acordar ajudam o adolescente a adquirir os ritmos vigília/sono estáveis (127).

1.3 O sistema circadiano nos transtornos de humor

As causas dos transtornos do humor são multifatoriais e envolvem fatores genéticos, individuais e ambientais. Embora umnexo causal entre a ruptura do ritmo endógeno e a depressão não tenha sido firmemente estabelecido, evidências tanto em humanos como em modelos animais apoiam a hipótese do envolvimento do ritmo circadiano na depressão (5,128). Os transtornos de humor têm sido relacionados à desregulação da função circadiana, com muitos estudos descrevendo ritmos circadianos anormais nos padrões hormonais, de temperatura corporal, sono e comportamentais de pacientes com depressão (4,5,129,130). Entre os fatores mais estudados nessa relação estão o cronotipo e os distúrbios de sono (13).

As linhas de evidência da relação entre depressão e ritmos circadianos são muitas. Algumas conexões importantes e estabelecidas incluem: alterações nos ritmos diários fisiológicos e comportamentais na depressão, a existência do transtorno afetivo sazonal, as conexões entre genes do sistema circadiano e depressão, a relação entre distúrbios do sono e depressão, e os padrões diários da depressão. Quanto aos efeitos dos tratamentos para a depressão, as evidências incluem o efeito antidepressivo da privação do sono, o efeito antidepressivo da exposição à luz brilhante, os efeitos de antidepressivos no sono e ritmos diários e no sistema circadiano. Algumas dessas relações estão representadas esquematicamente na figura 2.

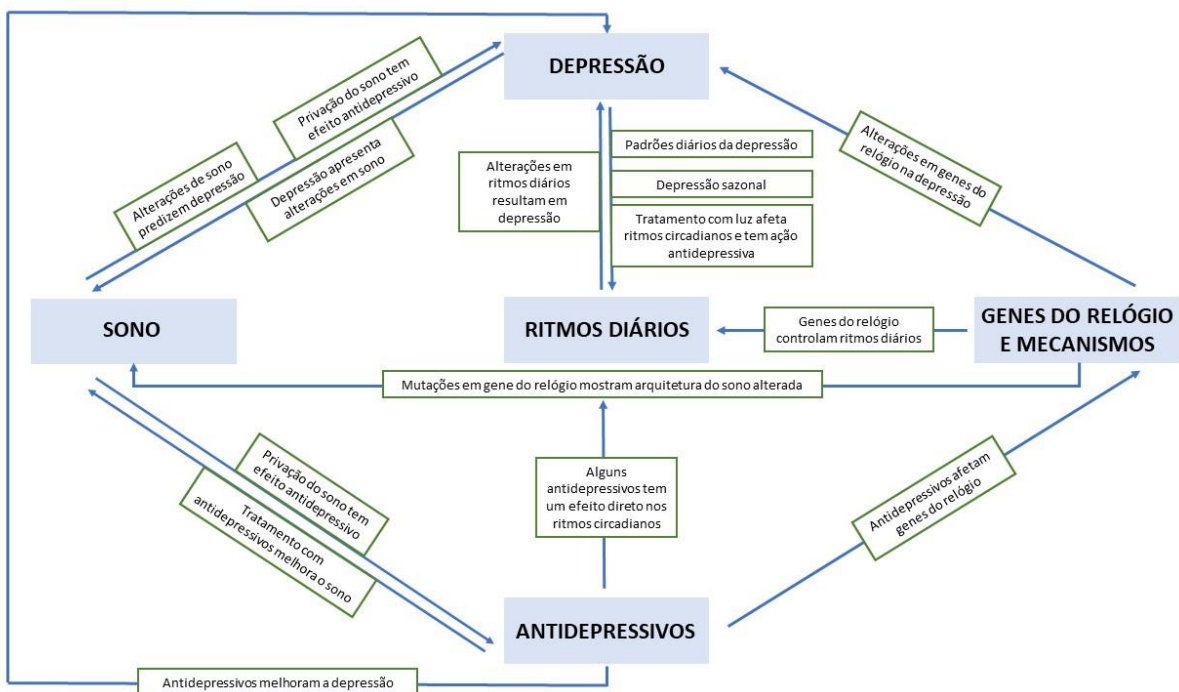


Figura 2. Descrição esquemática de algumas das interações entre a depressão e os ritmos circadianos, bem como o envolvimento de medicamentos antidepressivos, sono e genes do sistema circadiano. Setas indicaram os achados que sustentam a relação entre qualquer um desses componentes principais e a direção da relação (unidirecional ou bidirecional). Adaptado de Kronfeld-Schor N, Einat H. (2012).

Mudanças na fisiologia e no comportamento dos ritmos em pacientes com depressão:

Estudos clínicos demonstram que a gravidade da depressão está correlacionada com o grau de desregulação dos ritmos circadianos (131) sendo que perfis circadianos atrasados apresentam sintomatologia depressiva mais grave quando comparado com ritmos circadianos não atrasados (132). Evidências também apontam que, comparado com controles, pacientes deprimidos apresentaram níveis menores de atividade enquanto acordados com normalização após uso de antidepressivo (133). Também apresentam maiores níveis de atividade motora enquanto dormem (134) e uma estrutura mais complexa e menos estruturada nos padrões de atividade (135,136).

Estudos realizados nos ritmos de 24h de hormônios, neurotransmissores e temperatura corporal, em pacientes com depressão, identificaram uma série de diferenças em comparação com controles saudáveis (137,138). Pacientes deprimidos apresentam maior temperatura corporal média comparado com controles (139-141). Além disso, quando comparado com indivíduos saudáveis os pacientes deprimidos apresentaram menor amplitude da temperatura, do TSH, do cortisol, da melatonina e da norepinefrina (142-145). Um estudo do nosso laboratório também evidenciou que valores baixos de cortisol pela manhã estavam relacionados à depressão (146). Por outro lado, também foi observado que participantes com depressão tinham uma menor amplitude no ritmo circadiano de atividade, exposição à luz e uma amplitude maior no ritmo de temperatura. Além disso, pacientes deprimidos apresentaram menor temperatura quando comparados com controles com níveis de atividade semelhantes (147). Já em pacientes recuperados da depressão a temperatura média seguiu maior do que em controles, mas o ritmo se normalizou (142). Também tem sido proposto como hipótese para a depressão um avanço de fase (4), nesse sentido, existindo evidências de avanço de fase do cortisol, da norepinefrina, da temperatura, da melatonina e do TSH nos pacientes deprimidos (138,142,148-151). Ademais, os pacientes deprimidos costumam apresentar uma dessincronização na secreção de cortisol e melatonina (151,152). Nesse sentido, evidências sugerem que maior carga de secreção de melatonina durante o dia está relacionada a maior quantidade de sintomas depressivos (151).

Alterações às respostas do ritmo circadiano as pistas ambientais ou *Zeitgebers* também foram encontradas na depressão. *Zeitgebers* relacionados a atividades diárias e socialização apresentaram menor capacidade para modificar os ritmos de cortisol em pacientes deprimidos. Em controles, a secreção de cortisol reduziu conforme a quantidade de atividades realizadas ao longo do dia, porém essa variação não foi vista em pacientes com depressão. Além disso, a

prática regular de atividades e a prática de atividades com outras pessoas fez com que o cortisol tivesse uma redução maior ao longo do dia em controles, mas em deprimidos a regularidade nas atividades não impactou no cortisol. Isso mostra que as atividades regulares e o contato social têm capacidade de encarrilhar o ritmo do cortisol em sujeitos sem depressão, mas não nos deprimidos (153). Ademais, as atividades agendadas e planejadas se mostraram importantes para a melhora da depressão (154), já a realização de atividades em um momento não ótimo do ritmo circadiano demonstrou relação com a depressão. Uma metanálise de 11 estudos concluiu que os trabalhadores do turno da noite têm 40% mais chances de desenvolverem depressão em relação aos trabalhadores diurnos (155). Além disso, vários estudos sugerem que as mudanças de humor, especialmente o humor disfórico, são um aspecto importante do *jetlag* (156).

Também existem estudos mostrando que os ritmos sociais estão alterados e menos regulados em pacientes com transtornos afetivos (157-159) e um aumento na regularidade dos ritmos sociais foi associada com sono de melhor qualidade e sintomas depressivos menos graves (160,161). Esses achados sugerem que interrupções nos *Zeitgeibers* sociais podem ter um papel importante no desenvolvimento e/ou progressão da depressão. A teoria do desenvolvimento de transtornos de humor relacionadas a um *Zeitgeber* social hipotetiza que as rotinas diárias, quando estão em conflito com o ritmo circadiano do indivíduo, induzem uma interrupção do ciclo de sono/vigília e outros ritmos biológicos levando a depressão em indivíduos vulneráveis (162,163).

Variação sazonal (ritmos infradianos) e depressão:

A depressão sazonal é um exemplo clássico de depressão relacionada ao sistema circadiano. Os pacientes sentem-se recorrentemente mais deprimidos no período do outono ou inverno e com sintomas remitindo na primavera ou verão (164,165). Existe uma relação entre a depressão sazonal e o fotoperíodo (5). A maior distância do equador e conseqüentemente uma menor duração da luz do dia no inverno estão associadas a maior frequência de depressão sazonal (166,167). As taxas de suicídio também possuem variação diurna e de acordo com a estação, sendo mais altas quanto maior a quantidade de luz solar (168-170). Um estudo do nosso grupo de pesquisa evidenciou essa importante relação da luz com sintomas depressivos encontrando que em trabalhadores com menor exposição à luz natural os níveis de cortisol eram maiores e níveis de melatonina à noite eram menores. Esse estudo também apontou que esses níveis de cortisol e melatonina estavam ligados a mais sintomas depressivos e pior qualidade de sono (171).

Genes do relógio e depressão:

A sincronização circadiana para expressão de genes de relógio é controlada pelo ritmo de claro-escuro dentro das 24h. A sincronização do sistema circadiano modula o ciclo de *feedback* transcricional-translacional dos genes principais do relógio (*CLOCK* genes), como BMAL1, CLOCK, PER, CRY, REV-ERB e ROR, que envolvem funções físicas, mentais e comportamentais em mamíferos (172). A dessincronização (perda do ritmo circadiano) da expressão dos genes do relógio é também um fator importante relacionado a fisiopatologia do transtorno depressivo (4,173,174).

Alguns polimorfismos dos genes do relógio já foram encontrados expressados de maneira diferente na depressão (175-181). Estudos apontam que o fator de transcrição ativação 4 (ATF4), ou CREB2, já foi relacionado a fisiopatologia da depressão e ele é um fator de transcrição que desempenha um papel crítico no ritmo circadiano, vinculando-se ao gene (182). Evidências também mostram que três genes de relógio circadianos (o *Arntl*, *Npas2* e *Per2*) contribuem para a depressão sazonal (183). Além disso, polimorfismos de nucleotídeos únicos de diversos genes do sistema circadiano (*TIMELESS*, *ARNTL*, *RORA*, fator nuclear, interleucina 3 regulado, *CSNK1E*, *CRY2*, *ARNTL*, *ARNTL2*, *RORA*, *NPAS2*, *TIPIN* e *PER1*) foram identificados em pacientes deprimidos (184).

Sono, cronotipo e depressão:

Entre os distúrbios circadianos associados à depressão, os distúrbios do sono são os mais conhecidos. Irregularidades no padrão de sono e transtornos do sono possuem um link bidirecional aparecendo tanto como sintomas na depressão como fatores de risco para esse transtorno (185-187). Queixas subjetivas de sono são comuns em pacientes com transtorno de humor. Cerca de 90% dos pacientes deprimidos referem dificuldade para dormir, permanecer dormindo e despertares mais cedo (188,189). A hipersonia é relatada por 6% a 29 % dos pacientes deprimidos (189). Um estudo do nosso laboratório corroborou esses achados ao evidenciar que os sintomas depressivos eram mais prevalentes em trabalhadores que tinham pouca qualidade de sono (146). Outros estudos também mostram que existe uma relação entre insônia ou hipersonia e aumento na chance de desenvolver depressão (190-192). Além disso, os estudos mostram que o tratamento para insônia (193,194) e apneia obstrutiva (195) ajudam na melhora da depressão. Medidas objetivas de parâmetros do sono também estão alteradas na depressão (187,196-198). Na depressão a latência de sono (tempo entre dormir e entrar em sono REM) é reduzida e o sono REM tem maior duração e proporção no tempo total de sono

(188,199,200). A manutenção de anormalidades de sono tipo REM já foram também associadas com maior recorrência da depressão (201).

O cronotipo também se associa a depressão e existe uma relação entre o cronotipo vespertino e uma maior chance de depressão (146,202,203). Além disso, a gravidade dos sintomas depressivos também se mostrou maior em vespertinos (204) com uma associação à ideação suicida, maiores níveis de ansiedade, maior impacto no trabalho e outras atividades do que nos pacientes com cronotipo matutino (205). Um maior *jetlag* social também foi relacionado à sintomas depressivos, mostrando que um desalinhamento entre os ritmos circadianos e o tempo social pode ser um fator de risco para desenvolver depressão (203).

Tratamentos que afetam os ritmos circadianos e a depressão:

A evidência de que cronodisrupção está ligada à depressão abriu um leque de novas abordagens e tratamentos crono terapêuticos que tem se mostrado efetivos para melhora de sintomas depressivos. Intervenções específicas voltadas à atividade diurna (206,207) e/ou ritmos de sono e circadianos como privação de sono, fototerapia e terapia de ritmo social têm se mostrado efetivas para melhorar o humor em pessoas com síndromes depressivas (4,208,209). Também existem estudos demonstrando que a atividade física influencia os ritmos biológicos e que a prática pela manhã melhora o humor deprimido (209,210). Ademais, a melhora dos sintomas depressivos também já foi visto com o uso da Melatonina. Recentemente nosso grupo de pesquisa publicou uma revisão reunindo diversos estudos que mostram esse efeito da melatonina na depressão (128).

Por sua vez os antidepressivos também têm mostrado efeitos nos ritmos circadianos (4) o que inclui alterações no ritmo de sono, temperatura corporal, melatonina e secreção de cortisol (5). A Agomelatina, um agonista dos receptores de melatonina MT1 e MT2 e um antagonista do 5-HT-2C, foi o primeiro antidepressivo a ser desenvolvido levando em consideração a hipótese de ritmos circadianos envolvidos na depressão. Além disso, a administração de antidepressivos (Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina, Inibidor Seletivo da Recaptação da Noradrenalina e Agomelatina) parece resultar em um avanço de fase dos ritmos circadianos (211,212). Também existem estudos mostrando que o tratamento antidepressivo bem-sucedido com várias drogas normaliza os níveis de melatonina plasmática (213). Nosso laboratório também mostrou, em estudos anteriores, que mudanças nos níveis do metabólito de melatonina, 6-sulfatoximelatonina, prevê resposta à Nortriptilina (214) e Fluoxetina (215).

Também foi visto que o antidepressivo poderia ser um fator de piora dos ritmos circadianos como é o caso da Imipramina, mas esse tema é ainda controverso. Enquanto alguns

autores (216) não observaram efeitos significativos da Imipramina na atividade e fase de temperatura em hamsters, outros (217) sugerem que a Imipramina poderia retardar ou dissociar ritmos de atividade circadiana na mesma espécie. Um estudo do nosso laboratório em ratos sugere que sob alterações no ritmo circadiano, a Imipramina prejudica a robustez do ritmo e pode facilitar a manutenção de ritmos perturbados (218).

Estabilizadores de humor como o Ácido Valpróico, o Lítio e a Quetiapina também parecem ter uma relação com o sistema circadiano. O Ácido Valpróico, usado para o tratamento de transtorno de humor bipolar também afeta os ritmos circadianos (219,220) e tem um efeito no *loop de feedback* de transcrição de ritmo circadiano que pode estar ligado a efeitos colaterais negativos em humanos como por exemplo ganho de peso, hiperlipidemia e hiperinsulinemia (221). Trabalhos anteriores também demonstraram que o Lítio afeta a expressão de genes do relógio e que os respondentes de lítio podem ser distinguidos dos não respondentes por diferenças relacionadas aos ritmos circadianos (222-224), o Lítio parece ter uma ação ressinchronizadora no sistema circadiano (225). Estudos genéticos também têm contribuído para a investigação de novos mecanismos subjacentes ao efeito antidepressivo da Quetiapina relacionado ao sistema circadiano. A expressão de genes associados a ritmos circadianos implicados no transtorno bipolar parece ser regulada por quetiapina no cérebro (226) e é possível que a quetiapina afete positivamente no transtorno de humor bipolar através da regulação do sistema circadiano (227,228).

1.4 O sistema circadiano e depressão no adolescente

Estudos de imagem cerebral realizados nas últimas duas décadas revelaram que a adolescência é um período de desenvolvimento cerebral contínuo (229), este período crítico para o neurodesenvolvimento é também tipicamente associado com o surgimento de muitas condições neuropsiquiátricas (230). O transtorno depressivo apresenta uma alta prevalência entre os adolescentes, a prevalência mundial de depressão entre 13 e 18 anos é de 5.6% (231) e a média de idade para o início dos transtornos de humor é 13 anos (232). Esses transtornos estão associados a alta morbimortalidade e diversos prejuízos ao indivíduo (233).

Há provavelmente pelo menos dois mecanismos que ligam vulnerabilidades circadianas (por exemplo, baixa ritmicidade e cronotipo noturno) e depressão na adolescência. Em primeiro lugar, as vulnerabilidades circadianas podem interagir com mudanças circadianas normais durante a adolescência (por exemplo, atraso da fase de sono-vigília) o que introduz maior instabilidade no sistema circadiano. Em segundo lugar, as vulnerabilidades circadianas podem

ser ampliadas por fatores ambientais (por exemplo, mudança de horários escolares ou sociais e exposição à luz noturna), aumentando o desalinhamento do tempo interno e externo (234).

Em comparação a adultos, existem poucas evidências apontando que os ritmos circadianos e a depressão estão interligados e a maioria das evidências são relacionadas ao ciclo sono-vigília. Também existem evidências relacionadas a mudanças na fisiologia e no comportamento dos ritmos circadianos, variação sazonal da depressão, alterações genéticas relacionadas, padrões diários de humor na depressão e evidência de tratamentos que afetam os ritmos circadianos e a depressão.

Mudanças na fisiologia e no comportamento dos ritmos circadianos em adolescentes com depressão:

Alguns autores observaram, durante um ano, que os transtornos do ritmo circadiano eram preditores de gravidade dos sintomas psiquiátricos e transtornos psicossociais em adolescentes (235). Em comparação ao grupo controle, também foi constatada menor exposição à luz e níveis de atividade mais baixos em crianças e adolescentes deprimidos. A falta de exposição à luz pode atrasar ritmos circadianos e promover um cronotipo noturno (174), o qual está relacionado à maiores chances de depressão em adolescentes (235).

Existe também uma associação ente cortisol elevado e depressão em adolescentes (236,237), estudos mostraram que os níveis de cortisol no horário de dormir eram maiores em adolescentes com depressão comparado com controle ou pacientes em remissão do episódio depressivo (237,238). Além disso, níveis mais elevados de cortisol à noite foram associados à distímia (239), depressão persistente (240), uma maior vulnerabilidade para recorrência de depressão e tentativas de suicídio (241).

Com relação ao ritmo da melatonina não houve diferença no tempo de início da melatonina em indivíduos entre 12-30 anos com uma “síndrome depressiva ou ansiosa atenuada” ou um “transtorno depressivo ou ansioso estabelecido”. No entanto, pacientes com "transtorno depressivo ou ansioso estabelecido" tinham níveis significativamente reduzidos de secreção de melatonina, e um tempo menor entre o aumento da melatonina e o início de sono, em relação àqueles com "síndromes depressivas ou ansiosas atenuadas". Esses níveis mais baixos de secreção da melatonina estavam relacionados à menor sonolência subjetiva e pior desempenho em testes neuropsicológicos da memória verbal (242). Um outro estudo (243) em um grupo de 32 pacientes de 15-30 anos encontrou que o limiar para o início da *Dim Light Melatonin Onset* não foi atingido no início habitual do sono em oito pacientes com depressão. Esse achado destaca anormalidades significativas na relação entre sono e tempo de secreção de

melatonina na depressão. Os autores discutem que um atraso de fase e o nível de melatonina em torno do início habitual do sono podem contribuir para as dificuldades de iniciação do sono e um maior atraso na fase do sono (243).

Uma alteração no ritmo da amilase também foi vista em adolescentes com depressão. Eles apresentaram uma curva menor no período da manhã até o meio-dia, já em controles havia um período de aumento ao longo do dia (244). Outro achado interessante de um estudo em adolescentes foi que a prática de exercícios durante a manhã melhorou o sono, humor, a concentração e a atenção (245).

Variação sazonal e depressão no adolescente:

A depressão sazonal também tem sido observada em crianças e adolescentes, mas torna-se mais pronunciada após a puberdade (166). Meninas apresentaram variações sazonais nos sintomas depressivos e na prevalência de depressão com uma maior prevalência nos meses de inverno do que de verão (246,247). Além disso, uma mudança nos níveis de energia de acordo com a estação foi relatada em adolescentes com níveis mais baixos nos meses de inverno (247).

Alterações genéticas relacionadas ao ciclo sono/vigília e depressão no adolescente:

Apesar de existirem menos estudos com adolescentes, quando comparado com adultos, eles apontam para uma relação entre a depressão em adolescentes e alterações genéticas relacionadas com insônia (248) e com os genes do relógio (13).

Problemas de sono e depressão no adolescente:

Problemas de sono e queixas relacionadas foram encontrados em adolescentes com depressão (249-251) e são um dos sintomas residuais mais comuns após melhora da depressão nessa faixa etária (252,253). Pacientes deprimidos podem apresentar diferentes alterações relacionadas ao sono: dificuldade para dormir (insônia inicial), dificuldade em manter o sono ou má qualidade do sono (insônia média), acordar muito cedo (insônia terminal), episódios prolongados de sono à noite ou aumento do sono diurno (hipersonia), distúrbios do ritmo do sono-vigília (por exemplo, fase de sono atrasada) e pesadelos (254). Além disso, perturbações persistentes do sono após o tratamento da depressão foram positivamente associadas à recorrência de depressão ao longo de seis meses de seguimento (255).

Uma má qualidade do sono ou privação crônica de sono foi relacionado à depressão, hipersonia diurna, uma redução do desenvolvimento cerebral e da saúde socioemocional (256). Além disso, tanto um sono de baixa qualidade como a hipersonia diurna foram relacionados à

um risco maior de suicídio em adolescentes (257-259). Consequências negativas de uma pior qualidade de sono também foram vistas em adolescentes saudáveis estando relacionadas com afeto mais negativo e menos afeto positivo no dia seguinte (260); uma maior sonolência diurna e mais problemas internalizantes (261). Um estudo do nosso laboratório mostrou que um atraso de fase de sono (ponto médio de sono mais tarde nos dias de escola e dias livres) foi associado com maiores níveis de depressão em adolescentes. Além disso, ponto médio de sono mais tardio durante os dias de semana foi um preditor de depressão (262).

Alterações na arquitetura do sono também foram relacionadas à depressão na adolescência, sendo evidenciada uma relação entre comportamento suicida, comorbidades psiquiátricas e a macro arquitetura do sono (263). Estudos mostram que adolescentes deprimidos possuem uma latência de sono prolongada, sono fragmentado, diminuição de ondas lentas de sono e alterações no sono REM (254,263-265). Um estudo com actigrafia mostrou que adolescentes com depressão apresentaram níveis menores de atividade, amplitude circadiana reduzida, menor exposição à luz e menos tempo exposto à luz em comparação a controles (266).

Observa-se assim que a relação entre insônia e depressão já está bem estabelecida. Por um lado, a depressão aumenta o risco de insônia (267,268) e por outro a insônia é um fator de risco para depressão (267,269), ideação suicida e tentativas de suicídio em adolescentes (257). Além disso, adolescentes vítimas de suicídio costumam apresentar mais insônia quando comparados com controles (259). Um outro estudo também evidenciou que horários de sono que foram impostos pelos pais à meia noite ou mais tarde tem 24% mais chance de ter depressão e 20% mais chance de ter ideação suicida do que adolescentes que tiveram o horário imposto pelos pais às 22h ou mais cedo (270). Talvez adolescentes com sintomas de insônia passem mais tempo em um ambiente propício à pensamentos repetitivos e intrusivos devido à falta de outros estímulos visuais e auditivos com os quais se engajar. Esse aumento de tempo acordado na cama poderia servir para reforçar cognições negativas e, conseqüentemente, perpetuar a ansiedade e o mau humor. Com o tempo, esses processos poderiam evoluir para transtornos depressivos (271). Em apoio a isso, evidências recentes sugerem que um tempo maior na cama precede o desenvolvimento da depressão em crianças e na adolescência (271,272). Uma outra possível explicação para a insônia ou dormir mais tarde estarem ligados ao suicídio e depressão é a relação encontrada entre maior *jetlag* social e maior ideação suicida (258).

É possível que horários de dormir mais tarde predisponham à um maior *jetlag* social e mais alterações no humor, já que o *jetlag* social está associado a alterações do humor nos adolescentes (273). Outro fator que pode estar relacionado é o fato de que os adolescentes que

dormem mais tarde, costumam ter maior exposição à luz artificial durante à noite, o que também já foi relacionado à uma maior prevalência de transtornos de humor (274). Outra possível explicação é que existem evidências que associam uma alteração da resposta neural a sinais relacionados à recompensa em adolescentes com distúrbio do sono (275) o que poderia estar ligado à depressão na adolescência (276,277). O atraso de fase de sono gerado por essas alterações foi tanto associado com sintomas depressivos (278,279) como com graus mais severos de depressão (279,280).

Cronotipo e depressão no adolescente:

O cronotipo vespertino foi relacionado à depressão e vice-versa (262,281), existem evidências mostrando que adolescentes mais vespertinos e com sono de pouca qualidade apresentam maior risco de depressão (282), humor mais deprimido e piores notas escolares quando comparados com matutinos (283). No Sul do Brasil existe um estudo mostrando que adolescentes do sexo feminino com cronotipo vespertino e atraso de pontos médios de sono apresentaram mais sintomas depressivos (262).

Tratamentos que afetam os ritmos circadianos e depressão no adolescente:

Com relação aos tratamentos que afetam os ritmos circadianos e a depressão, existem poucos ensaios de terapia com luz em adolescentes, no entanto, existem achados preliminares encorajadores para alterações na gravidade dos sintomas depressivos e qualidade do sono em alguns estudos com terapia de luz adjunta (284-287), adolescentes que apresentavam redução de sono crônico apresentaram melhora de sintomas depressivos após intervenção com psicoeducação e aumento de sono gradual (288).

1.5 Oscilações de humor e afeto

O humor parece seguir um ciclo diário regulado por processos circadianos e homeostáticos (289,290). Variações de humor ao longo do dia têm sido encontradas em indivíduos normais. A maioria das mudanças de humor são tão graduais que não são evidentes e muitas vezes são mascaradas por flutuações aleatórias diárias (291,292). Possivelmente todos os indivíduos possuem ritmos subclínicos de humores periódicos e regulares, talvez nos transtornos afetivos a amplitude seja maior, levando a um transtorno afetivo clinicamente definido. Nesse sentido, tem sido sugerido que alguns casos de transtorno afetivo recorrente poderiam ser expressões patológicas de ritmos normais (294). As variações de ritmos de humor ao longo do dia possivelmente são produto de variações no ambiente e variações de processos

fisiológicos. O ciclo diário de alguns afetos negativos (tristeza, ansiedade, cansaço), por exemplo, podem ser preditivos de comportamento suicida ou dificuldades no trabalho/escola, por outro lado, o ciclo de afetos positivos pode predizer melhor performance. Contudo, os estudos sobre ritmos de humor em sua maioria apresentam pequeno número de participantes e são ainda mais escassos em adolescentes.

O processo para avaliar as variações de humor é trabalhoso e dispendioso. Em sua maioria são realizados através da verificação do humor diversas vezes ao dia. Outra dificuldade no estudo da variação de humor é que o participante precisa se lembrar de preencher as informações várias vezes ao dia. Essa forma de medida pode ser não acurada uma vez que está sujeita às dificuldades em preencher corretamente sobre o humor tantas vezes no dia. Essas dificuldades explicam o número pequeno de participantes em estudos para a avaliação de ritmos de humor. Mais recentemente foi desenvolvido pelo nosso laboratório um novo instrumento para avaliar ritmos percebidos de fatores afetivos, cognitivos e somáticos que frequentemente estão envolvidos na depressão, o *Mood Rhythm Instrument* (MRhI). Ele foi desenvolvido para avaliar ritmicidade percebida ao longo do dia de fatores afetivos, cognitivos e somáticos em adultos de maneira mais eficiente, podendo ser aplicado em muitos participantes já que tem um baixo custo (23). Os resultados dos estudos envolvendo o MRhI estão relatados no tópico seguinte.

Oscilações de humor e afeto em adultos saudáveis:

Alguns estudos apontam que os afetos positivos variam ao longo do dia (294-296). No entanto, com relação aos afetos negativos os estudos são controversos (294, 295, 297) (). Por exemplo, Stone e colegas mostram que em mulheres com idade média de 38 anos houve uma variação diurna em afetos positivos (felicidade, amigável, prazer, bem-estar consigo mesmo), afetos negativos (frustração, ansiedade, tristeza, irritado, sentindo-se criticado, incomodado) e impaciência, sensação de competência, cansaço (298). Adan e colegas também mostraram uma variação circadiana ao longo do dia em diversos parâmetros do humor como felicidade, calma e tensão (299). Assim como Monk e colegas que também evidenciaram que o ritmo de felicidade e bem-estar variam de forma circadiana durante o dia (296). Contudo afetos negativos como tristeza (299) e a sensação de estar chateado (300) não apresentaram variação diurna circadiana nos estudos. Por outro lado, diferente do achado de Adan, outros estudos mostraram que a tensão não variou de forma circadiana ao longo do dia (296,301).

A maioria dos afetos com variação circadiana, mostrada por Stone e colegas, apresentou variação bimodal sendo meio-dia o ponto maior de inflexão. O meio-dia estava relacionado a

uma queda nos afetos negativos e um aumento nos afetos positivos de maneira geral. Dois dos afetos não apresentaram padrão bimodal: cansaço teve um padrão em formato de “v” e sentindo-se competente em “u” invertido. De uma maneira geral os afetos positivos aumentaram ao longo do dia e os negativos diminuíram. Nos estudos a variação de humor positivo e negativo pareceu ter relação com a variação do estado de alerta que possui o padrão de “u” invertido. Quando a quantidade de alerta está maior, o afeto positivo está maior e o afeto negativo menor (295). Outros estudos também mostraram essa relação positiva entre energia e afetos positivos (299, 300, 302). Esse padrão de variação em “u” invertido dos afetos positivos foi visto independentemente do gênero (295) ou estado de depressão (294). Além disso, o humor, o bem-estar e a felicidade parecem atingir seu menor valor próximo a menor temperatura corporal e o seu maior valor com a maior temperatura corporal a qual também possui o padrão de “u” invertido e acompanha o estado de alerta (296,303,304). Apesar da variação se dar de forma semelhante, o pico de temperatura (8.9h após acordar) foi diferente do pico de alerta (7.36h após acordar), bem-estar (7.01h após acordar), sonolência (5.56h após acordar) e cansaço (4.24h). O pico de felicidade foi semelhante ao de temperatura (8.34h após acordar) (296). Um achado interessante é o fato de o bem-estar e a felicidade também parecerem acompanhar o ritmo de melhor desempenho em testes cognitivos e o pico de maior ativação dos indivíduos que ocorreu em torno de 4h após acordar (296). Outros estudos também apontam que níveis de energia física, energia mental e afetos positivos estão maiores pela manhã (10-12h) (300,302).

Outro resultado controverso é o relacionado a cronotipo que parece ter influência sobre o padrão diurno dos afetos positivos (294, 295). Essa influência é percebida, por exemplo, com o estresse e o humor, o grau de estresse diminui ao longo do dia em matutinos e aumenta gradualmente em vespertinos (305). O contrário acontece com o humor, que em matutinos está melhor entre 9h e 14h com piora ao longo do dia e em vespertinos melhora ao longo do dia com pico ao final do dia. Alguns estudos mostram que apesar de a variação de humor acompanhar a variação de alerta, em matutinos essa variação seria menor do que nos vespertinos (306). Por outro lado, um outro estudo evidenciou que vespertinos apresentariam mais flutuação no humor do que matutinos ao longo do dia (307).

Oscilações de humor e afeto em adultos com depressão:

As variações de humor com melhoras e pioras periódicas ao longo do dia são frequentemente observadas durante um episódio de depressão (290,308-310). Estudos mostram que durante um episódio depressivo, os pacientes apresentam mais variação de humor do que quando sem sintomas depressivos, apesar de em ambas as situações a variação de humor estar

presente (311,312). No entanto, a presença de variação de humor na depressão não é um consenso com estudos mostrando que a variação de humor não é maior em pacientes deprimidos (313-315). Também foi percebido que os sintomas afetivos parecem ter uma variação que difere controles de pacientes deprimidos devido a maior amplitude nos ritmos de humor (309). Assim, as variações do ritmo de humor nos transtornos de humor podem ser comparadas a valores da pressão na hipertensão e valores de glicemia no diabetes que são considerados dentro de um espectro de variação da normalidade. Dentre os sintomas com variabilidade cíclica em pacientes deprimidos estão queixas somáticas, apetite, tristeza, ansiedade, humor disfórico, ideação suicida, anedonia, concentração, culpa, energia, hostilidade e agitação (309,316-318).

Quando foram encontradas, as variações de humor ou sintomas ocorriam ao longo de 24h (319) ou eram variações infra dianas (em períodos maiores de 24h) (309,311,320) ocorrendo em ciclos sazonais, mensais ou semanais (309). O percentual de variação diurna de humor no episódio de depressão varia de 21-75% entre os estudos (310,312,313,319,321-323). Existem pacientes que reportam piora do humor em algum período específico do dia e outros não. A piora dos sintomas pode ser reportada pela manhã, à tarde ou à noite (319,322). A maioria dos pacientes que referem variação de humor ao longo dia referem uma piora pela manhã e melhora à noite (129,324,325) enquanto uma minoria mostra o padrão oposto conhecido como "variação diurna invertida". Porém esse achado varia, por exemplo, Morris et al. observou que em pacientes com depressão a piora era notada pela manhã em 32% deles, à tarde em 19.5% e à noite em 48.6% (319). Nos critérios diagnósticos do DSM-5 para depressão o especificador "com características melancólicas" tem como um dos critérios "depressão regularmente pior pela manhã" (326) o que corrobora a existência de oscilação dos sintomas depressivos em algumas apresentações da depressão. Vale ressaltar aqui também que pacientes com depressão melancólica apresentam níveis de atividade noturna menores do que pacientes com depressão não melancólica (327). Talvez os sintomas que os pacientes possuem podem ser diferentes de acordo com a presença de piora dos sintomas pela manhã ou a noite. Um estudo identificou que os pacientes com piora pela manhã tinham uma redução do apetite maior do que os pacientes com piora à noite. O grupo com piora à noite apresentou maior tempo e eficiência de sono, com um número maior de períodos de sono REM (317). Um estudo em uma amostra de pacientes deprimidos mostrou que, os pacientes que apresentavam maior variação dos sintomas de humor ao longo do dia apresentavam menor variação em sua temperatura. O contrário aconteceu com pacientes que apresentavam baixa variação de sintomas ao longo do dia, os quais apresentaram alta variação na temperatura (328). Uma menor variação no ritmo da temperatura já foi descrita na depressão por outros autores (329-331).

Estudos também mostraram que afetos positivos e negativos possuem maior variabilidade em pacientes com depressão do que em pacientes em remissão e controles (332,333). Emoções com menor variabilidade indicam melhor bem-estar psicológico, sendo que essa relação tende a ser maior em emoções negativas do que positivas apesar de ambas estarem relacionadas a esse achado (334). Ao dividir o humor entre afetos positivos (energizado, entusiasmado, feliz, falante, forte, satisfeito, confiante e alegre) e afetos negativos (ansioso, irritado, inquieto, tenso, culpado, irritável, facilmente distraído e agitado), um estudo evidenciou que em indivíduos com depressão os afetos positivos aumentaram ao longo do dia, o que não foi visto em indivíduos saudáveis. Ambos os grupos tiveram um padrão diário em formato de “u” invertido para afetos positivos, porém a acrófase em pacientes deprimidos aconteceu mais tarde do que nos controles. Com relação aos afetos negativos os pacientes deprimidos apresentaram mais variações diurnas, em comparação aos controles, com uma curva em padrão de u invertido com um pico máximo no final da manhã. Em controles esse padrão em u invertido não apareceu e não também não houve uma diminuição significativa nos níveis de afetos negativos ao longo do dia (332).

Existem resultados conflitantes sobre a variação de humor ao longo do dia e sua relação com a gravidade da depressão. Existem estudos mostrando que a variação estaria ligada à episódios mais graves de depressão (319,334-337) e outros não (322,338). Alguns autores também sugerem que a variação diurna de humor acontece está associada a diminuição da severidade de depressão, a qual tende a desaparecer com a depressão mais severa (312). Essas divergências podem ocorrer devido as diferentes medidas e parâmetros utilizados nos diferentes estudos. Além disso, depressão com sintomas mais intensos pela manhã também foi associada a maior gravidade na depressão (319,336,339). Além disso, uma melhora da instabilidade de humor se correlacionou positivamente com uma melhora nos sintomas depressivos (340). Além da relação com a gravidade, episódios mais longos de depressão também foram relacionados com variabilidade diurna nos sintomas depressivos (317). Alguns estudos mostram que pacientes com variação diurna de humor tem uma chance maior de terem o diagnóstico de depressão melancólica (quando considerado variação diurna independentemente do período da piora ao invés de piora pela manhã como critério) (319).

Além disso, foi evidenciada correlação positiva entre a presença de variação diurna de humor e a resposta ao tratamento antidepressivo (322,341,342). Um estudo mostrou, por exemplo, que pacientes com variações diurnas de humor tinham uma maior chance de resposta a Maprotilina do que Clomipramina (341). Outro estudo mostrou que pacientes deprimidos em uso de antidepressivos mostraram o mesmo padrão de variação de humor que pacientes

deprimidos sem uso de antidepressivos (325). Também foi observada correlação positiva entre a presença de variação diurna de humor e a melhora dos sintomas depressivos com privação de sono (343-345). Embora ainda não esteja totalmente claro, alguns estudos sugerem que talvez a presença de melhor humor durante a noite estaria associada a uma melhor resposta a privação de sono em comparação ao humor que tem melhora pela manhã (345,346), porém, outros autores não encontraram essa relação (310). Apesar disso, as variações de humor ao longo do dia com humor melhor no final do dia pode ser um critério para o uso de privação de sono (325). Além disso, a privação de sono por uma noite fez com que os pacientes que tinham sintomas melhores pela manhã passassem a ter sintomas melhores à noite. Já nos pacientes que não tinham variação de humor, alguns passaram a apresentar variação de humor com melhora dos sintomas pela manhã (325). O fato de a privação de sono levar a uma variação de humor com melhora pela manhã foi visto também em outro estudo (347). Uma possível hipótese para esses achados é que talvez pacientes deprimidos com variação de humor apresentem uma depressão com causas biológicas relacionadas a alterações circadianas.

Oscilações de humor e afeto em adolescentes:

Sabe-se muito pouco sobre essa área em adolescentes quando comparamos com o que sabemos em adultos. Pesquisas recentes sugerem que, em geral, amostras populacionais adolescentes apresentam maior variabilidade de humor do que os adultos, mas não diferem das crianças pré-púberes (348,349). Por extensão, a depressão clínica em adolescentes também tem sido associada a mudanças de humor (350,351).

Um estudo mostrou que os adolescentes da 5^a-8^a série e adolescentes da 9^a-12^a série durante os dias de escola se sentiam mais animados durante a tarde, com um pico que acontecia ao redor das 16h às 17h, e se sentiam mais entediados ao longo da manhã. Também foram evidenciadas diferenças significativas entre as duas faixas etárias entre 7:30-9:30h e 11:30-13:30h. Nesses horários os adolescentes mais novos se sentiam mais animados e menos entediados que os adolescentes mais velhos. Aos sábados eles perceberam que eles se sentiam mais animados ao longo da tarde com um pico ao redor das 14h às 15h para adolescentes mais velhos e 16h às 17h para adolescentes mais novos (352).

Um outro estudo avaliou mudanças circadianas de humor em adolescentes medindo o estado emocional dos adolescentes através do preenchimento de um autorrelato em um diário em vários períodos ao longo do dia. Foram incluídas classificações de seis variáveis diferentes: infeliz-feliz, irritável-alegre, irritado-amigável, alerta-sonolento, fraco-forte e relaxado-estressado. As três primeiras variáveis foram combinadas em uma única variável de afeto, com

escores mais elevados representando um efeito mais positivo. As duas variáveis seguintes também foram combinadas em uma variável de excitação, com maiores escores indicando maior excitação. Por fim, a relaxado-estressado foi utilizada como terceira variável, com níveis mais elevados representando maior estresse. O estudo encontrou um padrão diurno de alerta, afeto e estresse. Níveis de alerta e afeto (felicidade, alegria, simpatia) apresentaram um padrão de “u” invertido com aumento pela manhã até atingir um pico no final da manhã-início da tarde e final da tarde-início da noite para após diminuir à noite. Já os níveis de estresse não apresentaram esse padrão de “u” invertido e eram mais elevados pela manhã e início da tarde. A variação foi maior para alerta, seguido de afeto e níveis de estresse (353), essas mudanças nos padrões diurnos de humor adolescente não foram moderadas pelo gênero ou risco de depressão, contudo, uma interação entre sexo e alerta foi encontrada. A diferença de gênero parece ocorrer na velocidade de aceleração e desaceleração de alerta, bem como no pico de alerta. O nível de alerta nos meninos acelera e desacelera mais rapidamente do que nas meninas. Além disso, os meninos atingem um nível de pico mais alto de alerta do que as meninas. Eles também identificaram que o padrão diurno de afeto e alerta em adolescentes jovens não varia durante dias úteis ou finais de semana, sugerindo uma influência biológica invariante no ciclo diário dos humores adolescentes (353). Outro estudo em adolescentes teve um achado semelhante com humor melhorando ao longo do dia quando comparado ao humor no horário inicial da escola, essa melhora do humor aconteceu independentemente do cronotipo (354).

Em pacientes com transtornos de humor, a literatura é ainda mais escassa. Um estudo avaliou 30 adolescentes internados (9 com depressão, 11 com depressão e comorbidades e 10 sem depressão), não sendo encontrada ritmicidade diurna nos sintomas de depressão durante a avaliação dos sintomas três vezes ao dia em horários determinados (8h30, 12h e 18h30) ao longo de três meses (355).

Qual a importância de considerar ciclos endógenos ou biológicos no humor e afeto do adolescente? Tais padrões podem ter implicações tanto para a pesquisa quanto para a política. Em primeiro lugar, pesquisas com foco nos níveis de humor adolescente devem examinar adolescentes em uma hora consistente do dia, talvez até mesmo em um dia consistente da semana, para controlar os efeitos potencialmente confusos da biologia e tempo social no humor. Por exemplo, se os dados transversais forem coletados pela manhã e à tarde, um padrão diurno pode melhorar ou mascarar qualquer diferença. Além disso, os pesquisadores que se concentram em fatores exógenos relacionados às diferenças nos humores dos adolescentes devem levar em conta variações de humor potencialmente baseadas biologicamente. Além

disso, entender a variação de humor pode ter potenciais implicações para políticas e desempenho escolar.

1.6 Oscilações de fatores cognitivos

Sabe-se que o desempenho cognitivo possui um ritmo que é regulado pelo sistema circadiano (356,357). Em condições normais, o ciclo sono-vigília e os ritmos circadianos de várias funções fisiológicas e cognitivas estão sincronizados entre si e com o ciclo claro escuro. A performance em uma atividade sofre influência do horário no qual ela foi realizada (357). Tem se postulado que o pico de performance cognitiva acontece em conjunto com o pico de temperatura corporal (357,358) e no momento oposto do pico de melatonina e cortisol (359), porém não são todas as funções cognitivas que se comportam dessa maneira. O pico das diferentes funções cognitivas pode acontecer em diferentes momentos do dia dependendo da sua natureza (357,359) além disso, parecem existir outros sistemas orquestrando o ritmo das funções cognitivas além do NSQ (360).

Enquanto a velocidade de desempenho em tarefas repetitivas simples atinge picos junto com os níveis de temperatura à noite, o desempenho em tarefas cognitivas mais complexas, como por exemplo as tarefas de raciocínio lógico, atingem picos no final da manhã. Já a capacidade de retenção de memória de curto prazo tem picos no início da manhã (357). Também existem evidências de que os ritmos diários relacionados à performance cognitiva possuem um ritmo independente do ritmo de sono (361), mas que sofre influência do sistema regulatório de sono (359,362). As flutuações das funções cognitivas também sofrem influência de variáveis fisiológicas, da sonolência subjetiva e do estado de alerta (357,359).

O estado de alerta, por sua vez, também é regulado pelo sistema circadiano. O pico de alerta acontece em momentos semelhantes ao pico de temperatura corporal e de vigília e, portanto, está maior pela manhã e menor à noite (357). Ele também se relaciona com a melatonina estando menor à medida que acontece a secreção noturna da melatonina (362). Além disso, a modulação do estado de alerta também acontece através da interação do processo circadiano e homeostático (357). Em condições normais, a redução do alerta nas primeiras horas da manhã e os altos níveis de melatonina ajudam a facilitar o sono (363). A energia também possui um ritmo ao longo do dia, reduzindo a noite em comparação com a manhã. Contudo, o pico de energia acontece mais cedo para os matutinos do que para os vespertinos (364).

Estudos mostram que a atenção/concentração e memória também são processos cognitivos que possuem variação diurna relacionada ao sistema circadiano (357,359). É importante ressaltar que a variação de atenção parece sofrer influência da variação do estado de

alerta e parece influenciar a capacidade de memorização (357). De uma maneira geral existe uma piora da atenção e da memória no período da noite quando comparado com o período da manhã, porém ainda não está claro se esse é um padrão homogêneo dentro dos diferentes tipos de atenção e memória (357,359). Um estudo em adolescentes mostrou que a atenção aumenta progressivamente ao longo do dia enquanto eles estavam na escola sendo que meninos vespertinos tiveram um pico mais tarde que meninas vespertinas (365).

A capacidade de resolver problemas, envolve diferentes sistemas cognitivos como por exemplo função executiva e concentração. Uma vez que tanto funções executivas como a concentração apresentam variação ao longo do dia (357,366), é provável que a capacidade de resolver problemas também apresente um ritmo diário. Possivelmente ter maior capacidade para resolver um problema depende também de estar em um momento de melhor desempenho cognitivo do dia.

O desempenho esportivo também possui relação com o sistema circadiano e tem sido estudado extensivamente (367). A maioria dos fatores relacionados ao desempenho esportivo (por exemplo, flexibilidade; força muscular; agilidade e alta potência) parecem variar com a hora do dia e possuem um pico no início da noite perto da máxima de temperatura corporal. No entanto, testes de aptidão física com base na frequência cardíaca e exercício prolongado realizado em condições de alta temperatura mostram picos pela manhã. A motivação para o exercício também tem relação com o sistema circadiano (368). Exercício também pode funcionar como um *zeitgeber* e sincronizador dos ritmos circadianos (369).

Sabemos também que existe uma grande variabilidade individual sobre o melhor horário de performance física, cognitiva e do estado de alerta. Um dos fatores relacionados à essa variabilidade é a idade e o outro é o cronotipo (357,359,370,371). Assim, algumas pessoas estão consistentemente no seu melhor desempenho cognitivo pela manhã, enquanto outras estão mais alertas e têm melhor desempenho à noite (357). É importante ressaltar que o nível de interesse, o sono e o estado de alerta influenciam nos processos cognitivos (357).

Apesar de sabermos que fatores cognitivos são afetados pela depressão, a literatura sobre ritmicidade dos fatores cognitivos e do apetite na depressão é extremamente escassa. Nesse sentido, será que a presença de ritmicidade nas funções cognitivas e somáticas também não sofrem influência com a presença de sintomas e transtornos psiquiátricos? Mais estudos precisam ser feitos para compreensão de como ocorre a ritmicidade desses fatores nos transtornos de humor.

1.7 Oscilações de apetite

O apetite tem um ritmo que é regulado pelo sistema circadiano (372,373). O sistema circadiano regula quando um indivíduo sente vontade de comer e o que ele tem vontade de comer (368). O apetite costuma ser menor pela manhã e maior à noite (372) devido ao ritmo da grelina e da leptina que regulam a ingesta alimentar. A grelina induz ingesta alimentar e tem seu pico à noite e pela manhã. Por exemplo, as comidas que sentimos vontade de comer pela manhã são diferentes das que temos vontade de comer no almoço (374,375). O pico do apetite também sofre influência cultural e dos ritmos sociais, por exemplo no mediterrâneo e na América Latina a maior refeição é o almoço e no ocidente é a janta (376). Em estudos prévios do nosso laboratório vimos que o pico do apetite aconteceu principalmente no horário do meio-dia. Esse achado corrobora um estudo prévio de Schimitt & Hidalgo o qual evidenciou que o horário de almoço era o *zeitgeber* mais importante para os brasileiros, mas não para os americanos (377). Do ponto de vista evolucionário, alimentação e sono, que são comportamentos fundamentais para a sobrevivência, não podem acontecer ao mesmo tempo, sendo necessário um sistema regulatório para que eles aconteçam no melhor momento (368,378).

Nesse sentido, estudos apontam que uma desregulação circadiana afetaria o pico do apetite, mas sem afetar a fome e a plenitude (373,379). Isso sugere que uma desregulação dos ritmos circadianos poderia alterar a alimentação principalmente através do sistema de recompensa alimentar (relacionado ao apetite) em vez do caminho homeostático (relacionado à fome e plenitude) (379). O pico do apetite também parece sofrer influência do sono (372,380,381). Apesar dessa influência, o apetite seguiu existindo mesmo na presença de privação de sono (373), sendo assim podemos pensar que ele tem uma força e um valor importante. A alimentação também tem o poder de atuar como *zeitgeber* e ajudar na sincronização dos ritmos circadianos. As oscilações dos relógios biológicos no fígado e estômago, por exemplo, são afetados pelo momento das refeições (374,375).

1.8 Ritmos afetivos, cognitivos, somáticos e os sistemas classificatórios em psiquiatria: suas limitações

Os dois sistemas classificatórios utilizados para realizar o diagnóstico de transtorno depressivo maior são o CID (382) e o DSM (326). Embora esses sistemas forneçam uma linguagem comum útil para médicos e pesquisadores, seu valor para a compreensão da fisiopatologia do transtorno de humor permanece limitado.

O DSM-5 inclui uma lista de nove sintomas aplicados como critérios diagnósticos para transtorno depressivo maior: humor deprimido, diminuição do interesse ou do prazer, perda de peso ou ganho de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, diminuição da concentração ou indecisão, e pensamento de morte ou ideação suicida. Os pacientes são classificados como tendo depressão quando atendem aos critérios diagnósticos com base no número (pelo menos 5 sintomas ao lado da presença de pelo menos humor deprimido ou diminuição do interesse ou prazer) e duração dos sintomas (mais de 15 dias). O capítulo de transtorno depressivo do DSM-5 também inclui categorias como transtorno depressivo persistente, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substâncias/medicamentos, transtorno depressivo devidos a outras condições médicas ou neurológicas, desregulação disruptiva do humor, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. O que distingue os diferentes transtornos depressivos segundo o DSM-5 são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida (326). Também existem especificadores como “com sintomas ansiosos”, “com características mistas”, “com características melancólicas”, “com características atípicas”, “com características psicóticas”, “com catatonia”, “com início no periparto”, e “com padrão sazonal”.

A depressão é uma desordem extremamente complexa, com várias etiologias, incluindo fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, que juntos levam ao desenvolvimento do transtorno. O transtorno em si possui diversos mecanismos fisiopatológicos, por exemplo, alterações neuroquímicas, inflamação ou aumento da resposta ao estresse, e neuro circuitos alterados (383). É altamente provável que os aglomerados de sintomas atualmente rotulados de "depressão" sejam um grupo heterogêneo de condições (384). O transtorno depressivo maior é uma desordem extremamente heterogênea em termos de perfil de sintoma, causalidade, psicopatologia e resposta ao tratamento levando a existência de múltiplos traços fenotípicos (17,385-387). Essa heterogeneidade apresenta um desafio, pois não temos ainda uma forma de agrupar essas diferentes apresentações clínicas de acordo com sua fisiopatologia. Além disso, a heterogeneidade da síndrome depressiva pode ser um fator que contribui para desfechos que são por vezes irreprodutíveis de estudos neurobiológicos sobre o diagnóstico de depressão e da previsão da resposta aos antidepressivos (388-389). Este ponto é bem ilustrado em uma citação de um artigo recente de vários cientistas da indústria farmacêutica sobre problemas no desenvolvimento de medicamentos usando o sistema de classificação atual:

"Em média, uma droga psiquiátrica comercializada é eficaz em aproximadamente metade dos pacientes que tomam. Uma das razões para essa baixa taxa de resposta é o agrupamento artificial de síndromes

heterogêneas com diferentes mecanismos patofisiológicos em um transtorno ... aumentando a compreensão mecanicista da doença e combinando os tratamentos certos com os pacientes certos, pode-se passar de uma terapia que funciona para todos para uma terapia-alvo específica para cada pessoa e aumentar a relação risco-benefício para os pacientes" (390).

O tratamento atual pressupõe que todos os pacientes compartilham a mesma fisiopatologia e, portanto, devem manifestar respostas comparáveis a um determinado tratamento. Quantas formas de depressão existem e quais são ou deveriam ser seus tratamentos? Caracterizar os fenótipos depressivos poderia ter implicações importantes para o tratamento e os desfechos garantindo opções de tratamento otimizadas para pacientes com depressão.

Existe uma forma de medicina personalizada em outras áreas da medicina (391-393) que têm se movido cada vez mais na direção de uma especificação mais precisa das doenças. Em diversas especialidades houve a percepção de que entidades da doença que parecem ser uma única desordem têm precursores genéticos e fisiopatológicos distintos. Essas novas abordagens para o tratamento individualizado são chamadas de "medicina de precisão" e representam o futuro na medicina. Por enquanto, o campo da pesquisa de transtornos mentais está muito atrás de outras áreas da medicina em direção à medicina de precisão. A expectativa na psiquiatria é que a identificação de síndromes baseadas na fisiopatologia eventualmente será capaz de melhorar os resultados dos tratamentos.

Dados de genômica, neuroimagem e estudos observacionais longitudinais sugerem que a depressão é heterogênea, com subgrupos que podem responder de forma diferente aos tratamentos. Um grande obstáculo para o progresso tem sido o sistema de diagnóstico atual baseado no consenso dos sintomas clínicos em vez da biologia subjacente. Como seria a medicina de precisão para transtornos mentais? Com base na mudança teórica de construção dos fundamentos da depressão que vai desde um desequilíbrio químico até a presença de circuitos disfuncionais, (394) talvez as metas clínicas para uma medicina de precisão deveriam ser mais personalizadas, desde seu diagnóstico (ou seja, depressão), sintomas ou endo fenótipos (ou seja, desânimo, dificuldade de atenção, insônia, hipersonia, alterações no apetite, anedonia, desesperança) até seus mecanismos (por exemplo, alterações no ritmo circadiano, marcas epigenéticas, disfunção no eixo hipotalâmico da hipófise, alterações em atividades cerebral de busca de recompensa, disfunção em circuitos de regulação de emoções, disfunção em sistemas neurotransmissores modulatórios e disfunção em sistemas cognitivos) (389).

Cada vez mais os transtornos mentais são reconhecidos como distúrbios do neurodesenvolvimento com alterações que ocorrem na vida fetal ou pós-natal precoce, embora os sintomas comportamentais possam não se manifestar por anos ou décadas (43,395). Isso significa que, mesmo que pudéssemos encontrar um alvo molecular ideal envolvido na

fisiopatologia da doença, o momento ideal para intervir pode preceder o início dos sintomas por anos. Claramente, precisaremos de marcadores para detectar os estágios de risco ou pródomos desses distúrbios bem antes que os sintomas se manifestem. Por exemplo, o aparecimento de sintomas psicóticos na adolescência foi associado a escores em testes cognitivos relativamente menores ao longo de todo o desenvolvimento (em comparação com participantes sem o desenvolvimento de sintomas psicóticos) em uma amostra de crianças (396). Esses resultados mostram que normas para o crescimento cognitivo e emocional ao longo da infância, semelhantes aos gráficos de altura e peso para crianças, poderiam ser ferramentas úteis na prática padrão para detecção precoce.

Nesse sentido, considerando que as desregulações do ritmo circadiano vêm sendo associadas à depressão, será que também é possível que alterações dos ritmos afetivos, cognitivos e somáticos poderiam aparecer como pródomos de um transtorno depressivo maior no futuro? Para esse fim precisamos de sistemas classificatórios que abarquem essas alterações e instrumentos que possibilitem essas mensurações.

A forma como cada paciente reage aos diferentes possíveis tratamentos (medicamentoso, comportamental, psicoterápico) na depressão também poderia ser mais individualizada se pudessem ser relacionadas a endofenótipos mais específicos. Por exemplo, pacientes deprimidos com histórico de abuso infantil respondem à psicoterapia preferencialmente sobre a medicação (397). Além disso, outro estudo mostrou que um funcionamento alterado da insula está associado à remissão da depressão com terapia cognitivo comportamental e uma má resposta ao Escitalopram (398). Outro exemplo foi visto em um estudo que os pesquisadores caracterizaram uma forma de depressão geriátrica grave envolvendo alterações cerebrais que tem uma resposta ruim ao tratamento farmacológico, mas que era favorável a um tratamento comportamental recém-desenvolvido para pacientes com déficits neurobiológicos (399-401). Esses trabalhos nos levam a pensar que o tratamento baseado em mecanismos fisiopatológicos deve ser mais investigado e compreendido para que no futuro possamos ter uma melhor decisão frente aos possíveis tratamentos para o transtorno depressivo maior. A necessidade de diferenciação de tipos de depressão é urgente, pois formas semelhantes, mas na verdade desiguais talvez precisem ser tratadas de forma diferente. Será que a identificação de depressões que possuem alterações percebidas de ritmos de fatores afetivos, cognitivos e/ou somáticos podem ter uma resposta diferente aos tratamentos daquelas que não possuem ou possuem menos alterações percebidas desses ritmos?

Biomarcadores e outros instrumentos de avaliação poderiam estratificar pacientes com transtornos mentais, identificando subgrupos com melhores respostas até mesmo para

tratamentos disponíveis atualmente. Assim, uma abordagem alternativa que supere as limitações dos critérios diagnósticos atuais para o transtorno depressivo maior se fez necessária. A abordagem do *Research Domain Criteria* (RDoC) proposto pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) (16,389) se move na direção da medicina de precisão para transtornos mentais, identificando déficits em funções baseadas em circuitos e direcionando tratamentos para aqueles pacientes com disfunção demonstrada no alvo de interesse. O RDoC é uma mudança estratégica na investigação científica e na busca para classificar transtornos psiquiátricos de acordo com uma variabilidade mensurável em diferentes domínios de funcionamento que podem contribuir para futuros sistemas de classificação alinhados com uma medicina de precisão para diagnóstico, tratamento e prevenção (16,389). O RDoC possui uma matriz dinâmica que atualmente foca em seis domínios principais com seus respectivos construtos: sistemas de valência negativa, sistemas de valência positiva, sistema cognitivo, sistemas de processos sociais, sistema de excitação/regulação e sistemas sensorio motor (402). Dentro de cada domínio estão os construtos que são estudados ao longo do funcionamento normal ao anormal, com a compreensão de que cada um está situado e afetado por contextos ambientais e neurodesenvolvimentais. A medição dos construtos pode ocorrer utilizando métodos diferentes denominados unidades de análise. As unidades de análise podem incluir avaliações genéticas, de neuro circuitos, comportamentais e autorrelato ou questionários.

Dentre os domínios vamos destacar aqui o domínio de excitação/regulação. Esses sistemas são responsáveis por gerar a ativação de sistemas neurais conforme apropriado para vários contextos, e fornecer regulação homeostática adequada de sistemas como equilíbrio energético e sono incluindo a excitação, ritmos circadianos e sono-vigília. Se esses sistemas finamente sintonizados forem mal regulados, sintomas clínicos graves podem acontecer (402). Os ritmos percebidos de fatores afetivos, cognitivos e somáticos podem ser considerados dentro do subdomínio de ritmos circadianos, os quais têm emergido como um alvo especialmente promissor para a compreensão dos mecanismos que sustentam os sintomas de humor. Dentro dos ritmos circadianos o RDoC traz como medidas autorrelatas: MEQ, MCTQ, Cronotipo, medidas baseadas em diários de regulações diárias/ritmicidade, Escala de ritmo social, sono, alerta, bem-estar e humor (402). Medidas relacionadas a ritmos circadianos em sintomas depressivos ainda não são abarcados dentro dos atuais sistemas classificatórios DSM e CID, mas o RDoC trouxe esse parâmetro como sendo de importância fundamental na compreensão da depressão.

Em sua maioria, os instrumentos diagnósticos baseiam-se na quantificação dos sintomas que constituem essas síndromes, por exemplo, a *Children Depression Rating Scale* (CDRS)

para avaliar depressão em crianças e a *Young Mania Rating Scale* (YMRS) para avaliação de mania em jovens. No entanto, os sintomas de humor apresentam-se de forma variada e os instrumentos atuais não são capazes de diferenciar as causas e os fatores envolvidos nestes transtornos. Os instrumentos atuais também não avaliam a variação dos sintomas ao longo do dia (402).

Uma vez que alterações nos ritmos circadianos vêm sendo ligadas à depressão e que ritmos percebidos nos fatores do MRHI também mostraram relação com sintomas psiquiátricos, se faz necessário o desenvolvimento de instrumentos que sejam capazes de avaliar os ritmos percebidos de fatores afetivos, cognitivos e somáticos nos adolescentes. Encontrar diferentes fenótipos na depressão não é uma tarefa fácil, mas os estudos com relação a isso têm avançado. Um possível fenótipo a ser mais estudado pode estar relacionado com os ritmos biológicos. Atualmente a depressão sazonal é considerada um subtipo do transtorno depressivo e sabe-se que ela tem relações com ritmos circadianos. Talvez existam outros subtipos, por exemplo, episódios depressivos nos quais existam alterações rítmicas nos fatores afetivos, cognitivos e/ou somáticos e episódios depressivos em que essa alteração rítmica não exista. Sabemos, por exemplo, que ter uma piora dos sintomas no período da noite faz com que haja uma maior gravidade no quadro depressivo.

Diferenciar adolescentes com alterações em ritmos percebidos de fatores afetivos, cognitivos e somáticos pode ajudar em estratégias de prevenção como medidas para regular o ritmo biológico. Além disso, talvez dentre os adolescentes com depressão, se houverem adolescentes com mais ou menos alterações de ritmos percebidos aqueles que apresentam um fenótipo de alterações podem se beneficiar mais de uma terapia específica que os outros adolescentes sem essa alteração. Porém todas essas possibilidades por enquanto são somente especulações já que não temos um instrumento para medir ritmos percebidos de fatores afetivos, cognitivos e somáticos em adolescentes. Portanto precisamos de escalas com baixo custo que possam aferir essa flutuação para que após possamos investigar se esse seria um possível fenótipo e suas implicações no diagnóstico e tratamento da depressão.

1.9 Instrumentos para avaliação de ritmos afetivos, cognitivos e somáticos

Existem algumas escalas que visam avaliar parâmetros relacionados ao sistema circadiano em adolescentes como o sono e o cronotipo. Uma delas é o *Child Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ), o qual foi desenvolvido para avaliar o comportamento de sono em crianças entre 4-10 anos de idade e tem uma versão em português (403-404). Outra escala é a *Sleep Disturbance Scale for Children* (SDSC) e a sua versão resumida *Adolescent Sleep Habits*

Questionnaire (ASHQ), que podem ser usadas para investigar o comportamento e distúrbios do sono em crianças e adolescentes (insônia, hipersonia, problemas de respiração durante o sono e parassonias) (405,406). Outras opções para buscar alterações relacionadas ao sono são o uso de diário de sono ou actígrafo (407,408). Para avaliação de cronotipo (matutividade/vespertividade) existe a escala MEQ-CA para crianças (409) e a escala *Puberty and Phase Preference Scale* (PPPS) que é um questionário auto reportado usado para medir cronotipo e foi validado em português. A PPS mede preferências individuais durante a performance em diferentes atividades (atividades escolares, descanso, atividade física) ao longo do dia (410). Existem também outras medições para avaliação dos ritmos biológicos, que incluem a verificação da flutuação de cortisol e melatonina ao longo das 24h e actigrafia.

Apesar das inúmeras evidências da relação entre ritmos circadianos e transtornos de humor mostradas anteriormente, estudos que avaliam a ritmicidade percebida de fatores afetivos, cognitivos e somáticos são escassos em adolescentes. Uma explicação para essa lacuna de conhecimento é a ausência de ferramentas de avaliação validadas para tal fim. Os instrumentos atuais visam a avaliação de alterações de sono, hábitos alimentares, relações sociais e atividades físicas deixando de lado alterações em ritmicidade percebida, em fatores afetivos, cognitivos e somáticos como os propostos pelo MRhI em adultos. Há pouco tempo, a *Biological Rhythms Interview for Assessment in Neuropsychiatry* foi validada em crianças e adolescentes (BRIAN-K). Esta escala possui 20 questões para avaliar dificuldade em manter ritmos biológicos em quatro domínios: sono, atividade, social e alimentação (22). Na BRIAN-K o domínio “sono” verifica hábitos diários de sono e à capacidade de manter sincronidade e ritmicidade no processo sono-vigília; o domínio “atividades” avalia a aptidão em manter o desempenho esperado nas atividades rotineiras de forma estável e permanente; o domínio “social” avalia a aptidão de relacionar-se, e ter sincronização e organização social na vida diária (22). Um outro estudo também trouxe recentemente a escala *Self-Rating of Biological Rhythm Disorder for Adolescents* (SBRDA) como proposta de um questionário que pode ser usado para avaliar ritmos biológicos em amostras de adolescentes. Ela possui 29 questões que avaliam sono, hábitos alimentares, atividades diárias e uso de mídias digitais (411). A BRIAN-K aborda regularidade em aspectos da vida diária e a SBRDA aborda regularidade em hábitos diários, porém nenhuma delas mede a ritmicidade percebida de fatores afetivos, cognitivos e somáticos.

Mesmo em adultos existe uma escassez de instrumentos para avaliar ritmos percebidos de fatores afetivos, cognitivos e somáticos que estão envolvidos nos transtornos de humor. O primeiro instrumento para avaliar a ritmicidade percebida desses fatores foi o *Mood Rhythm Instrument* (MRhI). O MRhI é composto por quinze questões que mede a ritmicidade percebida

nos seguintes parâmetros: alerta, sono, resolução de problemas, concentração, autoestima, apetite, libido, irritabilidade, ansiedade, interesse para falar pessoalmente com amigos, tristeza, disposição para exercício físico, memória, energia e pessimismo. Essas questões foram agrupadas em três domínios diferentes: cognitivo, somático e afetivo (23).

O MRhI foi inicialmente criado em português brasileiro (410,412) e após foi traduzido e validado em espanhol (413,414) e inglês (412). Cada item fornece uma resposta categórica e outra contínua. A pergunta categórica que é respondida com “sim” ou “não” avalia a presença ou ausência de um pico diário percebido para cada item (por exemplo, existe algum horário do dia em que você se sinta mais triste?). Se o participante responde "sim", ele precisa indicar em uma escala visual analógica qual o horário em que ele percebe esse pico (por exemplo, "Se você responder sim, indique abaixo") (Figura 3). A soma das variáveis categóricas fornece uma pontuação total que varia de 0-15, sendo 0 o menor e 15 o maior ritmo percebido. Os indivíduos respondem se existe um horário específico do dia em que eles percebam um pico de cada sintoma relacionado ao humor ao longo dos últimos 15 dias. O MRhI versão para adultos mostrou não sofrer efeitos de vieses de memória e apresentou-se como uma ferramenta válida para investigar ritmicidade percebida nos 15 itens ao longo de 24h (24). Recentemente uma versão reduzida do MRhI com 11 questões foi criada, o MRhI-r, incluindo questões relacionadas a picos percebidos nas seguintes variáveis: memória, concentração, energia, resolução de problemas, sono, libido, apetite, irritabilidade, pessimismo, tristeza e ansiedade. Nesse último estudo do MRhI-r também foi visto que o sono apresenta uma função central conectando os fatores afetivos, cognitivos e somáticos (415).

14. Existe algum horário do dia em que você se sinta mais triste?
 Sim Não
 Se sim, indique abaixo.

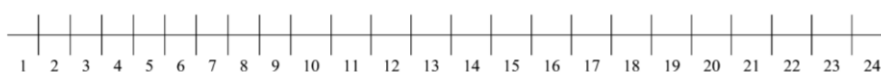


Figura 3: Exemplo de questão no MRhI

MRhI e os achados em adultos:

Os estudos de ritmos percebido usando o MRhI evidenciaram que a ritmicidade percebida medida através do instrumento é influenciada pelo sexo e país no qual foi realizada a mensuração. Em um estudo na Colômbia mulheres apresentaram maior ritmicidade percebida em irritabilidade e homens em libido (416). Já em uma amostra da Espanha mulheres apresentaram maior ritmicidade percebida em libido (413). Em uma amostra brasileira, ritmo percebido de alerta foi maior em mulheres do que homens. Nessa mesma amostra foi percebido

que ritmos percebidos de sono, alerta, concentração, resolução de problemas e apetite eram semelhantes em homens e mulheres e tendiam a acontecer durante a manhã. Já autoestima, tristeza, libido e disposição para falar com amigos tinham menos frequentemente picos percebidos e estavam distribuídas pela manhã e à noite com picos acontecendo em horários diferentes para homens e mulheres. Para as variáveis atenção e resolução de problemas os picos percebidos aconteciam mais no período da manhã (23). Em um estudo com participantes do Canadá (n=401), mulheres apresentaram uma maior frequência de ritmicidade percebida em irritabilidade, ansiedade, tristeza e disposição para falar com amigos, enquanto homens reportaram uma maior frequência percebida em resolução de problemas, libido e motivação para exercício físico. No mesmo estudo realizado no Canadá, foi observado que sono, apetite, ansiedade, motivação para exercício físico, pessimismo e falar com amigos tinham picos multimodais na amostra. Além disso, evidenciou-se que as variáveis cognitivas e somáticas apresentavam pico percebido mais frequentemente do que as variáveis afetivas. Com exceção da ansiedade, os itens afetivos apresentaram pico percebido em menos de 40% da amostra (412).

Além do sexo e país, a idade também foi um parâmetro importante. Em uma amostra da Espanha com 457 indivíduos foram encontradas diferenças relacionadas a idade. Comparando grupos de indivíduos com 18-21 anos, de 22-40 anos e maiores de 40 anos, os indivíduos do grupo de 18-21 anos apresentaram maior frequência de ritmos percebido em concentração, irritação, tristeza e pessimismo do que os outros grupos de indivíduos. Já os indivíduos com 22-40 anos apresentaram maior frequência de picos percebidos em alerta e libido. Nessa mesma amostra os picos percebidos de memória, energia e motivação estavam com um avanço de fase enquanto sono estava com avanço de fase somente no grupo mais velho (413).

Outro parâmetro que parece influenciar em ritmos percebidos aferidos pelo MRhI é o cronotipo. Em um estudo com uma amostra de indivíduos espanhóis, a frequência de ritmos percebidos aferidos pelo MRhI não sofreu influência do cronotipo, mas o horário em que o pico percebido aconteceu sofreu influência do cronotipo, com exceção de apetite e tristeza (413). Participantes com maior matutividade também reportaram picos percebidos de alerta, autoestima, resolução de problemas, motivação para exercício físico e energia mais cedo do que os participantes com maior vespertividade. Sono, irritação e pessimismo estavam positivamente correlacionados com os scores do *Reduced Morningness-eveningness Questionnaire* que mede cronotipo e tem maiores scores relacionados à matutividade (413). Em um estudo com participantes do Canada foi percebido que a média circular de picos percebidos para alerta, resolução de problemas, concentração, apetite, motivação para exercício físico memória, falar

com amigos e energia ocorriam mais tarde quanto mais vespertinos eram os participantes. Sendo que o oposto aconteceu com irritação, sono, ansiedade e pessimismo. Tanto libido quanto tristeza não variaram entre diferentes cronotipos (412).

Jetlag social também foi um fator que levou a diferenças na ritmicidade percebida de algumas variáveis do MRhI em uma população da Espanha. Autoestima, libido, e motivação para exercício tinham pico percebido mais cedo nos participantes com *jetlag* social menor de 2h comparado com os participantes com *jetlag* social de 2-4 horas. Além disso, o atraso no pico percebido de alerta, resolução de problemas, autoestima, libido, motivação para exercício e energia foram correlacionadas com maiores *jetlag* sociais. Atrasos em picos percebidos de sono, irritação e pessimismo foram correlacionados com menores *jetlag* sociais (413), mostrando que possivelmente perturbações no sistema circadiano afetam diferentemente os itens do MRhI.

A ritmicidade percebida aferida através do MRhI também foi relacionada a sintomas psiquiátricos. Um estudo anterior do nosso grupo de pesquisa, realizado em uma amostra de adultos da Espanha (n=391) e do Brasil (n= 391), mostrou uma relação entre maior ritmicidade percebida pelo MRhI e um maior risco de sintomas psiquiátricos avaliados pelo *Self-Reporting Questionnaire-20 for non-psychotic mental disorders* (SRQ-20). Verificou-se que, no Brasil, a ritmicidade percebida na tristeza e no pessimismo eram preditores independentes para os participantes serem SRQ-positivos. Já motivação para realizar exercícios foi um preditor independente para SRQ-negativo. Na amostra espanhola, o pessimismo foi um preditor independente para SRQ positivo, e tanto a motivação geral quanto a motivação para realizar exercícios foram preditores independentes para SRQ-negativo. Além disso, percebemos que a distribuição do tempo dos picos de certos itens medidos pelo MRhI diferiu quando comparamos indivíduos de alto risco versus baixo risco para transtornos psiquiátricos. No Brasil, a proporção de indivíduos cujo pico de sonolência é pela manhã (5:00-12:00) foi maior entre os indivíduos com risco (SRQ negativo: 28%/SRQ positivo: 39%, $\chi^2=4,42$, $p<0,05$). Na Espanha, a diferença de ângulo de fase entre o pico de motivação para realizar exercícios e o apetite foi significativamente maior no grupo SRQ negativo (SRQ negativo: 2,5 [8.0] /SRQ positivo: -1.0 [8.6], $U=3782.5$, $p<0,01$). Além disso, a proporção de indivíduos que relataram um pico anterior de apetite em relação ao pico de motivação para o exercício foi maior entre o grupo SRQ positivo (SRQ negativo: 39%/SRQ positivo: 54%, $\chi^2=4,45$, $p<0,05$). Esses resultados são consistentes com pesquisas anteriores que mostram que o desalinhamento dos ritmos biológicos está associado a um maior risco para transtornos psiquiátricos. Além disso, podemos especular que a mudança de estilo de vida pode prevenir esses desalinhamentos e pode ser útil para reduzir o risco de transtornos psiquiátricos, onde as diferenças culturais devem ser consideradas (21).

Outro estudo do nosso grupo constatou que, em adultos da população geral (n=32), a maior ritmicidade percebida medida com o MRhI foi positivamente correlacionada com sintomas depressivos (“*Beck Depression Inventory*”) e negativamente correlacionada com um índice de qualidade de vida (“*World Health Organization 5-item Well-being Index*”). Esses resultados são consistentes com evidências anteriores que mostram que pacientes deprimidos com variação de humor diurno apresentam sintomas mais graves e são mais propensos a atender aos critérios para depressão melancólica (24). Outro estudo utilizando o MRhI que foi feito com 467 jovens adultos da Colômbia descobriu que participantes com sintomatologia depressiva tinham uma frequência significativamente maior de picos percebidos em diversos itens (autoestima, irritabilidade, ansiedade, tristeza e pessimismo) quando comparados com participantes sem sintomatologia depressiva. No grupo de participantes com sintomas depressivos, os picos relatados foram significativamente agrupados ao redor do período da tarde e da noite. Já nos participantes sem sintomas depressivos, eles apresentaram menos variáveis com picos percebidos e os picos foram no período da manhã (416).

A correlação dos fatores cognitivos, afetivos e somáticos com sintomas psiquiátricos também foi recentemente avaliada em um estudo com 1275 adultos do Brasil, Canadá e Espanha. Nesse estudo foi usado o MRhI-r e ficou evidente que a soma total da ritmicidade percebida se correlacionava com o SRQ-20 independentemente do país. Portanto quanto maior o ritmo percebido pelo MRhI-r maior o risco de sintomas psiquiátricos. Essa associação ocorreu principalmente devido aos fatores afetivos do instrumento (415). Nesse estudo envolvendo diferentes países fica clara a necessidade de que instrumentos medindo ritmicidade percebida podem ter influência do local/cultura da amostra, sendo, portanto, necessário testar as análises psicométricas do instrumento em diferentes países. Nesse estudo foi visto que brasileiros e canadenses tinham uma tendência em reportar similarmente os picos percebidos nas variáveis do MRhI-r e os espanhóis tinham uma tendência maior em reportar picos percebidos de memória, irritação e concentração e uma tendência menor em reportar pico percebido de energia (415). A associação entre ritmicidade percebida e sintomas psiquiátricos se deu principalmente pela ritmicidade percebida em fatores afetivos como irritação, ansiedade, tristeza e pessimismo. O fator afetivo foi o único que teve uma correlação positiva significativa em todos os países (415). A ritmicidade dos fatores cognitivos teve uma correlação positiva com sintomas psiquiátricos na Espanha, mas não no Brasil e Canadá. Já a ritmicidade percebida em fatores somáticos teve uma correlação positiva na amostra da Espanha e do Canadá, mas não do Brasil (415). Um outro achado interessante desse estudo é que através da “*network analysis*” os fatores cognitivos mostraram ter a conexão mais forte seguido dos fatores afetivos.

2. JUSTIFICATIVA

Na adolescência existe alta prevalência de transtornos de humor, estudos que possam levar a compreensão dos ritmos percebidos em fatores afetivos, cognitivos e somáticos e a forma como eles podem estar acontecendo em adolescentes saudáveis é de suma importância para após entendermos mais sobre essa possível ritmicidade em pacientes com transtornos de humor e buscar melhores tratamento e prevenção de transtornos de humor. No momento, dentro da psiquiatria vem se tornando cada vez mais comum estudos buscando fatores de risco que poderiam levar a uma doença e tratamentos mais personalizados. Existem pesquisas que mostram que a ritmicidade de fatores afetivos, cognitivos e somáticos medidos pelo MRhI estão relacionados à transtornos psiquiátricos em adultos (21,24,415). Sendo assim, torna-se importante entender qual o comportamento desta ritmicidade em adolescentes e quais alterações poderiam ser marcadores de pródromos ou transtornos de humor nos adolescentes. Além disso, a descoberta de marcadores não invasivos e com baixo custo dos ritmos percebidos em fatores afetivos, cognitivos e somáticos do adolescente, por exemplo, com o uso de questionário, poderia contribuir para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos.

Atualmente o diagnóstico dos transtornos de humor nesta faixa etária é realizada através da avaliação clínica por profissionais habilitados que utilizam dos critérios propostos pelas classificações das doenças disponíveis como o CID-11 e o DSM-V (417). Existem alguns instrumentos disponíveis para realizar diagnóstico dos possíveis sujeitos portadores desses transtornos. Porém, tais instrumentos baseiam-se somente na quantificação dos sintomas que constituem essas síndromes. A apresentação dos sintomas de humor acontece de forma variada e os instrumentos atuais não são capazes de diferenciar as causas e os fatores envolvidos nestes transtornos. Para preencher essa lacuna entre os instrumentos diagnósticos, foi desenvolvido o MRhI que já possui validade para uso em adultos.

O presente estudo tem como objetivo adaptar e validar o MRhI para uso em adolescentes. Os ritmos circadianos se modificam ao longo do ciclo vital e esse estudo também visa avaliar se os ritmos percebidos em fatores afetivos, cognitivos e somáticos encontrados em adolescentes são diferentes dos adultos. Além disso esse estudo também almeja compreender se existem alterações desses ritmos que estejam relacionados à sintomas depressivos.

3. HIPÓTESES

Os estudos da tese apresentavam as seguintes hipóteses:

Estudo 1.

Hipótese principal: O Instrumento de Ritmos de Humor adaptado (MRhI-Y) possui confiabilidade interna para aferir ritmos percebidos em seus itens.

Estudo 2.

Hipótese principal: Existe a presença de uma maior ritmicidade percebida em adolescentes com maior escore de sintomas depressivos.

Hipótese secundária: Existe a presença de uma maior ritmicidade percebida em adolescentes com maior escore no *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) aplicado nos adolescentes que avalia sintomas psiquiátricos.

4. OBJETIVOS

Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo a adaptação e validação de uma escala que possa aferir ritmicidade percebida em fatores afetivos, cognitivos e somáticos que podem estar relacionados a transtornos de humor em adolescente, bem como aumentar o entendimento sobre tais ritmos em adolescentes.

Objetivos específicos

- A. Adaptação e validação do Instrumento de Ritmos de Humor em adolescentes de 12-17 anos.
- B. Avaliar possíveis diferenças na percepção de ritmicidade em fatores cognitivos, somáticos e afetivos entre adolescentes com diferentes níveis de sintomas de depressão.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os estudos incluídos nesta tese foram aprovados pelos respectivos Comitês de Ética em Pesquisa antes da coleta e análise de dados. Todos os participantes receberam um termo de dissentimento e foram incluídos somente se o termo não foi assinado pelos seus responsáveis. Os dados foram desidentificados, e apenas os dados brutos essenciais para as análises foram compartilhados com os coautores.

Título do Projeto: VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO DE RITMO DE HUMOR (MRI) E AVALIAÇÃO DOS RITMOS DE HUMOR EM ADOLESCENTES

A criança ou o adolescente pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é a avaliar um questionário que verifica a variação de humor ao longo do dia em crianças e adolescentes. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Laboratório de Cronobiologia e Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar, seu filho(a) e você irão responder questionários padronizados sobre como ele(a) se sente na maior parte do tempo, na maioria dos dias e na ausência de acontecimentos que tenham lhe causado estresse, bem como rotina de sono e dados sociodemográficos. Esta atividade terá duração de aproximadamente 25 minutos.

O único desconforto que você poderá apresentar, é ter que expor os hábitos diários e sentimentos, respondendo os questionários. Se você acha isso muito constrangedor, poderá preferir não participar desse estudo.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa é que você irá contribuir com um estudo de uma escala que avalia variação de humor ao longo de um dia.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Além disso, mesmo que aceite agora, você poderá abandonar a pesquisa a qualquer momento e solicitar que não utilizem os seus dados. Caso você decida não autorizar a participação não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição. **SOMENTE ASSINE ESTE TERMO CASO VOCÊ NÃO QUEIRA QUE SEU FILHO(A) PARTICIPE. SE VOCÊ NÃO ASSINAR SEU FILHO(A) ESTARÁ PARTICIPANDO COM OS DADOS.**

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados. Ninguém mais, além da equipe de pesquisadores, terá acesso a seus dados. Os dados utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Se seu filho possuir alguma alteração que possa significar necessidade de avaliação médica você será avisado através de carta.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Professora Maria Paz Loayza Hidalgo ou com o pesquisador Ana Paula Francisco, pelo telefone (51) 3359-6339 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

OBSERVAÇÃO: SOMENTE ASSINE ESTE TERMO CASO VOCÊ NÃO QUEIRA QUE SEU FILHO(A) PARTICIPE. SE VOCÊ ASSINAR SEU FILHO(A) NÃO PARTICIPARÁ. CASO VOCÊ CONCORDE DEIXE EM BRANCO.

A MINHA ASSINATURA INDICA QUE EU NÃO CONCORDO QUE MEU FILHO(A) PARTICIPE

Nome do não participante da pesquisa:

Assinatura

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

6. REFERÊNCIAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002 Aug;418(6901):935–41. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature00965>
2. Roenneberg T, Kumar CJ, Merrow M. The human circadian clock entrains to sun time. *Current Biology*. 2007 Jan;17(2):R44–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.12.011>
3. Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: Recent developments and treatment implications. *European Neuropsychopharmacology*. 2008 Oct;18(10):701–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.06.007>
4. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011 Aug;35(7):1569–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.028>
5. Kronfeld-Schor N, Einat H. Circadian rhythms and depression: Human psychopathology and animal models. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):101–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.020>
6. Albrecht U. Circadian clocks and mood-related behaviors. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2013 217:227–39. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_9
7. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity*. 2009 Sep 17(11):2100–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499064>
8. Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, Morrison JH, McEwen BS. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Jan 108(4):1657–62. Available from: <https://www.pnas.org/content/108/4/1657>
9. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Mar 2;106(11):4453–8. Available from: <https://www.pnas.org/content/106/11/4453>
10. Schnell A, Albrecht U, Sandrelli F. Rhythm and mood: Relationships between the circadian clock and mood-related behavior. *Behavioral Neuroscience*. 2014;128(3):326–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24660658/>
11. Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2017 Aug;34:46–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524206/>
12. Duarte Faria A, Cardoso T de A, Campos Mondin T, Souza LD de M, Magalhaes PV da S, Patrick Zeni C, et al. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naïve young adults. *Journal of Affective Disorders*. 2015 Nov;186:145–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241662/>

13. Dueck A, Berger C, Wunsch K, Thome J, Cohrs S, Reis O, et al. The role of sleep problems and circadian clock genes in attention-deficit hyperactivity disorder and mood disorders during childhood and adolescence: an update. *Journal of Neural Transmission*. 2015 Oct 15;124(S1):127–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26471800/>
14. Nguyen C, Murray G, Anderson S, Filipowicz A, Ingram KK. In vivo molecular chronotyping, circadian misalignment, and high rates of depression in young adults. *Journal of Affective Disorders*. 2019 May;250:425–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878655/>
15. Evans JA, Davidson AJ. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2013 119:283–323. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899601/>
16. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014 Feb;13(1):28–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918011/>
17. Goldberg D. The heterogeneity of “major depression.” *World Psychiatry*. 2011 Oct 1;10(3):226–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3188778/>
18. Lux V, Kendler KS. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychological Medicine*. 2010 Jan 11;40(10):1679–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20059797/>
19. Ten HM, Lamers F, Wardenaar K, Beekman A, de Jonge P, van Dorsselaer S, et al. The identification of symptom-based subtypes of depression: A nationally representative cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Jan 15;190:395–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26546775/>
20. Pilz LK, Carissimi A, Francisco AP, Oliveira MAB, Slyepchenko A, Epifano K, et al. Prospective Assessment of Daily Patterns of Mood-Related Symptoms. *Frontiers in Psychiatry*. 2018 9:1-9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/390258>
21. Pilz LK, Carissimi A, Oliveira MAB, Francisco AP, Fabris RC, Medeiros MS, et al. Rhythmicity of Mood Symptoms in Individuals at Risk for Psychiatric Disorders. *Scientific Reports*. 2018 Jul 30;8(1):11402. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29348-z>
22. Berny T, Jansen K, Azevedo CT, Mondin TC, da Silva RA, de Mattos Souza LD, et al. Construction of a biological rhythm assessment scale for children. *Trends Psychiatry Psychother*. 2018;40:53-60. Available from: <https://www.scielo.br/j/trends/a/yXbR3SRdpRNGds8vRJzvDGB/?lang=en>
23. Souza CM, Carissimi A, Costa D, Francisco AP, Medeiros MS, Ilgenfritz CA, de Oliveira MA, Frey BN, Hidalgo MP. The Mood Rhythm Instrument: development and preliminary report. *Braz J Psychiatry*. 2016 Apr-Jun;38(2):148-53. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/sckMtrwB6QsxWXYnzdrnGz/?format=html>
24. Pilz LK, Carissimi A, Francisco AP, Oliveira MAB, Slyepchenko A, Epifano K, et al. Prospective Assessment of Daily Patterns of Mood-Related Symptoms. *Frontiers in Psychiatry*. 2018 Aug 21;9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00370>

25. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature*. 2002 May;417(6886):329–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/417329a>
26. Moore-Ede M, Sulzman F, Fuller C: *The Clocks That Time Us: Physiology of the Circadian Timing System*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1982.
27. Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E, Bass J. Circadian Clocks and Metabolism. *Circadian Clocks*. 2013;127–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23604478>
28. Schibler U, Ripperger J, Brown SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *Journal of biological rhythms*. 2003;18(3):250–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12828282>
29. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Sep;83:25–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578301/>
30. Froy O. Metabolism and Circadian Rhythms—Implications for Obesity. *Endocrine Reviews*. 2009 Oct 23;31(1):1–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854863/>
31. Karatsoreos IN. Effects of Circadian Disruption on Mental and Physical Health. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2012 Feb 10;12(2):218–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322663/>
32. Facer-Childs ER, Boiling S, Balanos GM. The effects of time of day and chronotype on cognitive and physical performance in healthy volunteers. *Sports Medicine - Open*. 2018 Oct 24;4(47). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6200828/>
33. Lee C, Etchegaray J-P, Cagampang FRA, Loudon ASI, Reppert SM. Posttranslational Mechanisms Regulate the Mammalian Circadian Clock. *Cell*. 2001 Dec;107(7):855–67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779462/>
34. Zhang EE, Kay SA. Clocks not winding down: unravelling circadian networks. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010 Nov 11(11):764–76. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrm2995>
35. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003 Aug;4(8):649–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12894240/>
36. Albrecht U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks. *Neuron*. 2012 Apr;74(2):246–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542179/>
37. Roenneberg T, Foster RG. Twilight Times: Light and the Circadian System. *Photochemistry and Photobiology*. 1997 Nov;66(5):549–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9383985/>
38. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. *Annual Review of*

- Physiology. 2010 Mar 17;72(1):517–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20148687/>
39. Duffy JF, Wright KP. Entrainment of the Human Circadian System by Light. *Journal of Biological Rhythms*. 2005 Aug;20(4):326–38. Available from: <https://doi.org/10.1177/0748730405277983>
 40. Roenneberg T, Kantermann T, Juda M, Vetter C, Allebrandt KV. Light and the human circadian clock. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2013 (217):311–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23604485/>
 41. Roenneberg T, Merrow M. Entrainment of the Human Circadian Clock. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2007 Jan;72(1):293–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18419286/>
 42. Herzog ED, Takahashi JS, Block GD. Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature Neuroscience*. 1998 Dec;1(8):708–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10196587/>
 43. Liu C, Weaver DR, Strogatz SH, Reppert SM. Cellular Construction of a Circadian Clock: Period Determination in the Suprachiasmatic Nuclei. *Cell*. 1997 Dec;91(6):855–60. Available from: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(00\)80473-0](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(00)80473-0)
 44. Reppert SM, Weaver DR. Molecular Analysis of Mammalian Circadian Rhythms. *Annual Review of Physiology*. 2001 Mar;63(1):647–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181971/>
 45. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*. 2005 Feb;9(1):11–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15649735/>
 46. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015 Apr;61(2-3):77–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908646/>
 47. Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2018 Aug 1;62:472–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/aem/a/SWfzwMHvrt6gVPMYVP4BRTL/abstract/?lang=en>
 48. Markus RP, Fernandes PA, Kinker GS, da Silveira Cruz-Machado S, Marçola M. Immune-pineal axis - acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2018 Aug;175(16):3239–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105727/>
 49. Borbély AA, Achermann P, Trachsel L, Tobler I. Sleep initiation and initial sleep intensity: interactions of homeostatic and circadian mechanisms. *Journal of Biological Rhythms*. 1989 4(2):149–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2519586/>
 50. Achermann P. The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2004 Mar 1;75(3 Suppl):A37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15018264>

51. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*. 2016 Jan 14;25(2):131–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsr.12371>
52. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi P-H, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*. 2000 Apr 1;404(6781):992–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/35010109>
53. Bassett SM, Lupis SB, Gianferante D, Rohleder N, Wolf JM. Sleep quality but not sleep quantity effects on cortisol responses to acute psychosocial stress. *Stress*. 2015 Sep 28;18(6):638–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414625/>
54. Jagannath A, Varga N, Dallmann R, Rando G, Gosselin P, Ebrahimjee F, et al. Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice. *Nature Communications*. 2021 Apr 9;12(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22179-z>
55. Schneider N, Mutungi G, Cubero J. Diet and nutrients in the modulation of infant sleep: A review of the literature. *Nutritional Neuroscience*. 2018 Apr 1;21(3):151–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27868947/>
56. Bonmati-Carrion M, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid M, Reiter R, Hardeland R, Rol M, et al. Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014 Dec 17;15(12):23448–500. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284776/>
57. Katzenberg D, Young T, Finn L, Lin L, King DP, Takahashi JS, et al. A CLOCK Polymorphism Associated with Human Diurnal Preference. *Sleep*. 1998 Sep;21(6):569–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9779516/>
58. Hamet P, Tremblay J. Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. *Metabolism*. 2006 Oct;55:S7–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979429/>
59. Allebrandt KV, Roenneberg T. The search for circadian clock components in humans: new perspectives for association studies. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2008 Aug 1;41(8):716–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18797707/>
60. Von Schantz M, Leocadio-Miguel MA, McCarthy MJ, Papiol S, Landgraf D. Genomic perspectives on the circadian clock hypothesis of psychiatric disorders. *Advances in Genetics*. 2021 107:153–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33641746/>
61. Oster H, Challet E, Ott V, Arvat E, de Kloet ER, Dijk D-J, et al. The functional and clinical significance of the 24-h rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocrine Reviews*. 2016 Oct 17;38(1):3–45. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/38/1/3/2959892>
62. Weibel L, Brandenberger G. The start of the quiescent period of cortisol remains phase locked to the melatonin onset despite circadian phase alterations in humans working the night schedule. *Neuroscience Letters*. 2002 Jan;318(2):89–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796193/>
63. Rivest RW, Schulz P, Lustenberger S, Sizonenko PC. Differences Between Circadian and Ultradian Organization of Cortisol and Melatonin Rhythms During Activity and Rest. *The*

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1989 Apr;68(4):721–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2921307/>
64. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Mar 2;106(11):4453–8. Available from: <https://www.pnas.org/content/106/11/4453>
 65. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift Work Sleep Disorder: Prevalence and Consequences Beyond that of Symptomatic Day Workers. *Sleep*. 2004 Dec;27(8):1453–62. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/27/8/1453/2696766>
 66. Monk TH, Buysse DJ. Exposure to Shift Work as a Risk Factor for Diabetes. *Journal of Biological Rhythms*. 2013 Oct;28(5):356–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001827/>
 67. Souza CM, Hidalgo MPL. The midpoint of sleep on working days: a measure for chronodisruption and its association to individuals' well-being. *Chronobiology International*. 2015 Apr 1;32(3):341–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392279>
 68. Horne JA, Östberg O. Individual differences in human circadian rhythms. *Biological Psychology*. 1977 Sep;5(3):179–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/922076/>
 69. Kerkhof GA. Inter-individual differences in the human circadian system: A review. *Biological Psychology*. 1985 Mar;20(2):83–112. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3888298/>
 70. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*. 2003 Feb;18(1):80–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12568247/>
 71. Werner H, LeBourgeois MK, Geiger A, Jenni OG. Assessment of Chronotype in Four- to Eleven-Year-Old Children: Reliability and Validity of the Children's ChronoType Questionnaire (CCTQ). *Chronobiology International*. 2009 Jan;26(5):992–1014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19637055/>
 72. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International*. 2012 Sep 24;29(9):1153–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23004349/>
 73. Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, et al. A marker for the end of adolescence. *Current Biology*. 2004 Dec 14(24):R1038–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15620633/>
 74. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*. 2007 Dec;11(6):429–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936039/>

75. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiology International*. 2006 Jan;23(1-2):497–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687322/>
76. Roenneberg, Pilz, Zerbini, Winnebeck. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology*. 2019 Jul 12;8(3):54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336976/>
77. Kantermann T, Sung H, Burgess HJ. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the Dim Light Melatonin Onset. *J Biol Rhythms*. 2015 Oct;30(5):449-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26243627/>
78. Carissimi A, Dresch F, Martins AC, Levandovski RM, Adan A, Natale V, et al. The influence of school time on sleep patterns of children and adolescents. *Sleep Medicine*. 2016 Mar 1;19:33–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945715020316>
79. Logan RW, Hasler BP, Forbes EE, Franzen PL, Torregrossa MM, Huang YH, et al. Impact of Sleep and Circadian Rhythms on Addiction Vulnerability in Adolescents. *Biological Psychiatry*. 2018 Jun;83(12):987–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373120/>
80. Crowley SJ, Acebo C, Carskadon MA. Sleep, Circadian Rhythms, and Delayed Phase in Adolescence. *Sleep medicine*. 2007 Sep 8;(6): 602-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17383934/>
81. Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, Tate BA, Seifer R. An Approach to Studying Circadian Rhythms of Adolescent Humans. *Journal of Biological Rhythms*. 1997 Jun;12(3):278–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9181439/>
82. Hagenauer MH, Lee TM. The Neuroendocrine Control of the Circadian System: Adolescent Chronotype. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2012 Aug 1;33(3):211–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4762453/?report=reader>
83. Carskadon MA. Maturation of processes regulating sleep in adolescents. In: Marcus CL, Carroll JL, Donnelly DF, Loughlin GM, editors. *Sleep in Children: Developmental Changes in Sleep Patterns*. ed 2 Informa Healthcare; 2008. pp. 95–109.
84. Konrad K, Firk C, Uhlhaas PJ. Brain development during adolescence: neuroscientific insights into this developmental period. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Jun;110(25):425-31. doi: 10.3238/arztebl.2013.0425. Epub 2013 Jun 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705203/>
85. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000 Jun;24(4):417–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10817843/>
86. Steinberg L. Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*. 2005 Feb;9(2):69–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668099/>

87. Wahlstrom D, Collins P, White T, Luciana M. Developmental Changes in Dopamine Neurotransmission in Adolescence: Behavioral Implications and Issues in Assessment. *Brain and cognition*. 2010 Feb 1;72(1):146. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2815132/>
88. Crowley SJ, Van Reen E, LeBourgeois MK, Acebo C, Tarokh L, Seifer R, et al. A Longitudinal Assessment of Sleep Timing, Circadian Phase, and Phase Angle of Entrainment across Human Adolescence. *PLoS ONE*. 2014 Nov 7;9(11):e112199. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25380248/>
89. Nasim M, Saade M, AlBuhairan F. Sleep deprivation: prevalence and associated factors among adolescents in Saudi Arabia. *Sleep Medicine*. 2019 Jan;53:165–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529632/>
90. Felden ÉPG, Filipin D, Barbosa DG, Andrade RD, Meyer C, Louzada FM. Factors associated with short sleep duration in adolescents. *Revista Paulista de Pediatria*. 2016 34:64–70. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/hzLzpkCWSbkPSDtpMnxYVck/?lang=en>
91. Hagenauer MH, Lee TM. Adolescent sleep patterns in humans and laboratory animals. *Hormones and Behavior*. 2013 Jul;64(2):270–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998671/>
92. Constantino DB, Tonon AC, de Oliveira MAB, Amando GR, Freitas JJ, Xavier NB, et al. Effects of lighting patterns in pubertal development and metabolism of female wistar rats. *Physiology & Behavior*. 2022 Jan 1;243:113641. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34748861/>
93. Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: A systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews*. 2012 Jun;16(3):213–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784676/>
94. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep Duration From Infancy to Adolescence: Reference Values and Generational Trends. *PEDIATRICS*. 2003 Feb 1;111(2):302–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12563055/>
95. Tarokh L, Short M, Crowley SJ, Fontanellaz-Castiglione CEG, Carskadon MA. Sleep and Circadian Rhythms in Adolescence. *Current Sleep Medicine Reports*. 2019 Nov 27;5(4):181–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40675-019-00155-w>
96. Cain N, Gradisar M. Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep medicine [Internet]*. 2010;11(8):735–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673649>
97. Carter B, Rees P, Hale L, Bhattacharjee D, Paradkar MS. Association Between Portable Screen-Based Media Device Access or Use and Sleep Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2016;170(12):1202–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27802500>
98. Exelmans L, Van den Bulck J. Binge Viewing, Sleep, and the Role of Pre-Sleep Arousal. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017 Aug 15;13(08):1001–8. Available from: <http://jcs.m.aasm.org/viewabstract.aspx?pid=31062>

99. Touitou Y, Touitou D, Reinberg A. Disruption of adolescents' circadian clock: The vicious circle of media use, exposure to light at night, sleep loss and risk behaviors. *Journal of Physiology-Paris*. 2016 Nov;110(4):467–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928425717300347>
100. Caumo GH, Spritzer D, Carissimi A, Tonon AC. Exposure to electronic devices and sleep quality in adolescents: A matter of type, duration, and timing. *Sleep Health*. 2020 Apr;6(2):172-178. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111524/>
101. Carissimi A, Martins AC, Dresch F, da Silva LC, Zeni CP, Hidalgo MP. School start time influences melatonin and cortisol levels in children and adolescents – a community-based study. *Chronobiology International*. 2016 Aug 31;33(10):1400–9. Available from:
102. Jenni OG, Achermann P, Carskadon MA. Homeostatic Sleep Regulation in Adolescents. *Sleep*. 2005 Nov;28(11):1446–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16335485/>
103. Taylor DJ, Jenni OG, Acebo C, Carskadon MA. Sleep tendency during extended wakefulness: insights into adolescent sleep regulation and behavior. *Journal of Sleep Research*. 2005 Sep;14(3):239–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16120098/>
104. Nelson A, Faraguna U, Zoltan J, Tononi G, Cirelli C. Sleep Patterns and Homeostatic Mechanisms in Adolescent Mice. *Brain Sciences*. 2013 Mar 19;3(4):318–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772316/>
105. Walker MP. *Why we sleep: the new science of sleep and dreams*. UK: Penguin; 2017.
106. Carskadon MA, Acebo C. Regulation of Sleepiness in Adolescents: Update, Insights, and Speculation. *Sleep*. 2002 Sep;25(6):606–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12224839/>
107. Carskadon MA. Sleep and Circadian Rhythms in Children and Adolescents: Relevance for Athletic Performance of Young People. *Clinics in Sports Medicine*. 2005 Apr;24(2):319–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15892926/>
108. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*. 1993;16(3):258–262. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15892926/>
109. Crowley, S. J., Cain, S. W., Burns, A. C., Acebo, C. & Carskadon, M. A. Increased sensitivity of the circadian system to light in early/mid-puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 4067–4073 (2015). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301944>
110. Crowley SJ, Eastman CI. Human adolescent phase response curves to bright white light. *J Biol Rhythms*. 2017;32:334–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651468/>
111. Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, Carskadon MA. An update on adolescent sleep: new evidence informing the perfect storm model. *J Adolesc*. 2018;67:55–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908393/>

112. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016 Jun 15;12(06):785–6. Available from: <https://aasm.org/resources/pdf/pediatricssleepdurationconsensus.pdf/>
113. Basch CE, Basch CH, Ruggles KV, Rajan S. Prevalence of Sleep Duration on an Average School Night Among 4 Nationally Representative Successive Samples of American High School Students, 2007–2013. *Preventing Chronic Disease*. 2014 Dec 11;11:1-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264412/>
114. Hasler BP, Dahl RE, Holm SM, Jakubcak JL, Ryan ND, Silk JS, et al. Weekend–weekday advances in sleep timing are associated with altered reward-related brain function in healthy adolescents. *Biological Psychology*. 2012 Dec;91(3):334–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22960270/>
115. Skeldon AC, Phillips AJK, Dijk D-J. The effects of self-selected light-dark cycles and social constraints on human sleep and circadian timing: a modeling approach. *Scientific Reports*. 2017 Mar 27;7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28345624/>
116. Crowley SJ, Carskadon MA. Modifications To Weekend Recovery Sleep Delay Circadian Phase In Older Adolescents. *Chronobiology International*. 2010 Aug;27(7):1469–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415304/>
117. Touitou Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *Journal of Physiology-Paris*. 2013 Sep;107(4):323–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23542542/>
118. Carskadon MA. Patterns of sleep and sleepiness in adolescents. *Pediatrician*. 1990;17(1):5–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2315238/>
119. Wolfson AR, Carskadon MA. Sleep Schedules and Daytime Functioning in Adolescents. *Child Development*. 1998 Aug;69(4):875. Available from: <https://www.jstor.org/stable/1132351>
120. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018 Nov 20;20(1):49–65. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41583-018-0088-y>
121. Shirtcliff EA, Allison AL, Armstrong JM, Slattery MJ, Kalin NH, Essex MJ. Longitudinal stability and developmental properties of salivary cortisol levels and circadian rhythms from childhood to adolescence. *Developmental Psychobiology*. 2011 Sep 27;54(5):493–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21953537/>
122. Schaal S, Peter M, Randler C. Morningness-eveningness and physical activity in adolescents. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2010 Jan;8(2):147–59. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1612197X.2010.9671939>
123. Olds TS, Maher CA, Matricciani L. Sleep Duration or Bedtime? Exploring the Relationship between Sleep Habits and Weight Status and Activity Patterns. *Sleep*. 2011 Oct 34(10):1299–307. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174832/>

124. Kovac J, Husse J, Oster H. A time to fast, a time to feast: The crosstalk between metabolism and the circadian clock. *Molecules and Cells*. 2009 Aug;28(2):75–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19714310/>
125. Kauderer S, Randler C. Differences in time use among chronotypes in adolescents. *Biological Rhythm Research*. 2013 Aug;44(4):601–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09291016.2012.721687>
126. Richardson CE, Gradisar M, Short MA, Lang C. Can exercise regulate the circadian system of adolescents? Novel implications for the treatment of delayed sleep-wake phase disorder. *Sleep Medicine Reviews*. 2017 Aug;34:122–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546185/>
127. Anders TF, Carskadon MA, Dement WC, Harvey K. Sleep habits of children and the identification of pathologically sleepy children. *Child Psychiatry & Human Development*. 1978 Sep;9(1):56–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/720155/>
128. Tonon AC, Pilz LK, Markus RP, Hidalgo MP, Elisabetsky E. Melatonin and Depression: A Translational Perspective From Animal Models to Clinical Studies. *Frontiers in Psychiatry*. 2021 Apr 8;12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33897495/>
129. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008 Oct 23(7):571–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2612129/>
130. Boyce P, Barriball E. Circadian rhythms and depression. *Australian Family Physician*. 2010 May 1 39(5):307–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485718/>
131. Emens J, Lewy A, Kinzie JM, Arntz D, Rough J. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 2009 Aug;168(3):259–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524304/>
132. Robillard R, Carpenter JS, Rogers NL, Fares S, Grierson AB, Hermens DF, et al. Circadian rhythms and psychiatric profiles in young adults with unipolar depressive disorders. *Translational Psychiatry*. 2018 Oct 9;8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301878/>
133. Raoux N, Benoit O, Dantchev N, Denise P, Franc B, Allilaire JF, et al. Circadian pattern of motor activity in major depressed patients undergoing antidepressant therapy: relationship between actigraphic measures and clinical course. *Psychiatry Research*. 1994 Apr 1;52(1):85–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8047624/>
134. Volkens A. Motor activity and autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2003 Sep;76(1-3):23–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12943930/>
135. Berle JO, Hauge ER, Oedegaard KJ, Holsten F, Fasmer OB. Actigraphic registration of motor activity reveals a more structured behavioural pattern in schizophrenia than in major depression. *BMC Research Notes*. 2010 May 27;3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507606>
136. Hauge ER, Berle JØ, Oedegaard KJ, Holsten F, Fasmer OB. Nonlinear Analysis of Motor Activity Shows Differences between Schizophrenia and Depression: A Study Using

- Fourier Analysis and Sample Entropy. Tell F, editor. PLoS ONE. 2011 Jan 28;6(1):e16291. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21297977/>
137. Sack DA, Rosenthal NE, Parry BL, Wehr TA. Biological rhythms in psychiatry H.Y. Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology: the third generation of progress*, Raven Press, New York (1987).
138. Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*, Raven Press, New York (1995).
139. Avery DH, Wildschiødtz G, Rafaelsen OJ. Nocturnal temperature in affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1982 Mar 1;4(1):61–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6461688/>
140. Goetze U, Tölle R. Circadian Rhythm of Free Urinary Cortisol, Temperature and Heart Rate in Endogenous Depressives and under Antidepressant Therapy. *Neuropsychobiology*. 1987;18(4):175–84. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/118414>
141. Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, Darcourt G. Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *American Journal of Psychiatry*. 1988 Sep;145(9):1133–7.
142. Souète E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Research*. 1989 Jun 1;28(3):263–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2762432/>
143. Posener JA, DeBattista C, Williams GH, Chmura Kraemer H, Kalehzan BM, Schatzberg AF. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2000 Aug 1;57(8):755–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10920463/>
144. Beck-Friis J, Ljunggren J-G, Thorén M, Rosen D von, Kjellman BF, Wetterberg L. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*. 1985 Jan;10(2):173–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2994141/>
145. Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biological Psychiatry*. 1984 Aug 1;19(8):1215–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6498244/>
146. Tonon AC, Carissimi A, Schmitt RL, de Lima LS, Pereira FDS, Hidalgo MP. How do stress, sleep quality, and chronotype associate with clinically significant depressive symptoms? A study of young male military recruits in compulsory service. *Revista Brasileira De Psiquiatria*. 2020 Jan 1;42(1):54–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166545/>
147. Moraes CÁ, Cambras T, Diez-Noguera A, Schmitt R, Dantas G, Levandovski R, et al. A new chronobiological approach to discriminate between acute and chronic depression

- using peripheral temperature, rest-activity, and light exposure parameters. *BMC Psychiatry*. 2013 Mar 9;13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23510455/>
148. Hallonquist JD, Goldberg MA, Brandes JS. Affective Disorders and Circadian Rhythms. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 1986 Apr;31(3):259–72. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/070674378603100315>
149. The 24-Hour Profile of Plasma Prolactin in Men With Major Endogenous Depressive Illness. *Archives of General Psychiatry*. 1989 Sep 1;46(9):813. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2774848/>
150. Halbreich U. Cortisol Secretion in Endogenous Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1985 Sep 1;42(9):909. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4037991/>
151. Caumo W, Hidalgo MP, Souza A, Torres ILS, Antunes LC. Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. *Journal of Pain Research*. 2019;12:545–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30787633/>
152. Branchey L, Weinberg U, Branchey M, Linkowski P, Mendlewicz J. Simultaneous Study of 24-Hour Patterns of Melatonin and Cortisol Secretion in Depressed Patients. *Neuropsychobiology*. 1982;8(5):225–32. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/117903>
153. Stetler C. Uncoupling of social zeitgebers and diurnal cortisol secretion in clinical depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Nov;29(10):1250–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453004000332>
154. Jacobson NS, Dobson KS, Truax PA, Addis ME, Koerner K, Gollan JK, et al. A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1996;64(2):295–304. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8871414>
155. Lee A, Myung S-K, Cho JJ, Jung Y-J, Yoon JL, Kim MY. Night Shift Work and Risk of Depression: Meta-analysis of Observational Studies. *Journal of Korean Medical Science*. 2017 Jul 1;32(7):1091–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461311/>
156. Sack RL. Jet Lag. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 4;362(5):440–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20130253/>
157. Shear MK, Randall J, Monk TH, Ritenour A, Frank XTE, Reynolds C, et al. Social rhythm in anxiety disorder patients. *Anxiety*. 1994;1(2):90–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9160553>
158. Frank E, Swartz HA, Boland E. Interpersonal and social rhythm therapy: an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007 Sep 1;9(3):325–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202498/>

159. Frank E, Hlastala S, Ritenour A, Houck P, Xin Ming Tu, Monk TH, et al. Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: Results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biological Psychiatry*. 1997 Jun;41(12):1165–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9171907/>
160. Monk TH, Petrie SR, Hayes AJ, Kupfer DJ. Regularity of daily life in relation to personality, age, gender, sleep quality and circadian rhythms. *Journal of Sleep Research*. 1994 Dec;3(4):196–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10607126/>
161. Brown LF, Reynolds CF, Monk TH, Prigerson HG, Dew MA, Houck PR, et al. Social rhythm stability following late-life spousal bereavement: associations with depression and sleep impairment. *Psychiatry Research*. 1996 May;62(2):161–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8771613/>
162. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacology & Therapeutics*. 2007 May 114(2):222–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725807000368>
163. Zaki NFW, Spence DW, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Brown GM. Chronobiological theories of mood disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2017 Sep 11;268(2):107–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894915/>
164. Magnusson A, Partonen T. The Diagnosis, Symptomatology, and Epidemiology of Seasonal Affective Disorder. *CNS Spectrums*. 2005 Aug;10(8):625–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041294/>
165. Saeed SA, Bruce TJ. Seasonal affective disorders. *American Family Physician*. 1998 Mar 15;57(6):1340–6, 1351–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9531916/>
166. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000 Mar 1;101(3):176–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10721866/>
167. Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, et al. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Research*. 1990 Feb;31(2):131–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016517819090116M>
168. Chew KSY, McCleary R. The spring peak in suicides: A cross-national analysis. *Social Science & Medicine*. 1995 Jan 1;40(2):223–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0277953694E00709>
169. Van Houwelingen CA, Beersma DG. Seasonal changes in 24-h patterns of suicide rates: a study on train suicides in The Netherlands. *Journal of Affective Disorders*. 2001 Oct 1 66(2-3):215–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11578675>
170. Preti A, Miotto P, De Coppi M. Season and Suicide. *Crisis*. 2000 Mar;21(2):59–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11019481>
171. Harb F, Hidalgo MP, Martau B. Lack of exposure to natural light in the workspace is associated with physiological, sleep and depressive symptoms. *Chronobiology*

- International. 2014 Nov 26;32(3):368–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424517>
172. Husse J, Eichele G, Oster H. Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock. *BioEssays*. 2015 Aug 7;37(10):1119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26252253/>
173. Lam R. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. *Journal of Psychopharmacology*. 2008 Sep;22(7_suppl):13–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753278/>
174. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *International Clinical Psychopharmacology*. 2006 Feb 21(Supplement 1):S11–5. Available from: http://www.chronobiology.ch/wp-content/uploads/publications/2006_02.pdf
175. Hua P, Liu W, Chen D, Zhao Y, Chen L, Zhang N, et al. Cry1 and Tef gene polymorphisms are associated with major depressive disorder in the Chinese population. *Journal of Affective Disorders*. 2014 Mar 1;157:100–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581835/>
176. Griesauer I, Diao W, Ronovsky M, Elbau I, Sartori S, Singewald N, et al. Circadian abnormalities in a mouse model of high trait anxiety and depression. *Annals of Medicine*. 2014 May 1;46(3):148–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405329/>
177. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Dembinska-Krajewska D, Hauser J, Akiskal KK, Akiskal HH. Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2014 Apr;159:80–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679394/>
178. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK. A Survey of Genomic Studies Supports Association of Circadian Clock Genes with Bipolar Disorder Spectrum Illnesses and Lithium Response. Kato T, editor. *PLoS ONE*. 2012 Feb 22;7(2):e32091. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032091>
179. Li JZ, Bunney BG, Meng F, Hagenauer MH, Walsh DM, Vawter MP, et al. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 May 9;110(24): 9950–9955. Available from: <https://www.pnas.org/content/early/2013/05/08/1305814110.abstract?sid=93aad8a8-d4db-4e33-b406-e326b44171d2>
180. Maciukiewicz M, Dmitrzak-Weglarz M, Pawlak J, Leszczynska-Rodziewicz A, Zaremba D, Skibinska M, et al. Analysis of genetic association and epistasis interactions between circadian clock genes and symptom dimensions of bipolar affective disorder. *Chronobiology International*. 2014 Jul 1;31(6):770–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24673294/>
181. Liu I, Varintra P. Molecular basis for the association between depression and circadian rhythm. *Tzu Chi Medical Journal*. 2019;31(2):67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31007484/>
182. Koyanagi S, Hamdan AM, Horiguchi M, Kusunose N, Okamoto A, Matsunaga N, et al. cAMP-response element (CRE)-mediated transcription by activating transcription factor-4

- (ATF4) is essential for circadian expression of the Period2 gene. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011 Sep 16;286(37):32416–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21768648/>
183. Partonen T, Treutlein J, Alpman A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Annals of Medicine*. 2007 Jan;39(3):229–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17457720>
184. Utge SJ, Soronen P, Loukola A, Kronholm E, Ollila HM, Pirkola S, et al. Systematic analysis of circadian genes in a population-based sample reveals association of *TIMELESS* with depression and sleep disturbance. *PloS One*. 2010 Feb 18;5(2):e9259. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20174623/>
185. Krystal AD. Psychiatric Disorders and Sleep. *Neurologic Clinics*. 2012 Nov 30(4):1389–413. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493205/>
186. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019 Feb 7;23(4):2324–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734486/>
187. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression — results from psychobiological studies: an overview. *Biological Psychology*. 2001 Aug;57(1-3):67–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11454435/>
188. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *The Journal of clinical Psychiatry*. 2005;66(10):1254–69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259539>
189. Almeida OP, Pfaff JJ. Sleep complaints among older general practice patients: association with depression. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2005 55(520):864–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570788>
190. Riemann D. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *Journal of Affective Disorders*. 2003 Sep;76(1-3):255–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032702000721>
191. Mallon L, Broman J-E, Hetta J. Relationship Between Insomnia, Depression, and Mortality: A 12-Year Follow-Up of Older Adults in the Community. *International Psychogeriatrics*. 2000 Sep;12(3):295–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11081951>
192. Plante DT, Finn LA, Hagen EW, Mignot E, Peppard PE. Longitudinal associations of hypersomnolence and depression in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Journal of Affective Disorders*. 2017 Jan;207:197–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27723544/>
193. Espie CA, Emsley R, Kyle SD, Gordon C, Drake CL, Siriwardena AN, et al. Effect of Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Health, Psychological Well-being, and Sleep-Related Quality of Life: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019 Jan 1;76(1):21. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2704019>

194. Vedaø Ø, Kallestad H, Scott J, Smith ORF, Pallesen S, Morken G, et al. Effects of digital cognitive behavioural therapy for insomnia on insomnia severity: a large-scale randomised controlled trial. *The Lancet Digital Health*. 2020 Aug;2(8):e397–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328044/>
195. Jackson ML, Tolson J, Schembri R, Bartlett D, Rayner G, Lee VV, et al. Does continuous positive airways pressure treatment improve clinical depression in obstructive sleep apnea? A randomized wait-list controlled study. *Depression and Anxiety*. 2020 Dec 28;38(5):498–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33368782/>
196. Thase ME, Kupfer DJ, Fasiczka AJ, Buysse DJ, Simons AD, Frank E. Identifying an abnormal electroencephalographic sleep profile to characterize major depressive disorder. *Biological Psychiatry*. 1997 May;41(9):964–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9110102/>
197. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression — results from psychobiological studies: an overview. *Biological Psychology*. 2001 Aug;57(1-3):67–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11454435/>
198. Steiger A, Pawlowski M. Depression and Sleep. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jan 31;20(3):607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30708948/>
199. Benca RM. Sleep and Psychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1992 Aug 1;49(8):651. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1386215>
200. Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D. REM sleep dysregulation in depression: State of the art. *Sleep Medicine Reviews*. 2013 Oct;17(5):377–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079212001207>
201. Buysse DJ, Frank E, Lowe KK, Cherry CR, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. *Biological Psychiatry*. 1997 Feb 15;41(4):406–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322396000418>
202. Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, Coccaro SB, Camozzato AL, Chaves MLF. Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2009 May 14;63(3):283–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1819.2009.01965.x>
203. Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC, Caumo W, Torres I, Roenneberg T, et al. Depression Scores Associate With Chronotype and Social Jetlag in a Rural Population. *Chronobiology International*. 2011 Sep 6;28(9):771–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21895489>
204. Chelminski I, Ferraro FRichard, Petros TV, Plaud JJ. An analysis of the “eveningness–morningness” dimension in “depressive” college students. *Journal of Affective Disorders*. 1999 Jan;52(1-3):19–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10357014/>
205. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Urbe MP, Natale V, De Ronchi D, et al. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of Affective Disorders*. 2009 Dec 119(1-3):100–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032709000950>

206. Doyne EJ, Ossip-Klein DJ, Bowman ED, Osborn KM, et al. Running versus weight lifting in the treatment of depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1987;55(5):748–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3454786/>
207. Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*. 2008 Aug 23;116(6):777–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726137/>
208. Benedetti F, Dallaspèzia S, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Phase Advance Is an Actimetric Correlate of Antidepressant Response to Sleep Deprivation and Light Therapy in Bipolar Depression. *Chronobiology International*. 2007 Jan;24(5):921–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17994346>
209. Lewy A, Sack R, Miller L, Hoban T. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science*. 1987 Jan 16;235(4786):352–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798117/>
210. Peiser B. Seasonal affective disorder and exercise treatment: a review. *Biological Rhythm Research*. 2009 Feb;40(1):85–97. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09291010802067171>
211. Leproult R, Van Onderbergen A, L’Hermite-Baleriaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clinical Endocrinology*. 2005 Sep;63(3):298–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16117817/>
212. Robillard R, Carpenter JS, Feilds K-L, Hermens DF, White D, Naismith SL, et al. Parallel Changes in Mood and Melatonin Rhythm Following an Adjunctive Multimodal Chronobiological Intervention With Agomelatine in People With Depression: A Proof of Concept Open Label Study. *Frontiers in Psychiatry*. 2018 Dec 11;9:624. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297866/>
213. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno R, Pariante C, Markus RP. Effect of antidepressants on melatonin metabolite in depressed patients. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2009 23(3):315–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18562432>
214. Hidalgo MPL, Caumo W, Dantas G, Franco DG, Silva Torres IL, Pezzi J, et al. 6-Sulfatoxymelatonin as a predictor of clinical outcome in depressive patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2011 Apr;26(3):252–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21681816>
215. Jury Freitas J, Bertuol Xavier N, Comiran Tonon A, Carissimi A, Timm Pizutti L, Vieira Ilgenfritz CA, et al. 6-Sulfatoxymelatonin predicts treatment response to fluoxetine in major depressive disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2019 Dec 27;9:2045125319881927. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935872/>
216. Refinetti R, Menaker M. Effects of imipramine on circadian rhythms in the golden hamster. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1993 May;45(1):27–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0091305793900814>

217. Wirz-Justice A, Campbell CI. "Antidepressant drugs can slow or dissociate circadian rhythms." *Experientia*. 1982 Nov 38(11): 1301-1309. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01954918>
218. Pilz LK, Trojan Y, Quiles CL, Benvenuti R, Melo G, Levandovski R, et al. Effects of N-acetylcysteine and imipramine in a model of acute rhythm disruption in BALB/c mice. *Chronobiology International*. 2015 Mar 1;32(2):248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286136/>
219. Landgraf D, Joiner WJ, McCarthy MJ, Kiessling S, Barandas R, Young JW, et al. The mood stabilizer valproic acid opposes the effects of dopamine on circadian rhythms. *Neuropharmacology*. 2016 Aug 1;107:262–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033596/>
220. Johansson A-S, Brask J, Owe-Larsson B, Hetta J, Lundkvist GBS. Valproic acid phase shifts the rhythmic expression of Period2::Luciferase. *Journal of Biological Rhythms*. 2011 Dec 1;26(6):541–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215612/>
221. Griggs CA, Malm SW, Jaime-Frias R, Smith CL. Valproic acid disrupts the oscillatory expression of core circadian rhythm transcription factors. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2018 Jan 15;339:110–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229235/>
222. McCarthy MJ, Wei H, Nievergelt CM, Stautland A, Maihofer AX, Welsh DK, et al. Chronotype and cellular circadian rhythms predict the clinical response to lithium maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Feb 1;44(3):620–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333516/>
223. Mishra HK, Ying NM, Luis A, Wei H, Nguyen M, Nakhla T, et al. Circadian rhythms in bipolar disorder patient-derived neurons predict lithium response: preliminary studies. *Molecular Psychiatry*. 2021 Jul 1;26(7):3383–94. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01048-7>
224. Pisanu C, Congiu D, Melis C, Severino G, Angius A, Ardu R, et al. Involvement of core clock genes in lithium response. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017 Jul 12;19(8):645–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649929/>
225. McCarthy MJ, Wei H, Marnoy Z, Darvish RM, McPhie DL, Cohen BM, et al. Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. *Translational Psychiatry*. 2013 Oct 1;3(10):e318. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818008/>
226. Moriya S, Tahara Y, Sasaki H, et al. Effect of quetiapine on Per1, Per2, and Bmal1 clock gene expression in the mouse amygdala and hippocampus. *J Pharmacol Sci*. 2014;125(3):329–332. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24965164/>
227. Miranda AS, Moreira FA, Teixeira AL. The preclinical discovery and development of quetiapine for the treatment of mania and depression. *Expert Opin Drug Discov*. 2017 May;12(5):525-535. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271741/>
228. Rock PL, Goodwin GM, Wulff K, McTavish SF, Harmer CJ. Effects of short-term quetiapine treatment on emotional processing, sleep and circadian rhythms. *J*

- Psychopharmacol. 2016 Mar;30(3):273-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869012/>
229. Olson IR, Heide RJVD, Alm KH, Vyas G. Development of the uncinate fasciculus: Implications for theory and developmental disorders. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2015 Aug;14:50–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143154/>
230. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*. 2008 Nov 12;9(12):947–57. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn2513>
231. Jane CE, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006 Oct 47(12):1263-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17176381/>
232. Merikangas KR, He J-P, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49(10):980–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855043>
233. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;377(9783):2093–102. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21652063>
234. Circadian rhythm sleep–wake disturbances and depression in young people: implications for prevention and early intervention. *The Lancet Psychiatry*. 2021 Sep 1;8(9):813–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2215036621000341>
235. Lunsford-Avery JR, Gonçalves B da SB, Brietzke E, Bressan RA, Gadelha A, Auerbach RP, et al. Adolescents at clinical-high risk for psychosis: Circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up. *Schizophrenia Research*. 2017 Nov;189:37–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169087/>
236. Rao U, Poland RE. Electroencephalographic Sleep and Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Changes from Episode to Recovery in Depressed Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008 Dec;18(6):607–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672202/>
237. Forbes EE, Williamson DE, Ryan ND, Birmaher B, Axelson DA, Dahl RE. Peri-Sleep-Onset Cortisol Levels in Children and Adolescents with Affective Disorders. *Biological Psychiatry*. 2006 Jan;59(1):24–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112658/>
238. Kutcher S, Malkin D, Silverberg J, Marton P, Williamson P, Malkin A, et al. Nocturnal cortisol, thyroid stimulating hormone, and growth hormone secretory profiles in depressed adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1991 May 1;30(3):407–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2055876/>

239. Herbert J, Goodyer IM, Altham PME, Pearson J, Secher SM, Shiers HM. Adrenal secretion and major depression in 8- to 16-year-olds, II. Influence of co-morbidity at presentation. *Psychological Medicine*. 1996 Mar;26(2):257–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8685282/>
240. Goodyer IM, Herbert J, Altham PM. Adrenal steroid secretion and major depression in 8- to 16-year-olds, III. Influence of cortisol/DHEA ratio at presentation on subsequent rates of disappointing life events and persistent major depression. *Psychol Med*. 1998 Mar;28(2):265-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9572084/>
241. Mathew SJ, Coplan JD, Goetz RR, Feder A, Greenwald S, Dahl RE, et al. Differentiating Depressed Adolescent 24 h Cortisol Secretion in Light of Their Adult Clinical Outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Jul 1;28(7):1336–43. Available from: <https://www.nature.com/articles/1300184>
242. Naismith SL, Hermens DF, Ip TKC, Bolitho S, Scott E, Rogers NL, et al. Circadian profiles in young people during the early stages of affective disorder. *Translational Psychiatry*. 2012 May 1;2(5):e123. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365266/>
243. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Scott EM, Ip TKC, Hermens DF, et al. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: Comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *European Psychiatry*. 2013 Sep;28(7):412–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769680/>
244. Jezova D, Trebaticka J, Buzgoova K, Durackova Z, Hlavacova N. Lower activity of salivary alpha-amylase in youths with depression. *Stress*. 2020 Jun 22;1–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10253890.2020.1777975>
245. Kalak N, Gerber M, Kirov R, Mikoteit T, Yordanova J, Pühse U, et al. Daily Morning Running for 3 Weeks Improved Sleep and Psychological Functioning in Healthy Adolescents Compared With Controls. *Journal of Adolescent Health*. 2012 Dec;51(6):615–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174473/>
246. Rastad C, Ulfberg J, Sjöden P-O. High Prevalence of Self-Reported Depressive Mood During the Winter Season Among Swedish Senior High School Students. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006 Feb 7;45(2):231–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890856709620086>
247. Kristjánsdóttir J, Olsson GI, Sundelin C, Naessen T. Self-reported health in adolescent girls varies according to the season and its relation to medication and hormonal contraception – A descriptive study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2013 Aug 14;18(5):343–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23944249/>
248. Gehrman PR, Meltzer LJ, Moore M, Pack AI, Perlis ML, Eaves LJ, et al. Heritability of Insomnia Symptoms in Youth and Their Relationship to Depression and Anxiety. *Sleep*. 2011 Dec;34(12):1641–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208840/>
249. Sivertsen B, Harvey AG, Lundervold AJ, Hysing M. Sleep problems and depression in adolescence: results from a large population-based study of Norwegian adolescents aged 16–18 years. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2013 Nov 30;23(8):681–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292341/>

250. Urrila AS, Karlsson L, Kiviruusu O, Pelkonen M, Strandholm T, Marttunen M. Sleep complaints among adolescent outpatients with major depressive disorder. *Sleep Medicine*. 2012 Aug;13(7):816–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705242>
251. Liu X, Buysse DJ, Gentzler AL, Kiss E, Mayer L, Kapornai K, et al. Insomnia and Hypersomnia Associated with Depressive Phenomenology and Comorbidity in Childhood Depression. *Sleep*. 2007 Jan 1;30(1):83–90. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/30/1/83/2708180?login=true>
252. Kennard B, Silva S, Vitiello B, Curry J, Kratochvil C, Simons A, et al. Remission and Residual Symptoms After Short-Term Treatment in the Treatment of Adolescents With Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006 Dec 45(12):1404–11. Available from: <https://utsouthwestern.pure.elsevier.com/en/publications/remission-and-residual-symptoms-after-short-term-treatment-in-the>
253. Tao R, Emslie GJ, Mayes TL, Nakonezny PA, Kennard BD. Symptom Improvement and Residual Symptoms during Acute Antidepressant Treatment in Pediatric Major Depressive Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2010 Oct;20(5):423–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20973713/>
254. Urrila AS, Paunio T, Palomäki E, Marttunen M. Sleep in adolescent depression: physiological perspectives. *Acta Physiologica*. 2015 Jan 20;213(4):758–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25561272/>
255. Manglick M, Rajaratnam SM, Taffe J, Tonge B, Melvin G. Persistent sleep disturbance is associated with treatment response in adolescents with depression. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013 Jun 1;47(6):556–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23508680/>
256. Agostini A, Centofanti S. Normal Sleep in Children and Adolescence. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2021 Jan;30(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223054/>
257. Wong MM, Brower KJ. The prospective relationship between sleep problems and suicidal behavior in the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Journal of Psychiatric Research*. 2012 Jul;46(7):953–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551658/>
258. Lee YJ, Cho S-J, Cho IH, Kim SJ. Insufficient Sleep and Suicidality in Adolescents. *Sleep*. 2012 Apr 35(4):455–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3296786/>
259. Goldstein TR, Bridge JA, Brent DA. Sleep disturbance preceding completed suicide in adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2008 Feb;76(1):84–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18229986>
260. Van Zundert RMP, van Roekel E, Engels RCME, Scholte RHJ. Reciprocal Associations Between Adolescents' Night-Time Sleep and Daytime Affect and the Role of Gender and Depressive Symptoms. *Journal of Youth and Adolescence*. 2013 Aug 31;44(2):556–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996216>

261. Hansen BH, Skirbekk B, Oerbeck B, Wentzel-Larsen T, Kristensen H. Associations Between Sleep Problems and Attentional and Behavioral Functioning in Children With Anxiety Disorders and ADHD. *Behavioral Sleep Medicine*. 2013 Mar 5;12(1):53–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461477/#>
262. Souza CM, Hidalgo MPL. Midpoint of sleep on school days is associated with depression among adolescents. *Chronobiology International*. 2014 Mar 1;31(2):199–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24156519>
263. Augustinavicius JLS, Zanjani A, Zakzanis KK, Shapiro CM. Polysomnographic features of early-onset depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2014 Apr;158:11–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655760/>
264. Steiger A, Kimura M. Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2010 Mar;44(4):242–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19762038/>
265. Lopez J, Hoffmann R, Emslie G, Armitage R. Sex differences in slow-wave electroencephalographic activity (SWA) in adolescent depression. *Mental Illness*. 2012 Jan 30;4(1):15–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25478107/>
266. Armitage R, Hoffmann R, Emslie G, Rintelman J, Moore J, Lewis K. Rest-Activity Cycles in Childhood and Adolescent Depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004 Jun;43(6):761–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15167093/>
267. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. The independent relationships between insomnia, depression, subtypes of anxiety, and chronotype during adolescence. *Sleep Medicine*. 2014 Aug;15(8):934–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945714001634>
268. Roberts RE, Duong HT. Depression and insomnia among adolescents: A prospective perspective. *Journal of Affective Disorders*. 2013 May;148(1):66–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644326/>
269. Roane BM, Taylor DJ. Adolescent insomnia as a risk factor for early adult depression and substance abuse. *Sleep*. 2008 Oct 1;31(10):1351–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18853932/>
270. Gangwisch JE, Babiss LA, Malaspina D, Turner BJ, Zammit GK, Posner K. Earlier Parental Set Bedtimes as a Protective Factor Against Depression and Suicidal Ideation. *Sleep*. 2010 Jan;33(1):97–106. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802254/>
271. Lovato N, Gradisar M. A meta-analysis and model of the relationship between sleep and depression in adolescents: Recommendations for future research and clinical practice. *Sleep Medicine Reviews*. 2014 Dec;18(6):521–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857255/>
272. McMakin DL, Alfano CA. Sleep and Anxiety in Late Childhood and Early Adolescence. *Current opinion in psychiatry*. 2015 Nov 1;28(6):483–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670558/>

273. Pasch K. Adolescent Sleep, Risk Behaviors, and Depressive Symptoms: Are They Linked? *American Journal of Health Behavior*. 2010;34(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19814603>
274. Paksarian D, Rudolph KE, Stapp EK, Dunster GP, He J, Mennitt D, et al. Association of Outdoor Artificial Light at Night With Mental Disorders and Sleep Patterns Among US Adolescents. *JAMA Psychiatry*. 2020 Dec 1;77(12):1266. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32639562/>
275. Holm SM, Forbes EE, Ryan ND, Phillips ML, Tarr JA, Dahl RE. Reward-Related Brain Function and Sleep in Pre/Early Pubertal and Mid/Late Pubertal Adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2009 Oct;45(4):326–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19766936>
276. Blake MJ, Trinder JA, Allen NB. Mechanisms underlying the association between insomnia, anxiety, and depression in adolescence: Implications for behavioral sleep interventions. *Clinical Psychology Review*. 2018 Jul;63:25–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735818300175>
277. Casement MD, Keenan KE, Hipwell AE, Guyer AE, Forbes EE. Neural Reward Processing Mediates the Relationship between Insomnia Symptoms and Depression in Adolescence. *Sleep*. 2016 Feb 1;39(2):439–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26350468>
278. Saxvig IW, Pallesen S, Wilhelmsen-Langeland A, Molde H, Bjorvatn B. Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Medicine*. 2012 Feb;13(2):193–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153780>
279. Glozier N, O’Dea B, McGorry PD, Pantelis C, Amminger GP, Hermens DF, et al. Delayed sleep onset in depressed young people. *BMC Psychiatry*. 2014 Feb 8;14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506941/>
280. Sivertsen B, Harvey AG, Pallesen S, Hysing M. Mental health problems in adolescents with delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway. *Journal of Sleep Research*. 2014 Oct 31;24(1):11–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358244>
281. Haraden DA, Mullin BC, Hankin BL. The relationship between depression and chronotype: A longitudinal assessment during childhood and adolescence. *Depression and Anxiety*. 2017 Sep 8;34(10):967–76. Available from: <https://experts.illinois.edu/en/publications/the-relationship-between-depression-and-chronotype-a-longitudinal>
282. Haraden DA, Mullin BC, Hankin BL. Internalizing symptoms and chronotype in youth: A longitudinal assessment of anxiety, depression and tripartite model. *Psychiatry Research*. 2019 Feb 27;272:797–805. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178118317116>
283. Short MA, Gradisar M, Lack LC, Wright HR. The impact of sleep on adolescent depressed mood, alertness and academic performance. *Journal of Adolescence*. 2013 Dec;36(6):1025–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24215949/>

284. Bogen S, Legenbauer T, Gest S, Holtmann M. Lighting the mood of depressed youth: Feasibility and efficacy of a 2 week-placebo controlled bright light treatment for juvenile inpatients. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Jan;190:450–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551404/>
285. Kirschbaum I, Straub J, Gest S, Holtmann M, Legenbauer T. Short-term effects of wake- and bright light therapy on sleep in depressed youth. *Chronobiology International*. 2017 Nov 7;35(1):101–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07420528.2017.1388251>
286. Niederhofer H, Klitzing K von. Bright Light Treatment as Add-On Therapy for Depression in 28 Adolescents. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2011 Dec 22;13(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3304684/>
287. Bonnar D, Gradisar M, Moseley L, Coughlin A-M, Cain N, Short MA. Evaluation of novel school-based interventions for adolescent sleep problems: does parental involvement and bright light improve outcomes? *Sleep Health*. 2015 Mar;1(1):66–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073417/>
288. Dewald-Kaufmann JF, Oort FJ, Meijer AM. The effects of sleep extension and sleep hygiene advice on sleep and depressive symptoms in adolescents: a randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013 Nov 20;55(3):273–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24252173>
289. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010 Jul 14;11(8):589–99. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn2868>
290. Leibenluft E, Noonan BM, Wehr TA. Diurnal variation: Reliability of measurement and relationship to typical and atypical symptoms of depression. *Journal of Affective Disorders*. 1992 Nov;26(3):199–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1460170/>
291. Hersey RB. Emotional Cycles in Man. *Journal of Mental Science*. 1931 Jan 1;77(316):151–69. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-mental-science/article/emotional-cycles-in-man/A33002CCC11DE8F2F4BE7A81303C671C>
292. Whitton JL: Periodicities in self-reports of health, sleep and mood variables. *J Psychosom Res* 1978;22:111-115. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1979-20506-001>
293. Wehr TA, Goodwin FK: Biological rhythms and affective illness. *Weekly Psychiatry Update Series* 1978;28:1-7 available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/493539>
294. Clark LA, Watson D, Leeka J. Diurnal variation in the Positive Affects. *Motivation and Emotion*. 1989 Sep;13(3):205–34. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00995536>
295. Caminada H, De Bruijn F. Diurnal variation, morningness-eveningness, and momentary affect. *European Journal of Personality*. 1992 Mar;6(1):43–69. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1002/per.2410060105>

296. Monk TH, Fookson JE, Moline ML, Pollak CP. Diurnal variation in mood and performance in a time-isolated environment. *Chronobiology International*. 1985;2(3):185–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3870849/>
297. Watts C, Cox T, Robson J. Morningness-eveningness and diurnal variations in self-reported mood. *The Journal of Psychology*. 1983 Mar 1;113(2d Half):251–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6682443/>
298. Stone AA, Schwartz JE, Schkade D, Schwarz N, Krueger A, Kahneman D. A population approach to the study of emotion: Diurnal rhythms of a working day examined with the day reconstruction method. *Emotion*. 2006;6(1):139–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16637757/>
299. Adan A, Sánchez-Turet M. Gender Differences In Diurnal Variations Of Subjective Activation And Mood. *Chronobiology International*. 2001 Jan;18(3):491–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11475418/>
300. Wood C, Magnello ME. Diurnal changes in perceptions of energy and mood. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1992 Apr 1;85(4):191–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433057/>
301. Monk TH, Leng VC, Folkard S, Weitzman ED. Circadian rhythms in subjective alertness and core body temperature. *Chronobiologia*. 1983 Jan 1;10(1):49–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6851764/>
302. Wood C, Magnello ME, Sharpe MC. Fluctuations in perceived energy and mood among patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1992 Apr 1;85(4):195–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1290537/>
303. Boivin DB. Complex Interaction of the Sleep-Wake Cycle and Circadian Phase Modulates Mood in Healthy Subjects. *Archives of General Psychiatry*. 1997 Feb 1;54(2):145. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9040282/>
304. Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, Jarrett DB, Kupfer DJ. Rhythmic vs homeostatic influences on mood, activation, and performance in young and old men. *Journal of Gerontology*. 1992 Jul 1;47(4):P221-227. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1624698/>
305. Mecacci L, Scaglione MR, Vitrano I. Diurnal and monthly variations of temperature and self-reported activation in relation to sex and circadian typology. *Personality and Individual Differences*. 1991 Jan;12(8):819–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0191886991901485?via%3Dihub>
306. Kerkhof GA. The 24-Hour Variation of Mood Differs between Morning- and Evening-Type Individuals. *Perceptual and Motor Skills*. 1998 Feb;86(1):264–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9530746/>
307. Jeong Jeong H, Moon E, Min Park J, Dae Lee B, Min Lee Y, Choi Y, et al. The relationship between chronotype and mood fluctuation in the general population. *Psychiatry Research*. 2015 Oct 229(3):867–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178115005247>

308. Hall DP, Sing HC, Romanoski AJ. Identification and characterization of greater mood variance in depression. *The American Journal of Psychiatry*. 1991 Oct 1;148(10):1341–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1897614/>
309. Eastwood MR, Whitton JL, Kramer PM, Peter AM. Infradian Rhythms: A Comparison of Affective Disorders and Normal Persons. *Archives of General Psychiatry*. 1985 Mar 1;42(3):295–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/493539>
310. Gordijn MCM, Beersma DGM, Bouhuys AL, Reinink E, Van den Hoofdakker RH. A longitudinal study of diurnal mood variation in depression; characteristics and significance. *Journal of Affective Disorders*. 1994 Aug;31(4):261–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7989641/>
311. Benedetti F. Infradian mood fluctuations during a Major Depressive episode. *Journal of Affective Disorders*. 1996 Nov 25;41(2):81–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8961034/>
312. Waldmann, H. (1972) Die Tagesschwankungen in der Depression als rhythmisches Phänomen. *Fortschr. Neurol. Psychiatrie* 40, 83-104.
313. Graw P, Hole G, Gastpar M. Tagesschwankungen bei hospitalisierten depressiven Patienten während der Depression und in gesunden Zeiten. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1980 Sep;228(4):329–39.
314. Wefelmeyer T, Kuhs H. Diurnal Mood Variation in Melancholic Patients and Healthy Controls. *Psychopathology*. 1996;29(3):184–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8817739/>
315. Golier JA, Yehuda R, Schmeidler J, Siever LJ. Variability and severity of depression and anxiety in post traumatic stress disorder and major depressive disorder. *Depression and Anxiety*. 2001;13(2):97–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11301926/>
316. Stallone F, Huba GJ, Lawlor WG, Fieve RR. Longitudinal studies of diurnal variations in depression: a sample of 643 patient days. *Br J Psychiatry*. 1973 Sep;123(574):311-8. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1974-11324-001>
317. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Jun;35(6):773-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/655775/>
318. Lamers F, Swendsen J, Cui L, Husky M, Johns J, Zipunnikov V, et al. Mood reactivity and affective dynamics in mood and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*. 2018 Oct;127(7):659–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335438/>
319. Morris DW, Rush AJ, Jain S, Fava M, Wisniewski SR, Balasubramani GK, et al. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder: implications for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study data. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007 Sep 1;68(9):1339–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17915971/>
320. Huba GJ, Lawlor WG, Stallone F, Fieve RR. The use of autocorrelation analysis in the longitudinal study of mood patterns in depressed patients. *The British Journal of*

- Psychiatry: The Journal of Mental Science. 1976 Feb 1;128:146–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1252680/>
321. Stieglitz R, Haug H, Fährdrich E. Comparison Between Types of Diurnal Variations as Determined by Global Assessment and Daily Recordings of Mood. *Pharmacopsychiatry*. 1988 Nov;21(06):412–3. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1017030>
322. Carpenter LL, Kupfer DJ, Frank E. Is diurnal variation a meaningful symptom in unipolar depression? *J Affect Disord*. 1986 Nov-Dec;11(3):255–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2951413/>
323. Von Knorring L, Perris C, Strandman E. Diurnal variations in intensity of symptoms in patients of different diagnostic groups. *Archiv Fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*. 1977 Dec 28;224(4):295–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/564680/>
324. Wirz-Justice A. Diurnal variation of depressive symptoms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2008 Sep 1;10(3):337–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181887/>
325. Tölle R, Goetze U. On the daily rhythm of depression symptomatology. *Psychopathology*. 1987;20(5-6):237–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3454447/>
326. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
327. Tonon AC, Fuchs DFP, Barbosa Gomes W, Levandovski R, Pio de Almeida Fleck M, Hidalgo MPL, et al. Nocturnal motor activity and light exposure: Objective actigraphy-based marks of melancholic and non-melancholic depressive disorder. *Brief report. Psychiatry Research*. 2017 Dec;258:587–90.
328. Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Guglielmo E, Campori E, Smeraldi E. Perceived mood and skin body temperature rhythm in depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1998 Jul 28;248(3):157–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728735/>
329. Beersma DGM, Hoofdakker RH, Berkestijn HWBM (1983) Circadian rhythms in affective disorders. Body temperature and sleep physiology in endogenous depressives. In: Mendlewicz J, Van Praag HM (eds) *Biological rhythms and behavior*. Karger, New York, pp 114–12
330. Halaris A. *Chronobiology and psychiatric disorders*. Amsterdam, Elsevier; 1987.
331. Mendlewicz J, Van Praag HM. *Biological rhythms and behavior*. New York, Karger; 1983.
332. Peeters F, Berkhof J, Delespaul P, Rottenberg J, Nicolson NA. Diurnal mood variation in major depressive disorder. *Emotion*. 2006;6(3):383–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16938080/>
333. Schoevers RA, van Borkulo CD, Lamers F, et al. Affect fluctuations examined with ecological momentary assessment in patients with current or remitted depression and anxiety disorders. *Psychol Med*. 2021;51(11):1906–1915. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234092/>

334. Houben M, Van Den Noortgate W, Kuppens P. The relation between short-term emotion dynamics and psychological well-being: A meta-analysis. *Psychol Bull.* 2015 Jul;141(4):901-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822133/>
335. Van Genugten CR, Schuurmans J, van Ballegooijen W, Hoogendoorn AW, Smit JH, Riper H. Discovering different profiles in the dynamics of depression based on real-time monitoring of mood: a first exploration. *Internet Interv.* 2021;26:100437. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458105/>
336. Murray G. Diurnal mood variation in depression: A signal of disturbed circadian function? *Journal of Affective Disorders.* 2007 Sep;102(1-3):47-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17239958/>
337. Beck AT. *Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects.* New York, Harper and Row; 1967.
338. Haug HJ, Fähndrich E. Diurnal variations of mood in depressed patients in relation to severity of depression. *J Affect Disord.* 1990 May;19(1):37-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2140845/>
339. Rusting CL, Larsen RJ. Diurnal patterns of unpleasant mood: associations with neuroticism, depression, and anxiety. *J. Pers.* 1998 66:85-103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9457771/>
340. Bowen RC, Mahmood J, Milani A, Baetz M. Treatment for depression and change in mood instability. *J Affect Disord.* 2011 Jan;128(1-2):171-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674035/>
341. Fähndrich E. Clinical and Biological Parameters as Predictors for Antidepressant Drug Responses in Depressed Patients. *Pharmacopsychiatry.* 1983 16(06):179-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6665027/>
342. Stefanis CN. *Psychiatry: A World Perspective.* Amsterdam, Elsevier; 1990.
343. Reinink E, Bouhuys AL, Gordijn MCM, Van Den Hoofdakker RH. Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation of depressed patients: Longitudinal versus single day assessment of diurnal mood variation. *Biological Psychiatry.* 1993 Oct;34(7):471-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8268332/>
344. Haug H-J. Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biological Psychiatry.* 1992 Feb;31(3):271-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1547300/>
345. Riemann D, Wiegand M, Berger M. Are there predictors for sleep deprivation response in depressed patients? *Biol Psychiatry.* 1991 Apr 1;29(7):707-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2054442/>
346. Reinink E, Bouhuys N, Wirz-Justice A, van den Hoofdakker R. Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation by diurnal variation of mood. *Psychiatry Research.* 1990 May;32(2):113-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2367598/>

347. Rudolf GAE; Tolle R: Sleep deprivation and circadian rhythm in depression. *Psychiatra clin.* 1978 11:198-212. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/283752>
348. Larson R, Csikszentmihalyi M, Graef R. Mood variability and the psychosocial adjustment of adolescents. *Journal of Youth and Adolescence.* 1980 Dec;9(6):469–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24318310/>
349. Larson R, Lampman-Petratis C. Daily emotional states as reported by children and adolescents. *Child Development.* 1989 Oct 1;60(5):1250–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2805902/>
350. Feinstein C, Blouin AG, Egan J, Connors C, Keith. Depressive symptomatology in a child psychiatric outpatient population: Correlations with diagnosis. *Comprehensive Psychiatry.* 1984 Jul;25(4):379–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0010440X84900737>
351. Phenomenology associated with depressed moods in adolescents. *American Journal of Psychiatry.* 1979 Feb;136(2):156–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/760543/>
352. Larson, R., & Richards, M. (1998). Waiting for the weekend: Friday and Saturday night as the emotional climax of the week. *New Directions for Child and Adolescent Development,* 1998(82), 37–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12794950/>
353. Barber BL, Jacobson KC, Miller KE, Petersen AC. Ups and downs: daily cycles of adolescent moods. *New Dir Child Adolesc Dev.* 1998 Winter;(82):23-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12794949/>
354. Díaz-Morales JF, Escribano C, Jankowski KS. Chronotype and time-of-day effects on mood during school day. *Chronobiology International.* 2014 Aug 25;32(1):37–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25153134>
355. Costello EJ, Benjamin R, Angold A, Silver D. Mood variability in adolescents: a study of depressed, nondepressed and comorbid patients. *Journal of Affective Disorders.* 1991 Dec;23(4):199–212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1791265/>
356. Reid KJ, McGee-Koch LL, Zee PC. Cognition in circadian rhythm sleep disorders. *Prog Brain Res.* 2011;190:3-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1791265/>
357. Schmidt C, Collette F, Cajochen C, Peigneux P. A time to think: Circadian rhythms in human cognition. *Cognitive Neuropsychology.* 2007 Oct;24(7):755–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18066734/>
358. Wright KP, Hull JT, Czeisler CA. Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology.* 2002 283(6):R1370-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12388468>
359. Carrier J, Monk TH. Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiol Int.* 2000 Nov;17(6):719-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11128289/>

360. Kyriacou CP, Hastings MH. Circadian clocks: genes, sleep, and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*. 2010 Jun;14(6):259–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418150>
361. Aschoff J, Wever R. Human circadian rhythms: a multioscillatory system. *Federation Proceedings*. 1976 Oct 1;35(12):236–232. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/786739/>
362. Cajochen C, Khalsa SB, Wyatt JK, Czeisler CA, Dijk DJ. EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *The American Journal of Physiology*. 1999 Sep 1;277(3 Pt 2):R640-649. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10484479/>
363. Dijk D-J, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*. 1994 Jan;166(1):63–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8190360/>
364. Adan A, Guàrdia J. Circadian variations of self-reported activation: a multidimensional approach. *Chronobiologia*. 1993 Jul-Dec;20(3-4):233-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8131672/>
365. Escribano C, Díaz-Morales JF. Daily fluctuations in attention at school considering starting time and chronotype: an exploratory study. *Chronobiology International*. 2014 Mar 28;31(6):761–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679224/>
366. Bratzke D, Steinborn MB, Rolke B, Ulrich R. Effects of Sleep Loss and Circadian Rhythm on Executive Inhibitory Control in the Stroop and Simon Tasks. *Chronobiology International*. 2012 Jan 4;29(1):55–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22217101/>
367. Atkinson G, Reilly T. Circadian variation in sports performance. *Sports Med*. 1996; 21: 292–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8726347/>
368. Antle MC, Silver R. Circadian Insights into Motivated Behavior. *Behavioral Neuroscience of Motivation*. 2015;137–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26419240>
369. Edgar DM, Dement WC. Regularly scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse circadian clock. *The American Journal of Physiology*. 1991 Oct 1;261(4 Pt 2):R928-933. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1928438/>
370. Martínez-Pérez V, Palmero LB, Campoy G, Fuentes LJ. The role of chronotype in the interaction between the alerting and the executive control networks. *Scientific Reports*. 2020 Jul 17;10(1):11901. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68755-z>
371. Matchock RL, Toby Mordkoff J. Chronotype and time-of-day influences on the alerting, orienting, and executive components of attention. *Experimental Brain Research*. 2008 Sep 23;192(2):189–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18810396>
372. Scheer FAJL, Morris CJ, Shea SA. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity*. 2013 Mar;21(3):421–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456944/>

373. Sargent C, Zhou X, Matthews RW, Darwent D, Roach GD. Daily Rhythms of Hunger and Satiety in Healthy Men during One Week of Sleep Restriction and Circadian Misalignment. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jan 29;13(2):1-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772190/>
374. Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*. 2003 Apr 1;144(4):1506–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639935>
375. Korbonits M. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2004 Apr 25(1):27–68. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302204000032>
376. McMillan S. *History Magazine*. Niagara Falls, NY: Edward Zepletal; 2001.
377. Schimitt RL, Hidalgo MP. Desenvolvimento da versão breve da Escala de Ritmo Social. *J Bras Psiquiatr*. 2012;61:89–95. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/CkN8LR4zGpfxv4JxRqfCXdh/?lang=pt>
378. Murray G, Nicholas CL, Kleiman J, Dwyer R, Carrington MJ, Allen NB, et al. Nature's clocks and human mood: The circadian system modulates reward motivation. *Emotion*. 2009;9(5):705–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19803592/>
379. Qian J, Morris CJ, Caputo R, Garaulet M, Scheer FAJL. Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans. *International Journal of Obesity*. 2019 Aug 1;43(8):1644–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41366-018-0208-9#Sec7>
380. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and Ultradian Variations of Leptin in Normal Man under Continuous Enteral Nutrition: Relationship to Sleep and Body Temperature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998 Jun;83(6):1893–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626115/>
381. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmächer T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2004 Jun;286(6):E963–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14871884>
382. World Health Organization. *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (11th revision)*. Geneva; 2018.
383. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017 Jun;27(27):101–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28558878/>
384. Ng CKY, Schultheis AM, Bidard F-C, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast Cancer Genomics From Microarrays to Massively Parallel Sequencing: Paradigms and New Insights. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015 Feb 24;107(5). Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/5/djv015/890303>
385. Østergaard SD, Jensen SOW, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011 Aug 13;124(6):495–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838736/>

386. Zimmerman M, Ellison W, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Comprehensive Psychiatry*. 2015 Jan;56:29–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266848/>
387. Goldstein BL, Klein DN. A review of selected candidate endophenotypes for depression. *Clinical Psychology Review*. 2014 Jul;34(5):417–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006008/>
388. Park S-C, Kim Y-K. Contemporary Issues in Depressive Disorders. *Psychiatry Investigation*. 2019 Sep 25;16(9):633–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6761795/>
389. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*. 2013 May 14;11(1). Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-126>
390. Wong EHF, Yocca F, Smith MA, Lee C-M. Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: the drug hunters' perspective. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2010 Oct 1;13(9):1269–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716397/>
391. Ellsworth R, J. Decewicz D, D. Shriver C, L. Ellsworth D. Breast Cancer in the Personal Genomics Era. *Current Genomics*. 2010 May 1;11(3):146–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878980/>
392. Priyadharshini VS, Teran LM. Personalized Medicine in Respiratory Disease: Role of Proteomics. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2016 102:115–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827604/>
393. Xu J, Yang P, Xue S, Sharma B, Sanchez-Martin M, Wang F, et al. Translating cancer genomics into precision medicine with artificial intelligence: applications, challenges and future perspectives. *Human Genetics*. 2019 Jan 22;138(2):109–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671672/>
394. Insel TR. Next-Generation Treatments for Mental Disorders. *Science Translational Medicine*. 2012 Oct 10;4(155):155ps19–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23052292/>
395. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068826>
396. Gur RC, Calkins ME, Satterthwaite TD, Ruparel K, Bilker WB, Moore TM, et al. Neurocognitive Growth Charting in Psychosis Spectrum Youths. *JAMA Psychiatry*. 2014 Apr 1;71(4):366–74. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1819579>
397. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003 Nov 13;100(24):14293–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC283585/>

398. McGrath CL, Kelley ME, Holtzheimer PE, Dunlop BW, Craighead WE, Franco AR, et al. Toward a Neuroimaging Treatment Selection Biomarker for Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013 Aug 1;70(8):821. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760393/>
399. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Molecular Psychiatry*. 2013 Feb 26;18(9):963–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439482/>
400. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, Murphy CF, Lim KO, Gunning FM. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *Journal of Affective Disorders*. 2012 Jun;139(1):56–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425432/>
401. Kiosses DN, Ravdin LD, Gross JJ, Raue P, Kotbi N, Alexopoulos GS. Problem Adaptation Therapy for Older Adults With Major Depression and Cognitive Impairment. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jan 1;72(1):22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25372657/>
402. National Institute of Mental Health. About RDoC. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>
403. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*. 2000 Dec 15;23(8):1043-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11145319/>
404. Silva FG, Silva CR, Braga LB, Neto AS. Portuguese Children's Sleep Habits Questionnaire - validation and cross-cultural comparison. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jan-Feb;90(1):78-84. Available from:
405. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, Giannotti F. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 1996 Dec;5(4):251-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9065877/>
406. Ferreira VR, Carvalho LB, Ruotolo F, de Moraes JF, Prado LB, Prado GF. Sleep disturbance scale for children: translation, cultural adaptation, and validation. *Sleep Med*. 2009 Apr;10(4):457-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706856/>
407. Mouthon AL, Huber R. Methods in pediatric sleep research and sleep medicine. *Neuropediatrics*. 2015 Jun;46(3):159-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25961599/>
408. Reliability of sleep diaries for assessment of sleep/wake patterns. Rogers AE, Caruso CC, Aldrich MS *Nurs Res*. 1993 Nov-Dec;42(6):368-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8247821>
409. Ishihara K, Honma Y, Miyake S. Investigation of the children's version of the morningness-eveningness questionnaire with primary and junior high school pupils in Japan. *Percept Motor Skill* 1990;71:1353–4. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2466/pms.1990.71.3f.1353>

410. Finimundi M, Barin I, Bandeira D, Souza DO. Validity of a circadian rhythm scale - sleep/wake cycle for adolescents. *Revista Paulista de Pediatria*. 2012;30(3):409-414. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/z6prvtPKzBMCdD3DKwGjcPC/abstract/?lang=en>
411. Xie Y, Wu X, Tao S, Wan Y, Tao F. Development and validation of the self-rating of biological rhythm disorder for Chinese adolescents. *Chronobiology International*. 2022 Feb 1;39(2):198–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34632893/>
412. Oliveira MAB, Epifano K, Mathur S, Carvalho FG, Scop M, Carissimi A, et al. Validation of the English version of the Mood Rhythm Instrument. *BMC psychology*. 2020 Apr 17;8(1):35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303262/>
413. Carissimi, A.; Oliveira, M.A.B.; Frey, B.N.; Navarro, J.F.; Hidalgo, M.P.; Adan, A. Validation and psychometric properties of the Spanish Mood Rhythm Instrument. *Biol. Rhythm. Res.* 2019, Oct 8;1–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09291016.2019.1675023>
414. Francisco AP, Oliveira MAB de, Carissimi A, Fabris RC, Ilgenfritz CAV, Souza CM de, et al. Spanish translation of the mood rhythm instrument: a novel approach to mood evaluation. *Clin biomed res.* 2017;41–7. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-833290>
415. Alves Braga de Oliveira M, de Mendonça Filho EJ, Carissimi A, Lima Dos Santos Garay L, Scop M, Ruschel Bandeira D, et al. The Revised Mood Rhythm Instrument: A Large Multicultural Psychometric Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan 20;10(3):388. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498431/>
416. Pereira-Morales AJ, Casiraghi LP, Adan A, Camargo A. Mood rhythmicity is associated with depressive symptoms and caffeinated drinks consumption in South American young adults. *Chronobiol Int.* 2019 Feb;36(2):225-236. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395732/>
417. Kramer T, Iliffe S, Gledhill J, Garralda ME. Recognising and responding to adolescent depression in general practice: Developing and implementing the Therapeutic Identification of Depression in Young people (TIDY) programme. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2012 Apr 19;17(4):482–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523137/>

7. ARTIGO #1

Francisco AP, Cunha AMD, Tonon AC, Scop M, Mathur S, Caropreso L, et al. Characterization of self-perceived mood rhythmicity in adolescents. *Braz J Psychiatry*. 2021;00:000-000. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2092>

Adaptation and validation of the Mood Rhythm Instrument for use in Brazilian adolescents

Ana Paula Francisco,^{1,2}Ana Maria Delgado Cunha,^{1,3} Andre Comiran Tonon,^{1,2}Marina Scop,^{1,2} Salina Mathur,⁴Luisa Caropreso,^{5,6} Benicio Noronha Frey,^{5,6}Maria Paz Hidalgo^{1,2}

¹ Laboratório de Cronobiologia e Sono, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ² Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. ³ Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. ⁴ Department of Psychology, Neuroscience, and Behaviour, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. ⁵ Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. ⁶ Mood Disorders Program, Women's Health Concerns Clinic, St. Joseph's Healthcare, Hamilton, ON, Canada.

Correspondence: Ana Paula Francisco, Centro de Pesquisa Clínica, Laboratório de Cronobiologia e Sono, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, R. Ramiro Barcelos, 2350, sala 21617, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: labcronoesono@hcpa.edu.br

Submitted Feb 23 2021, accepted Sep 05 2021.

Abstract

Objective: Adapt and validate the Mood Rhythm Instrument (MRhI), a self-reported questionnaire that assesses self-perceived rhythmicity of mood-related symptoms in adults, into a version that assesses and evaluates perceived mood-related symptoms in adolescents (MRhI-Y). **Methods:** Adaptation of the Brazilian Portuguese version of the MRhI for an adolescent population followed three steps: review by consultants, analysis by experts, and pilot testing through a visual analogue scale (VAS). The final questionnaire (MRhI-Y) was applied to 171 adolescents aged 12-17 years. Internal consistency was calculated using Cronbach's alpha and McDonald's omega. The psychometric properties of the MRhI-Y were evaluated using

exploratory factor analysis (EFA). **Results:** The MRhI-Y was designed to use wording more appropriate for adolescents than that of the MRhI. Expert agreement about item quality ranged between 82 and 100%. Adolescents' VAS ratings indicated good comprehension of the items. Cronbach's alpha and McDonalds' omega coefficients were 0.71 and 0.74. The EFA resulted in a three-factor solution (affective, cognitive, and somatic). Younger adolescents (ages 12 to 13) reported lower rhythmicity scores than older groups (ages 14 to 15 and 16 to 17), even controlling for chronotype. **Conclusions:** The Brazilian Portuguese version of the MRhI-Y presented adequate comprehension by adolescents and good internal consistency. The MRhI-Y is a promising tool to improve our understanding of the underlying characteristics of mood fluctuation in adolescence. **Keywords:** Chronobiology; mood; adolescents; circadian rhythms

Introduction

In mammals, the circadian system synchronizes the rhythm of several cellular and physiological functions with the light-dark cycle.^{1,2} There is a large body of research showing that circadian rhythms are important for diverse behavioral and neurobiological functions, such as mood, memory, motor activity, hormone secretion, temperature, food intake, and sleep.^{3,4} Additionally, there are studies linking circadian system alterations to mood impairment⁵⁻⁸ and mood disorders.^{9,10} Nevertheless, little is known about the rhythmicity of other behavioral and physiological functions, such as appetite, sadness, irritability, self-esteem, and cognitive abilities.

Studies evaluating mood or behavioral circadian rhythmicity are scarce in populations of adolescents. One explanation for this knowledge gap is the absence of validated assessment tools for such a purpose. Recently, the Biological Rhythms Interview for Assessment in Neuropsychiatry was validated in children and adolescents (BRIAN-K) to evaluate biological patterns in four domains: sleep, activity, social, and eating. However, the BRIAN-K does not measure self-reported rhythmicity or self-perception of daily peaks of mood symptoms in adolescents.¹¹ The Mood Rhythm Instrument (MRhI) has been recently developed to assess self-perceived mood rhythmicity. Recent studies have shown that a higher number of items perceived as having daily peaks in MRhI were associated with higher scores of depressive symptoms and lower scores on well-being.¹² Also, self-perceived rhythmicity in MRhI, particularly in "pessimism" and "motivation to exercise," was associated with a higher risk of having a psychiatric disorder.¹³

The MRhI is a valuable tool for clinical and epidemiological research, as it provides information on core aspects of mood-related symptoms and behaviors. This study describes the

validation steps of the MRhI into a version for adolescents (MRhI-Y), including testing of the psychometric properties of the MRhI-Y in Brazilian adolescents.

Methods

The MRhI is a self-report questionnaire that assesses self-perceived rhythmicity and peak of mood symptoms over 24 hours in the past 15 days. Its 15 items cover cognitive, affective, and somatic domains.¹⁴ When a person answers “yes” to a daily peak in any MRhI item, they are also asked to report the time of day at which the peak occurs. The sum of categorical variables provides a total score that ranges from 0 to 15 (0 representing no perceived rhythmicity, and 15 denoting rhythmicity in all variables). The MRhI does not seem to be affected by memory bias recall,¹² and its Cronbach’s alpha coefficients were 0.70, 0.73, and 0.79 for the Portuguese,¹⁴ Spanish,¹⁵ and English versions,¹⁶ respectively. The MRhI has already been validated for adults in Brazilian Portuguese.^{12-14,17} We also applied the Puberty and Phase Preference Scale, a self-reported questionnaire used to measure chronotype through questions about schedule preferences. The higher the score, the greater the respondent’s morningness; the lower the score, the greater their eveningness. A Brazilian Portuguese version was used in this study.¹⁸

Adaptation from the adult version (MRhI) to an adolescent version (MRhI-Y)

Initially, a group of experts adapted the original MRhI scale into a new version for adolescents (MRhI-Y). This multidisciplinary team was composed of a certified child and adolescent psychiatrist, two clinical psychologists, an adult psychiatrist, two biomedical scientists, two medical students, one psychology student, and one biomedical science student.

The working group created a new version of the MRhI by adapting each question to be comprehensive and appropriate for adolescents’ sociocultural aspects. Then, certified child and adolescent psychiatrists were invited to evaluate the MRhI-Y. All 14 items were analyzed according to verbal comprehension (if the question was easy to understand), verbal fluency (if the question was written in the best possible way), clarity (if the question was clear), straightforwardness (if the question was direct), simplicity (if the question was formulated in the simplest way to ask it), relevance (if the question was relevant to adolescents), and focus (if the question had only one focus).^{19,20} The specialists reported whether they agreed or not with each criterion. Agreement higher than 80% between two specialists was considered adequate.^{19,20} The specialists were also able to make suggestions to improve the questionnaire further. Then, to assess item clarity, 19 adolescents were randomly invited from among the

sample of 171 adolescents to rate the questions using a visual analogue scale (VAS) from 0 (not clear) to 10 (very clear). The expert panel discussed the specialists' suggestions and the clarity of items until consensus was reached; all the necessary adjustments resulted in the final version of the MRhI-Y.

Finally, the research group administered the final questionnaire to a sample of 171 adolescents (12-17 years old) attending grades 6-12 at a public school in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. The sample was composed of 92 males (53.8%) and 79 females (46.2%). The mean age was 14.19 ± 1.58 . The proportion of participants studying in the morning was 57.7%, and in the afternoon, 42.3%. There were no differences between males or females in age or percentage of students studying in the morning or afternoon. The exclusion criteria were inability to complete or understand the questionnaire or signature of informed dissent by the students and their parents.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation. Variables were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. Comparisons of the frequency of the dichotomous MRhI-Y items according to sex were done by a chi-square test (χ^2). MRhI-Y time peak is shown as mode, and is also graphically represented using Rayleigh graphs compared by sex. Rayleigh graphs are clock-like distributions of circular data; the value for each individual is plotted around a circumference that represents a range of 24 hours. We compared the rhythmicity between different age groups using analysis of variance (ANOVA), and controlled for chronotype using analysis of covariance (ANCOVA). The instrument's internal consistency was calculated using Cronbach's alpha and McDonalds' omega, with alpha and omega values ≥ 0.7 deemed satisfactory indicators of internal consistency.²¹⁻²³

The psychometric properties of the MRhI-Y were evaluated using exploratory factor analysis (EFA). Since our data are binary, the EFA was carried out using a tetrachoric correlation matrix, with weighted least squares (WLS) extraction and oblimin rotation.^{24,25} To define the number of factors to be retained, we used Horn's parallel analysis, because it is based on the comparison of eigenvalues of the actual data to those of the simulative data.^{26,27} For comparison correction for the analyses, we used the Benjamini-Hochberg step-up false discovery rate method. Statistical analyses were conducted in PASW Statistics, Version 18 (SPSS Inc., Chicago, USA), R version 3.4.1 (package "psych"), and WINPEPI version 11.65. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

Ethics statement

The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre ethics committee (#18-0068 GPPG/HCPA) and was conducted in accordance with the declaration of Helsinki. All potential participants received an informed dissent to be signed by their parents if they disagreed with the adolescent's participation in the study. Participants who did not return the informed dissent signed by their parents were included.

Results

Step 1: adaptation process

The original MRhI items were rephrased based on the experts' recommendations, considering a lexicon and grammatical complexity more appropriate to adolescents. A few synonyms for uncommon words were also added. The expert panel reiterated the main important instructions, "Regarding the previous 15 days...", "If you answer yes, indicate below the approximate hour," and "Mark only one line" in all questions to make them clearer and easier to follow. Furthermore, researchers added a few examples on how to fill in the items to make the process more understandable. To enhance reliability and participation, researchers decided to exclude the question related to libido, to avoid misunderstandings and refusal to fill out the questionnaire. This choice was based on certain taboos raised around the subject and the variety of connotations regarding sexual content in youth. The score sum for all factors (verbal comprehension, verbal fluency, clarity, straightforwardness, simplicity, credibility, and focus) given by the child and adolescent psychiatrists ranged between 0.82 to 1.00, which indicates high agreement.¹⁹ Adolescents' VAS scores for each question ranged from 8.65 to 9.19, which indicates good comprehension of the items. The final version of the MRhI-Y is available as online-only supplementary material.

Step 2: reliability and validity

In this sample, McDonalds' omega reliability index was 0.74 and Cronbach's alpha coefficient was 0.71, suggesting adequate internal consistency. The actual data and the simulative data underwent Horn's parallel analysis, which yielded a three-factor model solution. Factor analysis of the categorical MRhI-Y items and their factor loadings are presented in Table 1. All factor loads obtained were between 0.47 and 0.79. The three-factor model solution represented good content validity regarding their group meaning in each factor. Values above 0.40 have been taken as acceptable representations of the factor.²⁸ The item talk to

friends presented a loading factor that was identical in two factors and a maximum load value of 0.30; therefore, we chose to exclude this item from the MRhI-Y. The first factor (cognitive) comprised physical exercise, energy, alertness, problem-solving, self-esteem, concentration, and memory. The second factor (affective) comprised irritability, anxiety, sadness, and pessimism. The third factor (somatic) included sleepiness and appetite. The factor that explains most of the variance belongs to the cognitive factor, followed by the affective factor and, lastly, the somatic factor.

Figure 1 displays the comparison between sexes and age groups for the frequency of rhythmicity for each MRhI-Y item. Alertness ($p = 0.013$) and physical exercise ($p < 0.001$) were significantly more rhythmic in males. The female respondents self-reported a higher presence of perceived rhythmicity in problem-solving ($p = 0.042$), appetite ($p = 0.002$), anxiety ($p = 0.002$), and sadness ($p = 0.005$). However, the finding related to the problem-solving item did not survive to multiple comparison correction. Sadness, memory, and pessimism were the only variables for which rhythmicity was $< 50\%$ in the total sample. Females and males had similar peak modes in the morning for self-esteem, concentration, memory, and appetite. Besides, males had a peak time in the morning for irritability and alertness, while females reported a peak for anxiety and energy. In the afternoon, both sexes had similar modes for motivation to exercise, pessimism, sleepiness, solving problems, and talk to friends. In the evening, males showed modes for sadness, anxiety, energy, and talk to friends; females showed modes for sadness, irritability, alertness, problem solving, and memory (Table 2). Most of the variables showed more than one mode (Figure 1).

Figure 2 shows the Rayleigh graphs for each MRhI-Y item. Using the Watson-Williams test, we found that males had significant later perceived peaks for alertness and sadness, as well as earlier peaks for self-esteem and concentration, compared to females. After multiple-comparison correction, the perceived peak for the concentration item did not differ between males and females, while all other previous findings remained statistically significant (Table 3).

The age was categorized into three groups (12-13, 14-15, and 16-17 years old). We calculated a rhythmicity score with the sum of items in the MRhI-Y that presented perceived rhythmicity during the day. Our sample presented a mean total rhythmicity of 8.78 ± 2.96 (mean \pm standard deviation [SD]). Using ANOVA, we found that adolescents aged 12-13 years presented a total score of perceived rhythmicity of 7.53 ± 3.03 , which was significantly lower than in those aged 14-15 (9.21 ± 2.57 ; $p = 0.004$) and 16-17 (9.65 ± 3.02 ; $p = 0.001$). There was no significant difference in mean perceived rhythmicity between the groups aged 14-15 and 16-

17 years. This finding suggests that younger adolescents showed lower perceived rhythmicity scores on MRhI-Y than the older ones. Even controlling for chronotype using ANCOVA, age was still significantly related to the perceived rhythmicity ($F_{2,157} = 6.823$, $p = 0.001$), while chronotype was not ($F_{1,157} = 0.451$, $p = 0.503$).

Discussion

This study describes the process of adaptation and validation of the MRhI into a version for adolescents aged 12-17 years, the MRhI-Y. The main modifications to the original scale involved synonyms and examples that facilitated the adolescents' understanding of the items. Factor analysis of the MRhI-Y showed a three-factor structure (cognitive, affective, and somatic).

By investigating self-perceived rhythmicity of mood-related symptoms in an adolescent sample, we observed some interesting similarities and differences in comparison to previous studies in adults.^{13,14} For instance, as previously observed in adults, sleepiness was the most rhythmic variable in adolescents, and appetite also had one of the highest perceived rhythmicities compared to other mood-related variables. On the other hand, while the peak of the cognitive items clustered in the morning in adults, they were spread throughout the day and night in adolescents. These findings are consistent with previous studies reporting a rhythmic nature of cognitive functions in all age groups,²⁹ with their peaks occurring at different times of the day. Generally, peaks of cognitive functions in morning-type persons are more frequently reported in the morning, whereas evening-types tend to report them more in the evening,³⁰ a physiological characteristic that changes as a function of age. Frequently, adolescents are evening-oriented, while adults are more prone to report morningness.³¹ In addition, our sample of adolescents perceived a peak for affective items more frequently than adults.¹³ Factor analysis demonstrated that the variable talk to friends presented a low loading factor. The MRhI-Y is designed to assess mood rhythmicity, and we believe the "talk to friends" item may be assessing not mood rhythmicity, but social rhythmicity – a different construct that needs to be explored further, since we do not have a valid instrument to assess it. Talk to friends was perceived as rhythmic in adolescents with a much higher frequency (70%) than in adults (< 32%). It is conceivable that being connected with one's friends may be more important for adolescents than for adults.³² Therefore, the rhythmicity around relationships may be more essential for adolescents in order to maintain their social network, although even being important, it seems to not be related to the mood rhythmicity construct.

Age-dependent changes in the circadian phase have been reported for physiological rhythms.³³ In this study, some behaviors were also described as potentially age-dependent characteristics: frequency and the multimodal distribution of the perceived peak. The total perceived rhythmicity in adolescents aged 12-13 years was significantly lower than in the other age ranges. Also, unlike adults, who had one peak mode for each variable, adolescents demonstrated more than one peak mode for most items.¹⁴ One possible explanation for the increase in self-perceived rhythmicity and decrease in older adolescents' multimodal distribution could be the brain maturation process. Adolescence is a phase where cerebral maturation, body changes, and physiological and behavioral adaptations occur.³⁴ Pubertal development is known to correlate with shifts in the circadian phase.³⁵ Older adolescents are more prone to engage in activities later in the day.³¹ However, in the MRhI-Y items for males, the only perceived peak late in the day was alertness. Talk to friends, sadness, appetite, concentration, and self-esteem showed similar perceived peaks between males and females; in all other items, peaks occurred later in the day for females. Since the pubertal stages³⁶ may affect the behavior and mood pattern of adolescents, future studies should evaluate the participants' pubertal phase.

As our study was performed among adolescents in a low-income region, its external validity is limited to this population. It is important to assess sensitivity and specificity in other countries, cultures, and socioeconomic backgrounds. Understanding the physiological self-perception of mood rhythmicity can help future researchers look for markers that could indicate a higher predisposition to mood disorders, or early signs of a mood episode. Finally, studies in clinical samples are crucial to uncovering potential differences between adolescents with and without mood disorders. In the context of mood disorders in adolescence, several studies have already proved the relevance of research into biological rhythms.^{8,37-39} Adolescents with depression showed a higher preference toward the eveningness chronotype, lower activity average, and an earlier peak for the most active hour during the day compared to controls.³⁷ Another study found an association with eveningness chronotype in adolescents with decreased separation anxiety, elevated symptoms of depression, and low levels of positive affect.³⁸ In this context, the MRhI-Y may become an important additional tool for the objective assessment of normal and pathological perceptions of mood variations, hence contributing to the diagnosis and treatment of mood disorders in this age range.

Tables and figures

Table 1 Exploratory factor analysis (EFA) of the Mood Rhythm Instrument, Youth version (MRhi-Y), based on a three-factor model

Questions	Factor 1 (cognitive)	Factor 2 (affective)	Factor 3 (somatic)	Factor 1 (cognitive)	Factor 2 (affective)	Factor 3 (somatic)
	EFA with all variables			EFA after excluding "Talk to friends"		
Alertness	0.49	-0.13	0.24	0.51	-0.12	0.24
Sleepiness	0.10	0.04	0.65	0.12	0.05	0.59
Solving problems	0.44	0.14	0.14	0.44	0.13	0.12
Self-esteem	0.49	0.23	-0.28	0.47	0.22	-0.28
Concentration	0.69	0.09	0.03	0.69	0.17	0.03
Appetite	0.05	0.08	0.60	0.07	0.08	0.63
Irritability	0.17	0.67	-0.03	0.17	0.66	-0.03
Anxiety	-0.15	0.54	0.31	-0.14	0.54	0.32
Sadness	0.08	0.80	0.00	0.09	0.81	0.00
Physical exercise	0.52	-0.22	0.08	0.52	-0.22	0.07
Memory	0.51	0.02	0.11	0.52	0.03	0.13
Pessimism	-0.13	0.76	0.02	-0.13	0.76	0.02
Talk to friends [†]	0.30	0.30	0.21	†	†	†
Energy	0.76	-0.02	-0.02	0.76	-0.01	-0.02
Eigenvalues	2.51	2.29	1.22	2.41	2.18	1.10
Variance explained (%)	42	38	20	42	38	19

Gray-shaded cells indicate the factor to which each item belongs. [†] Excluded item.

Figure 1 Frequency of perceived rhythmicity of each item and the mode of the daily peak for males and females. Some variables depict more than one mode. Variables that are underlined in the legend are significantly more rhythmic in females; variables that are double-underlined are significantly more rhythmic in males.

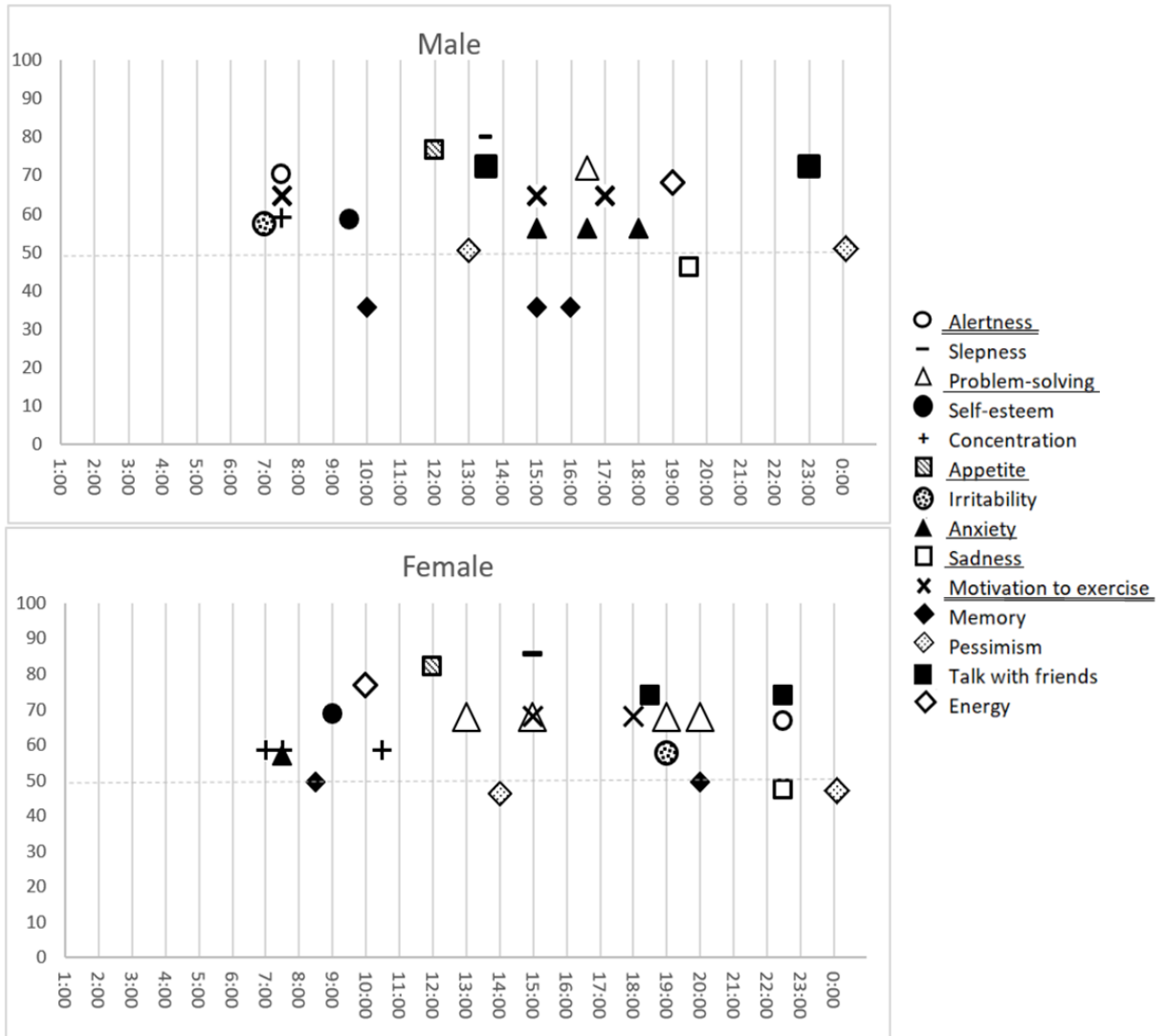


Table 2 Frequency of reported rhythmicity of the MRhi-Y items

MRhi-Y item	Rhythmic (yes)			χ^2		Benjamini-Hochberg step-up FDR method-adjusted p-value
	Total 171 (100.0)	Male 92 (53.8)	Female 79 (46.2)		p-value	
1. ... alertness...	116 (68.6)	70 (76.9)	46 (59)	5.48	0.013	0.036
2. ... sleepiness...	137 (82.5)	71 (79.8)	76 (85.7)	0.64	0.413	-
3. ... disposition to solve everyday problems...	117 (70.1)	56 (62.9)	61 (78.2)	3.93	0.042	0.098
4. ... self-esteem...	97 (58.8)	52 (57.8)	45 (60.0)	0.17	0.874	-
5. ... concentration...	105 (63.3)	55 (61.8)	50 (64.9)	0.66	0.748	-
6. ... appetite...	133 (79.2)	63 (70.0)	70 (89.7)	8.71	0.002	0.009
7. ... irritation...	96 (57.5)	49 (54.4)	47 (61.0)	0.49	0.434	-
8. ... anxiety...	94 (56.6)	40 (44.9)	54 (70.1)	9.66	0.002	0.009
9. ... sadness...	78 (46.7)	33 (36.7)	45 (58.4)	7.04	0.005	0.017
10. more prone to do physical exercise...	112 (66.3)	72 (79.1)	40 (51.3)	13.34	< 0.001	0.001
11. higher capacity to memorize...	70 (41.9)	36 (40)	34 (44.2)	0.15	0.638	-
12. ... pessimism...	82 (48.5)	42 (46.2)	40 (51.3)	0.26	0.539	-
13. ... talk to friends...	123 (71.9)	65 (71.4)	58 (75.3)	0.15	0.604	-
14. ... more energy...	122 (72.2)	67 (73.6)	55 (70.5)	0.08	0.731	-

Data presented as n (%), unless otherwise specified. Bold type denotes statistical significance. FDR = discovery rate; MRhi-Y = Mood Rhythm Instrument, Youth version.

Figure 2 Rayleigh graphs. Black and grey spots are the representation of the perceived peaks for males and females, respectively

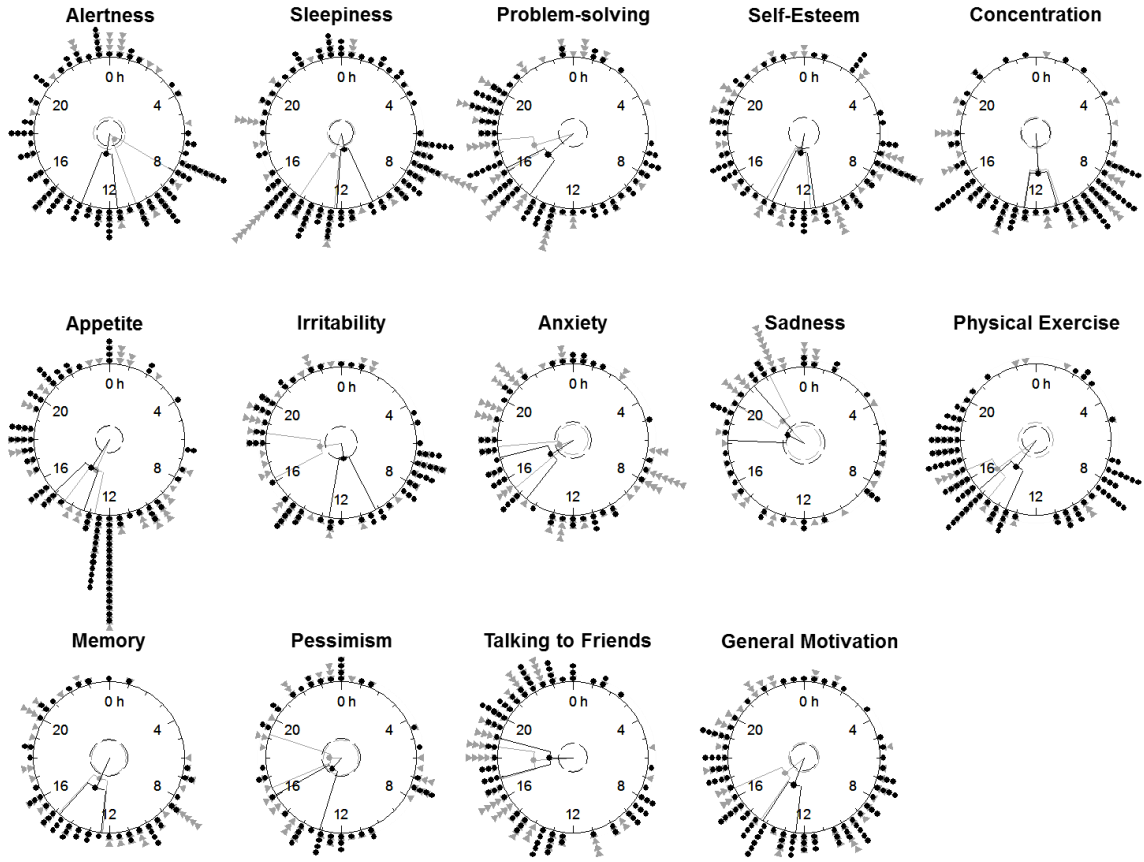


Table 3 Comparison of perceived peak times between males and females

MRhI-Y item	Male peak (h)	Female peak (h)	p-value	Benjamini-Hochberg step-up FDR method-adjusted p-value
1. ... alertness...	3:36 p.m.	10:00 a.m.	0.004	0.018
2. ... sleepiness...	1:48 p.m.	3:36 p.m.	0.070	-
3. ... disposition to solve everyday problems...	5:54 p.m.	5:24 p.m.	0.659	-
4. ... self-esteem...	11:12 a.m.	4:00 p.m.	< 0.001	0.001
5. ... concentration...	11:36 a.m.	2:12 p.m.	0.026	0.286
6. ... appetite...	3:30 p.m.	3:42 p.m.	0.839	-
7. ... irritation...	4:00 p.m.	4:00 p.m.	0.983	-
8. ... anxiety...	4:42 p.m.	6:54 p.m.	0.235	-
9. ... sadness...	10:18 p.m.	6:30 p.m.	< 0.001	0.001
10. ... more prone to do physical exercise...	4:24 p.m.	2:18 p.m.	0.065	-
11. higher capacity to memorize...	2:30 p.m.	3:48 p.m.	0.631	-
12. ... pessimism...	6:30 p.m.	4:48 p.m.	0.103	-
13. ... talk to friends...	7:54 p.m.	7:36 p.m.	0.787	-
14. ... more energy...	3:54 p.m.	4:54 p.m.	0.526	-

The median time was found by converting hours to radians for Watson-William analysis. The mean time for the participants is described as the time of day (a.m./p.m.). Bold type denotes statistical significance. FDR = false discovery rate; MRhI-Y = Mood Rhythm Instrument, Youth version.

Acknowledgements

This study was partly funded by the Fundo de Incentivo à Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (ACT), Pró-Reitoria de Pesquisa – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Propesq-UFRGS) (MS), Produtividade em Pesquisa – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PQ-CNPq) (MPH), and Programa Institucional de Internacionalização (PRINT-CAPES) (BNF).

We thank the schools that allowed us to work with their students; the professionals who helped us with the Mood Rhythm Instrument (MRhI) items: Luisa Klaus Pilz, Alicia Carissimi, Melissa

Oliveira, Raul Costa Fabris, Madeleine Scop Medeiros, and Luciene L. S. Garay; Tiago da Rocha Ribeiro, for his assistance with data collection; and CAPES, Propesq-UFRGS (MS), PQ-CNPq, and Pesquisador Visitante Especial-CNPq (PVE-CNPq) for the financial support provided.

Disclosure

APF received indirect funds from Janssen, Takeda, and Purdue Pharma that were not related to this research. The other authors report no conflicts of interest.

References

1. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418:935-41.
2. Roenneberg T, Kumar CJ, Mellow M. The human circadian clock entrains to sun time. *Curr Biol*. 2007;17:R44-5.
3. Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:701-11.
4. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:1569-74.
5. Schnell A, Albrecht U, Sandrelli F. Rhythm and mood: relationships between the circadian clock and mood-related behavior. *Behav Neurosci*. 2014;128:326-43.
6. Melo MC, Abreu RL, Linhares Neto VB, de Bruin PF, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:46-58.
7. Faria AD, de Azevedo Cardoso T, Mondin TC, de Mattos Souza LD, da Silva Magalhaes PV, Zeni CP, et al. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: a community study with drug-naïve young adults. *J Affect Disord*. 2015;186:145-8.
8. Dueck A, Berger C, Wunsch K, Thome J, Cohrs S, Reis O, et al. The role of sleep problems and circadian clock genes in attention-deficit hyperactivity disorder and mood disorders during childhood and adolescence: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124:127-38.
9. Nguyen C, Murray G, Anderson S, Filipowicz A, Ingram KK. In vivo molecular chronotyping, circadian misalignment, and high rates of depression in young adults. *J Affect Disord*. 2019;250:425-31.
10. Evans JA, Davidson AJ. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:283-323.
11. Berny T, Jansen K, de Azevedo Cardoso T, Mondin TC, da Silva RA, de Mattos Souza LD, et al. Construction of a biological rhythm assessment scale for children. *Trends*

- Psychiatry Psychother. 2018;40:53-60.
12. Pilz LK, Carissimi A, Francisco AP, Oliveira MA, Slyepchenko A, Epifano K, et al. Prospective assessment of daily patterns of mood-related symptoms. *Front Psychiatry*. 2018;9:370.
 13. Pilz LK, Carissimi A, Oliveira MA, Francisco AP, Fabris RC, Medeiros MS, et al. Rhythmicity of mood symptoms in individuals at risk for psychiatric disorders. *Sci Rep*. 2018;8:11402.
 14. de Souza CM, Carissimi A, Costa D, Francisco AP, Medeiros MS, Ilgenfritz CA, et al. The mood rhythm instrument: development and preliminary report. *Braz J Psychiatry*. 2016;38:148-53.
 15. Francisco AP, de Oliveira MA, Carissimi A, Fabris RC, Ilgenfritz CA, de Souza CM, et al. Spanish translation of the mood rhythm instrument: a novel approach to mood evaluation. *Clin Biomed Res*. 2017;37:41-47.
 16. Oliveira MA, Epifano K, Mathur S, Carvalho FG, Scop M, Carissimi A, et al. Validation of the English version of the mood rhythm instrument. *BMC Psychol*. 2020;8:35.
 17. de Oliveira MA, de Mendonça Filho EJ, Carissimi A, Dos Santos Garay LL, Scop M, Bandeira DR, et al. The revised mood rhythm instrument: a large multicultural psychometric study. *J Clin Med*. 2021;10:388.
 18. Finimundi M, Barin I, Bandeira D, Souza DO. Validação da escala de ritmo circadiano - ciclo vigília/sono para adolescentes. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30:409-14.
 19. Pasquali L. Instrumentos psicológicos: manual prático de elaboração. Brasília: LabPAM/IBAPP; 1999.
 20. Pasquali L. Instrumentação psicológica: fundamentos e práticas. Porto Alegre: Artmed; 2010.
 21. Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ*. 2011;2:53-5.
 22. Marôco J. Análise de equações estruturais: fundamentos teóricos, software & aplicações. 2nd ed. Edn Pêro Pinheiro: ReportNumber; 2014.
 23. Nunnally JC. An overview of psychological measurement. In: Wolman BB, editors. *Clinical diagnosis of mental disorders*. Boston: Springer; 1978. p. 97-146.
 24. Bartholomew DJ, Steele F, Moustaki I, Galbraith J. *Analysis of multivariate social science data*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2008.
 25. Linda K. Muthén BOM. *Mplus User's Guide*. 6th ed. Los Angeles; Muthén & Muthén; 2010.
 26. Horn JL. A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika*. 1965;30:179-85.

27. Ledesma RD, Valero-Mora P. Determining the number of factors to retain in EFA: an easy-to-use computer program for carrying out Parallel Analysis. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12:2.
28. Hais JF Jr, Black BC, Babin BJ, Anderson RE. *Multivariate data analysis: global edition*. 7th ed. London: Pearson Education; 2010.
29. Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Berga SL, Jarrett DB, Begley AE, et al. Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *J Sleep Res*. 1997;6:9-18.
30. Horne JA, Brass CG, Petitt AN. Circadian performance differences between morning and evening 'types'. *Ergonomics*. 1980;23:29-36.
31. Giannotti F, Cortesi F, Sebastiani T, Ottaviano S. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. *J Sleep Res*. 2002;11:191-9.
32. Wrzus C, Hänel M, Wagner J, Neyer FJ. Social network changes and life events across the life span: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 2013;139:53-80.
33. Hofman MA. The human circadian clock and aging. *Chronobiol Int*. 2000;17:245-59.
34. Sturman DA, Moghaddam B. The neurobiology of adolescence: changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1704-12.
35. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*. 1993;16:258-62.
36. Lee PA. Normal ages of pubertal events among American males and females. *J Adolesc Health Care*. 1980;1:26-9.
37. Merikanto I, Partonen T, Paunio T, Castaneda AE, Marttunen M, Urrila AS. Advanced phases and reduced amplitudes are suggested to characterize the daily rest-activity cycles in depressed adolescent boys. *Chronobiol Int*. 2017;34:967.
38. Haraden DA, Mullin BC, Hankin BL. Internalizing symptoms and chronotype in youth: a longitudinal assessment of anxiety, depression and tripartite model. *Psychiatry Res*. 2019;272:797-805.
39. Dahl RE, Ryan ND, Matty MK, Birmaher B, Al-Shabbout M, Williamson DE, et al. Sleep onset abnormalities in depressed adolescents. *Biol Psychiatry*. 1996;39:00190-5.

8. ARTIGO #2

Ana Paula Francisco, Andre Comiran Tonon, Guilherme Rodriguez Amando & Maria Paz Hidalgo (2022) Self-perceived rhythmicity in affective and cognitive functions is related to psychiatric symptoms in adolescents, *Chronobiology International*. DOI: 10.1080/07420528.2022.2147078

Self-perceived rhythmicity in affective and cognitive functions is related to psychiatric symptoms in adolescents.

Ana Paula Francisco^{1,2}, Andre Comiran Tonon^{1,2}, Guilherme Rodriguez Amando^{1,2}, Maria Paz Hidalgo^{1,2}

¹ Laboratório de Cronobiologia e Sono, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

² Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding Author:

Ana Paula Francisco

Laboratório de Cronobiologia e Sono do HCPA/UFRGS, Ramiro Barcelos, 2350, Centro de Pesquisa Clínica, sala 21617, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, CEP 90035-903;

Phone: +55 51 3359-8849; labcronoesono@hcpa.edu.br.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the relationship between self-perceived rhythms measured using the Mood Rhythm Instrument for adolescents (MRhI-Y) and depressive and psychiatric symptoms measured with the Children's Depressive Instrument (CDI) and the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). In this study, 186 adolescents were recruited in Rio Grande do Sul, Brazil. We performed a Spearman correlation analysis to evaluate the relationships between quantitative variables. All variables that had a statistically significant correlation were included in ANOVA multiple regression models. The dependent variables in

the multiple regression analyses were CDI score and total and emotional scores on the SDQ. We found that only Cognitive self-perceived rhythmicity contributed significantly to the first multiple regression with CDI as the outcome variable. The second regression with SDQ Emotional score as the outcome variable showed that female sex, age, and self-perceived affective rhythmicity contributed significantly to the model. The third regression with SDQ total score as the outcome variable showed that chronotype, self-perceived cognitive symptoms, and affective rhythmicity contributed significantly to the model. In conclusion, we found that lower self-perceived rhythmicity in cognitive factors and higher self-perceived rhythmicity in affective factors were related to presence and intensity of psychiatric and depressive symptoms.

Keywords: biological rhythms, cognitive rhythms, affective rhythms, chronobiology, mood rhythm, depressive symptoms, circadian rhythm.

1. INTRODUCTION

Most living organisms have developed an endogenous temporal system regulated by external clues (e.g., light, meals, social time, exercise) and internal mechanisms (e.g., clock genes and hormone secretion) (Kronfeld-Schor & Einat, 2012; Panda et al., 2002; Reppert & Weaver, 2002; Roenneberg et al., 2007). There is a considerable body of emerging evidence indicating that biological rhythm disruptions are involved as both cause and symptom in the pathophysiology of psychiatric disorders such as depression (Duarte Faria et al., 2015; Dueck et al., 2017; Melo et al., 2017; Nguyen et al., 2019; Schnell et al., 2014). Most studies conducted so far have investigated adult samples. However, there are studies in adolescents showing that biological rhythms are different in depressed and healthy controls (Tonon et al., 2022). For example, one study indicated that depressed teenage boys were more prone to eveningness than healthy controls, with a greater shift toward later-timed phases during weekends. However,

male teenagers experienced earlier phases, particularly on school days, and lower activity levels, particularly on weekends (Merikanto et al., 2017). Although there is much evidence showing the relationship between circadian disruption and mood disorders, there is still a lack of knowledge about the rhythmicity of depression symptoms, such as sadness and irritability. This information gap is even larger with regard to adolescents.

Previous studies have shown that mood follows a daily rhythm regulated by circadian processes (Wulff et al., 2010; Leibenluft et al., 1992). Some seminal studies have demonstrated that most humans show regular and periodic mood infradian rhythmicity and that amplitudes are greater during affective disorders (Eastwood, 1985; Plumlee, 1986). On the other hand, we observe a reduction in the amplitude of motor activity and other objective parameters (i.e. actimetry) related to circadian rhythmicity (Lyall et al., 2018). Studies investigating mood rhythmicity have mainly been conducted with small numbers of participants and they are scarce in adults and even rarer in adolescents. Mood oscillations during the day have been observed in healthy individuals. Still, it appears that most of the mood changes are gradual and not self-perceived, also being masked by random daily events (Hersey, 1931; Whitton, 1978).

Greater than normal perception of mood rhythmicity is important because it has already been associated with higher risk and greater severity of psychiatric disorders and depressive symptoms (Alves Braga de Oliveira et al., 2021; Pilz, Carissimi, Francisco, et al., 2018; Pilz, Carissimi, Oliveira, et al., 2018). An earlier study in adults from Brazil and Spain evaluating self-perceived rhythmicity through the Mood Rhythm Instrument (MRhI) showed that specific symptoms and behaviors, mostly pessimism and motivation to exercise, were associated with psychiatric disorders in adults (Pilz, Carissimi, Oliveira, et al., 2018). In addition, higher self-perceived rhythmicity measured with the MRhI was correlated with more depressive symptoms and lower well-being in a Brazilian sample (Pilz, Carissimi, Francisco, et al., 2018). Moreover,

a study involving participants from Canada, Spain, and Brazil found a correlation between the total sum of self-perceived rhythmicity assessed through the MRhI-r (a revised version with 11 items) and psychiatric symptoms evaluated using the SRQ-20 that was independent of participants' countries. This association was primarily driven by the affective dimension in adults, mostly by self-perceived rhythmicity in items like irritability, anxiety, sadness, and pessimism (Alves Braga de Oliveira et al., 2021). Recently, higher self-perceived rhythmicity was related to older age in adolescents (Francisco et al., 2022). However, to date, there are no studies in adolescents relating self-perceived rhythmicity with psychiatric disorders, as have been conducted with adults.

Adolescence is a critical period for neurodevelopment and is typically associated with emergence of psychiatric disorders, including depression (Olson et al., 2015; Paus et al., 2008). Expanding knowledge about factors possibly related to circadian misalignment that could be involved in psychiatric pathologies in adolescents should be of benefit for planning treatment and preventive strategies targeting mood episodes. This study aims to evaluate the relationship between self-perceived rhythms measured using the MRhI-Y and psychiatric symptoms measured with the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). We also aim to assess whether depressive symptoms measured with the Children's Depressive Instrument (CDI) are related to self-perceived rhythmicity assessed using the MRhI, as has been shown in adults. We hypothesized that adolescents with more numerous and/or more intense psychiatric symptoms would report higher total rhythmicity, as shown in adults.

2. METHODS

2.1 Sample selection and study design

The ethics committee approved this study (#18-0068 GPPG/HCPA), which was conducted in compliance with international ethical guidelines. Before they were asked to fill out the questionnaires, all participants were instructed to give their parents an informed consent form to be signed if they did not agree with the adolescents participating in the research.

In this study, 189 adolescents were recruited at a Public School in Rio Grande do Sul, Brazil. They were aged from 12-17 years and studying in grades 6 to 12. All data were collected on a single day in May 2018. Depending on the period during which each student attended school, data were collected in the morning or afternoon. Subjects who had not filled out the questionnaires were excluded from our analysis. This criterion excluded two individuals who had not completed the MRhI-Y and one subject who had not completed either the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) or the Children's Depression Inventory (CDI). The final sample analyzed comprised 186 adolescents.

2.2 Questionnaires

2.2.1 *Mood Rhythm Instrument for Youth (MRhI-Y)*

The MRhI-Y is a self-report questionnaire that assesses self-perceived rhythms related to mood in three domains (cognitive, affective, and somatic). It assesses the presence of self-perceived peaks in 24 hours in the past 15 days in adolescents aged 12-17 years. Each item can be answered as “yes” or “no” for the presence of self-perceived rhythmicity. The total self-perceived rhythmicity score ranges from 0-13 and is the sum of all variables that have a self-perceived rhythm. Also, self-perceived rhythm scores for each category can be found by summing the respective variables for each category: cognitive (alertness, solving problems,

self-esteem, concentration, physical exercise, memory, and energy), affective (sadness, irritability, anxiety, and pessimism), and somatic (appetite and sleep) (Francisco et al., 2022), 2022). The MRhI-Y has been validated in Brazilian Portuguese (Francisco et al., 2022).

2.2.2 Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

The SDQ is a 25-item screening questionnaire that can be used as a screening tool for psychiatric disorders in the last six months in children and adolescents (Goodman et al., 2000). It is divided into five scales with five items each: emotional symptoms (SDQ E), conduct problems (SDQ C), hyperactivity/inattention (SDQ H), peer relationship problems (SDQ PR), and prosocial behaviors. The SDQ total score is based on the sum of all items except prosocial behavior (Goodman et al., 2000). SDQ scores classify individuals as having no psychopathology symptoms (0-15), subclinical psychopathology symptoms (16-19), or clinically relevant psychopathology symptoms (20-40). Emotional Symptoms (0–5, normal; 6, subclinical; 7–10, clinical), Conduct Problems (0–3, normal; 4, subclinical; 5–10, clinical); Inattention–Hyperactivity Symptoms (0–5, normal; 6, subclinical, 7–10, clinical); and Peer Problems (0–3, normal; 4-5, clinical; 6-10 clinical). The SDQ has been translated into many languages and cultures, including Brazilian Portuguese (Fleitlich et al., 2000; Fleitlich-Bilyk & Goodman, 2004).

2.2.3 Children's Depression Inventory (CDI)

The CDI is a self-report questionnaire for assessment of depressive symptoms in children and adolescents. It emerged as an adaptation of the Beck Depression Inventory (Richter et al., 1998). The CDI has been adapted for Brazilian schoolchildren (Gouveia et al., 1995). It has 20 questions assessing depressive symptoms in the last 15 days. Each item can be answered as "no symptom," "symptom present," or "severe symptoms." The values for each question are

summed, and the highest possible score is 40. The cut-off score for depressive disorder is 17 (Gomes et al., 2013).

2.2.4 Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ)

The MCTQ is a self-report structured questionnaire that estimates information regarding sleep-wake behavior on school days and school-free days separately (Roenneberg et al., 2003). School days correspond to weekdays, and school-free days correspond to weekends. This questionnaire was used to obtain data on sleep onset, sleep end, sleep duration (the period between sleep onset and sleep end), the midpoint of sleep (midpoint between sleep onset and sleep end) on school days (MSW) and free days (MSF), social jetlag (difference between midpoint of sleep on weekdays and midpoint of sleep on free days), and MSFsc (mid-sleep time on free days corrected for sleep debt on school days; an indicator to estimate chronotype).

2.2.4 Puberty and Phase Preference Scale (PPPS)

The PPPS is a 10-item self-report questionnaire that evaluates chronotype by measuring schedule preferences regarding sleep, physical exercises, and school routines (Finimundi et al., 2012). Scores range from a minimum of 10 (minimum morning preference) to a maximum of 43 (maximum morning preference).

2.3 Statistical Analysis

Statistical analyses were completed using SPSS 24, and statistical significance was set at $p < 0.05$. All variables were analyzed using the Shapiro-Wilk test to examine normality of distribution. As appropriate, the study variables are expressed as median [interquartile interval] or n (%). We calculated the Cronbach's alpha of the MRhI-Y, SDQ, CDI and PPPS in this sample. The Mann Whitney test was used to compare the frequency of the dichotomous MRhI-Y questions by sex and school period (morning or afternoon), since our data are non-

parametric. We performed a Spearman correlation analysis to evaluate the relationships between quantitative variables. We used the correlation results to define the variables in the multiple regression models. All variables that had a statistically significant correlation were included in multiple regression models using ANOVA. The dependent variables in the multiple regression analyses were CDI, SDQ total score, and SDQ emotional score. As the individual variables did not present normal distributions, we performed a residual analysis in the linear regression model used. The residual analysis did reveal a normal variation and based on this it becomes possible to interpret the results of the linear regression even using variables that individually did not follow a normal distribution (“Multivariate Data Analysis,” 2006).

RESULTS

Table 1 presents the sociodemographic characteristics of the sample. The prevalence of depression in our sample according to CDI scores was 13.6%. According to their SDQ scores, 21.55% of the adolescents from our sample had clinical symptoms of psychopathology. Also, based on their SDQ emotional symptoms scores, 23.2% of our sample had clinically relevant emotional symptoms (anxiety and depression). The Cronbach’s alphas for the MRhI-Y, SDQ, CDI, and PPPS scores in this sample were 0.729, 0.973, 0.958, and 0.962 respectively. Compared with students who studied in the morning, students attending school in the afternoon period were younger (15[14-16]; 14[12-14]), had greater duration of sleep on school days (6:67h [5:60h - 7:71h]; 8:92h [7:50h - 10:02h]), later MSW (3:25h [2:67h -4:08h]; 5:28h [4:02h - 6:54h]), lower social jetlag (2:88h [1:96h - 4:03h]; 1:24 [0:04h - 2:21h]), later sleep end on school days (6:50h [6:00h -7:10h]; 10:00h [9:00h -11:00h]), longer average sleep duration (7:28h [6:42h - 8:26h]; 8:58h [7:68h - 9:84h]) and later MSFsc (5:21h [3:76h - 6:59h]; 6:29h [3:99h - 8:12h]). The two subsets did not differ in terms of symptomatology scores.

There were significant positive correlations between age and total self-perceived rhythmicity ($r = 0.267, p < 0.01$), self-perceived somatic rhythmicity ($r = 0.183, p < 0.05$), self-perceived cognitive rhythmicity ($r = 0.205, p < 0.01$), SDQ emotional score ($r = 0.188, p < 0.05$), relative social jetlag ($r = 0.306, p < 0.01$), and chronotype ($r = 0.151, p < 0.05$). There were significant negative correlations between age and MSW ($r = -0.437, p < 0.01$), MSFsc ($r = -0.329, p < 0.01$), and sleep duration on school days ($r = -0.320, p < 0.01$). Total self-perceived rhythmicity was significantly positively correlated with SDQ emotional score ($r = 0.275, p < 0.01$) and all MRHI-Y categories. Self-perceived somatic rhythmicity was significantly positively correlated with SDQ emotional score ($r = 0.252, p < 0.01$), SDQ total score ($r = 0.214, p < 0.01$), sleep duration on weekends ($r = 0.165, p < 0.05$), and social jetlag ($r = 0.221, p < 0.01$) and was significantly negatively correlated with chronotype ($r = -0.157, p < 0.05$). Self-perceived cognitive rhythmicity was significantly negatively correlated with CDI ($r = -0.256, p < 0.01$) and significantly positively correlated with chronotype ($r = 0.204, p < 0.01$). Self-perceived affective rhythmicity was significantly positively correlated with total SDQ score ($r = 0.255, p < 0.01$), SDQ emotional score ($r = 0.376, p < 0.01$), and CDI scores ($r = 0.186, p < 0.05$). All correlation analyses were two-tailed. The complete correlation matrix results are shown in Table 2.

The variables included in the multiple regression model were chosen based on the correlation analysis results. All models were estimated with the following predictor variables: sex, age, self-perceived somatic rhythmicity, self-perceived cognitive rhythmicity, self-perceived affective rhythmicity, sleep duration on free days, and chronotype (Table 3). The first multiple regression was estimated with CDI as the outcome variable. The results of this regression showed that the model was a significant predictor of CDI score and explained 22.2% of the variance, $F(8, 128) = 4.576, p < 0.001, R^2 = 0.222$. Only Cognitive self-perceived rhythmicity ($B = -1.569, p \leq 0.001$) contributed significantly to the first model.

The second multiple regression was estimated with SDQ E as the outcome variable (Table 3). The results of the second regression indicated that the second model explained 30% of the variance and that the second model was a significant predictor of SDQ E score, $F(8, 129) = 6.908$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.300$. We found that sex (female), age, and self-perceived affective rhythmicity, contributed significantly to the second model ($B = 1.093$, $p = 0.003$; $B = 0.237$, $p = 0.038$; and $B = 0.541$, $p < 0.001$, respectively).

The third multiple regression was estimated with SDQ T as the outcome variable. The results of the third regression showed that the third model explained 21% of the variance and that the third model was a significant predictor of SDQ T score, $F(8, 129) = 4.298$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.210$. We found that chronotype, cognitive, and affective self-perceived rhythmicity contributed significantly to the third model ($B = -0.321$, $p < 0.001$; $B = -0.518$, $p = 0.020$; and $B = 0.641$, $p = 0.031$ respectively).

4. **DISCUSSION**

This study showed that higher self-perceived rhythmicity in affective factors seems to be related to presence and intensity of psychiatric symptoms. Also, higher self-perceived rhythmicity in affective factors and lower self-perceived rhythmicity in cognitive factors seem to be related to presence and intensity of depressive symptoms. Furthermore, as shown in previous studies, self-perceived rhythms measured with the MRhI-Y seem to increase in older adolescents compared to younger adolescents (Francisco et al., 2022).

Studies in adolescents and children have investigated sleep-related behaviors, circadian preference, and regularity of activities as being related to psychiatric disorders (Gau et al., 2007; Goldstein et al., 2007; Komada et al., 2011; Reyes et al., 2019), but to date they have not investigated rhythmicity of affective, somatic, and cognitive factors and their relationships with

psychiatric symptoms. Consequently, our findings are not comparable with those found in the literature. One recent study with 609 Brazilian children aged 7-8 years found that disruptions to biological rhythms using the The Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry-Kids (BRIAN-K), evidenced by difficulties in maintaining regularity of sleep, social rhythm, eating pattern, and overall activities, were related to emotional and behavioral problems verified with the SDQ (Reyes et al., 2019), reinforcing evidence that changes to biological rhythms are related to psychiatric disorders. Previous studies using the MRhI in adults from Brazil, Canada, and Spain have found a positive correlation between self-perceived mood rhythms and psychiatric symptoms using the Self-Reporting Questionnaire-20 (SRQ-20) and the Beck Depression Inventory as a measure of the outcomes (Alves Braga de Oliveira et al., 2021; Pilz, Carissimi, Francisco, et al., 2018; Pilz, Carissimi, Oliveira, et al., 2018) and a negative correlation with well-being scores measured with the World Health Organization 5-item well-being index in a Brazilian sample (n=391) (Pilz, Carissimi, Francisco, et al., 2018). Self-perceived rhythmicity of sadness and pessimism measured with the MRhI were independent predictors for higher risk of presenting a psychiatric disorder measured with the SRQ-20 in an adult Brazilian sample (n=391). Motivation to exercise was an independent predictor of being screened as at low risk for psychiatric disorders in the same sample. In a Spanish sample (n=317) analyzed in the same study, pessimism was an independent predictor of higher risk of psychiatric disorders. In contrast, general motivation and motivation to exercise were independent predictors of lower risk of psychiatric disorders (Pilz, Carissimi, Oliveira, et al., 2018). In the study involving a sample from Brazil (n=415), Canada (n=401), and Spain (n=458), the association between self-perceived daily peaks in the MRhI-r and risk for psychiatric disorders (measured with the SRQ-20) was driven by items like irritability, anxiety, sadness, and pessimism (Alves Braga de Oliveira et al., 2021). Similar results were seen in a study with a non-clinical sample of young adults from Colombia (n=467), showing

that self-perceived rhythmicity of self-esteem, irritability, anxiety, sadness, and pessimism measured with the MRhI was associated with presence and intensity of symptoms of depression and anxiety (measured with the Hospital Anxiety and Depression Scale) (Pereira-Morales et al., 2019). Interestingly, pessimism, sadness, irritability, and anxiety are assessed by the affective MRhI-Y while motivation to exercise and general motivation are part of the cognitive MRhI-Y. Given our sample size, we couldn't analyze which MRhI-Y questions would better explain our results, and further research should attempt to identify them.

One interesting finding from our study is that higher self-perceived rhythmicity in the cognitive variables seems to be related to lower scores for psychiatric symptoms. We know that adequate functioning and alignment of the circadian system are essential for cognitive performance (Blatter & Cajochen, 2007; Carrier & Monk, 2000; Schmidt et al., 2007). Also, previous studies have shown that there is circadian rhythmicity in cognitive variables such as memory, alertness, attention (Blatter & Cajochen, 2007; Carrier & Monk, 2000; Schmidt et al., 2007), and performance in physical activity (Atkinson & Reilly, 1996; Atkinson & Speirs, 1998; Carrier & Monk, 2000). Lower self-perceived rhythmicity in cognitive variables could be a potential marker of circadian disruption. The fact that lower self-perceived rhythmicity in cognitive factors was related to presence and intensity of psychiatric symptoms and depressive symptoms could be illustrating disruption of the circadian system leading to psychiatric symptoms. Somatic rhythmicity had no significant impact in any of three multiple regression models, on SDQ E, SDQ T, or CDI. One possible explanation is that since sleep and appetite are important cardinal rhythms, they have major rhythms and so their presence was self-perceived even in the presence of depressive or psychiatric symptoms.

Our results in adolescents are somewhat different from what has been found in adults. A previous study using the MRhI-r with participants from Canada (n=401), Spain (n=458), and

Brazil (n=415) found that higher self-perceived rhythmicity in affective variables correlated with increased psychiatric symptoms (measured with SRQ-20) in all countries, which is similar to our findings. However, they found that higher somatic rhythmicity was associated with increased psychiatric symptoms in Spain and Canada. Moreover, they found that higher cognitive rhythmicity was correlated with increased psychiatric symptoms in Spain (Alves Braga de Oliveira et al., 2021), which is in the opposite direction to our findings. One possible explanation for this divergent finding is that adolescents are still undergoing brain development and circadian system changes, so divergent findings can be possible, as can be seen with other biological rhythms. Also, adolescents' eating and sleeping patterns are subject to impositions by their families and schools and may not reflect their own appetites and need for sleep. It is therefore possible that adolescents may not be experiencing their physiological self-perceived rhythms of somatic variables. This could explain the differences that we found with relation to the influence of the self-perceived rhythmicity of somatic factors on psychiatric symptoms. Regarding the differences in the cognitive variables, more research needs to be done to check whether our findings can be replicated in other adolescent samples, verifying whether our findings are consistent during this period and different from adults.

In our study, we opted to keep CDI and SDQ as continuous variables instead of dichotomizing them in order to analyze the relationship between our predictor variables and different numbers of symptoms (rather simple presence or absence of a disorder). We made this choice for a number of reasons. One reason is that no clinical evaluation of symptoms was performed for the study and presence or absence of a disorder is more accurate when a clinical evaluation is performed. The other reason is that analyzing the symptoms as a continuous variable would allow us to understand whether having a higher, or a lower, number of symptoms would be related to having more, or less, perceived rhythmicity according to the MRhI-Y. The number of depressive and psychiatric symptoms can vary a lot from adolescent to adolescent,

but if we use the CDI as a dichotomous variable, we would assign an adolescent with 5 points and an adolescent with 16 points on the CDI to the same non-depressive group. These two adolescents would both be defined as not depressed according to the CDI, but they clearly have different numbers of symptoms which could possibly lead to different expressions in their circadian rhythms.

The results of this study are relevant for the design of prospective studies that aim to assess the influence of self-perceived rhythmicity in affective, cognitive, and somatic factors on the emergence of mental illnesses. Clinical studies show that the severity of depression is correlated with the degree of biological rhythm dysregulation (Kronfeld-Schor & Einat, 2012). Perhaps changes in self-perceived rhythms in affective, somatic, and cognitive factors are also part of a syndrome of biological rhythm dysregulation.

Mood variation has been associated with atypical depression (Łojko & Rybakowski, 2017) and increased severity of depression (Morris et al., 2007; Murray, 2007; van Genugten et al., 2021) in prior studies in adults. Previous research conducted with 30 adolescents aged 13-17 with depression undergoing in-unit treatment in an urban psychiatric hospital, assessing their symptoms at 8:30 am, 12 pm, and 6:30 pm over a three-month period, did not find diurnal variation in their symptoms using the Adolescent Mood Scale (Costello et al., 1991). This prior study may not have detected the presence of perceived mood rhythmicity because assessments were only conducted at three different times during the day, since the researchers missed relevant nighttime values in this study. It is noteworthy that adolescents are more prone to report eveningness (Roenneberg et al., 2004), making nighttime assessment extremely relevant to assessment of mood rhythms.

Current diagnostic criteria suggest that major depressive disorder is a unitary construct (Gordijn et al., 1994; Reinink et al., 1990; Riemann et al., 1991). Quite possibly, the set of

symptoms currently homogeneously labeled as "depression" actually constitutes a heterogeneous group of different subtypes of depression with differing pathophysiology and, therefore, with varying risk factors, different phenotypic expressions, and diverse responses to treatments. Recognizing these subtypes may be relevant to determining severity and planning individual treatments. Previous studies in adults comparing depressed patients with and without diurnal mood variation showed that those with variation had better response to the sleep deprivation strategy (Gordijn et al., 1994; Reinink et al., 1990; Riemann et al., 1991). Could this also be the case with self-perceived rhythmicity in affective, somatic, and cognitive factors? Further studies are needed to clarify whether these self-perceived rhythmicity alterations are consistent across different samples. If this proves to be the case, could the presence or absence of self-perceived mood rhythmicity in affective, somatic, and cognitive factors have important implications for treatment and outcomes of depression?

In this study we opted to include the PPS as a measure of chronotype because PPS and MSFsc measure the chronotype differently, which may be an essential factor in our sample. The PPS measures chronotype based on the preferred time to perform (Finimundi et al., 2012), and the MSFsc measures the chronotype based on the midpoint of sleep on free days (Roenneberg et al., 2003). Adolescents' sleep patterns on school days and free days are regulated by their parents, so the midpoint of sleep may not represent their physiological chronotype, which the PPS could possibly represent better. It is important to highlight the fact that a number of routines imposed on adolescents are not planned for their own rhythms. Perhaps, if our findings are reproducible in other samples, we should rethink the school routines we choose for our adolescents. Chronobiological parameters seem to be important when planning school times and previous studies already showed that later school times may be beneficial for improving different aspects related to sleep patterns, subjective sleepiness, and mood profile in adolescents (de Araújo et al., 2022) more studies are necessary to plan a better

school routine in terms of the best time of day for cognitive function and performance. For instance, if future studies prove that cognitive function is better later in the day, this would support starting school later. We understand that starting school later in a society that is mostly based on starting work earlier could be challenging, but if future studies show a mismatch between cognitive performance time and school time, the pros and cons of starting school later should be weighed up. Since maintaining an imposed routine that does not favor their intrinsic biological rhythmicity burdens their general and mental health (Crouse et al., 2021; Lunsford-Avery et al., 2017), new school routines could be proposed that consider their self-perceived rhythmicity of affective, cognitive, and somatic functions. These adaptations could organize activities to occur at their "best chronobiological moment" and thus prevent disruptions in circadian rhythm, which have already been clearly related to psychiatric disorders (Walker et al., 2020). It is important to highlight that our results constitute a starting point in this field of research and more studies need to be conducted to evaluate the peak times for affective, cognitive, and somatic functions in adolescents. Our study demonstrates that lower self-perceived rhythmicity in cognitive factors is related to presence and intensity of depressive symptoms, but we did not evaluate the times that they peak, so future research is necessary to evaluate this aspect.

This is a cross-sectional study, and, therefore, the direction of causality between the MRhI-Y measures and psychiatric symptoms cannot be determined. Another limitation is that we did not recruit a sample of adolescents clinically diagnosed with depressive disorder. Hence, we do not know if our results are also applicable to adolescents with clinical psychiatric disorders and depression. Also, our sample is a homogeneous sample of adolescents from one school, so we cannot extrapolate our results to other adolescents. Moreover, the result of R² value for each model, adaptation of each regression model (with a dependent variable of CDI, SDQ-E and SQ-total) remains in a low level ($R^2 < 0.5$), so our results should be interpreted

under this limitation. Despite these limitations, our sample enabled us to assess the association of self-perceived rhythmicity in cognitive and affective factors with depressive symptoms, an important and new discovery in adolescents. Our results are fundamental for future research, which should evaluate whether these findings are similar in adolescents from other samples and with clinically diagnosed depression.

In conclusion, our main finding shows that decreasing self-perceived rhythmicity in cognitive factors and increasing self-perceived rhythmicity in affective factors seem to be related to psychiatric and depressive symptoms. Future studies should examine the relationship between self-perceived rhythmicity assessed with the MRhI-Y in adolescents with clinically diagnosed depression and other psychiatric illnesses. This study reinforces and affirms the importance of chronomedicine to the study of depression. It makes methodological contributions to a new avenue for future clinical studies and to the search for biomarkers of new types of depression and risk stratification. This study also reveals potential targets for treatment and prevention strategies. Establishing biomarkers that could differentiate different subtypes of depression could be valid in terms of personalized treatments that may be more efficient for each patient according to their biomarkers. Having self-perceived rhythmicity in affective factors and losing it in cognitive factors could be a biomarker, and this merits further exploration. Further studies using MRhI-Y in adolescents with depression would be helpful to increase our understanding of the perception of rhythmicity in adolescents with mood disorders.

Ethics approval and consent to participate: All individuals who agreed to participate did not sign the informed dissent. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Consent for publication: Consent for publication was obtained from participants, since they agreed to participate and did not sign the informed dissent.

Acknowledgments: This study was partly funded by the following research funding agencies Fundo de Incentivo à Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Produtividade em Pesquisa – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PQ-CNPq).

Conflicts of interest: APF has received indirect funds from Janssen, Takeda, and Purdue Pharma unrelated to this research. The other authors declare that they do not have any conflicts of interest.

Funding: This study was partly supported by the Fundo de Incentivo à Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), CAPES, PQ-CNPq.

REFERENCES

- Alves Braga de Oliveira, M., de Mendonça Filho, E. J., Carissimi, A., Lima Dos Santos Garay, L., Scop, M., Ruschel Bandeira, D., Gutiérrez Carvalho, F., Mathur, S., Epifano, K., Adan, A., Frey, B. N., & Hidalgo, M. P. (2021). The Revised Mood Rhythm Instrument: A Large Multicultural Psychometric Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/jcm10030388>
- Atkinson, G., & Reilly, T. (1996). Circadian variation in sports performance. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 21(4), Article 4. <https://doi.org/10.2165/00007256-199621040-00005>
- Atkinson, G., & Speirs, L. (1998). Diurnal variation in tennis service. *Perceptual and Motor Skills*, 86(3 Pt 2), Article 3 Pt 2. <https://doi.org/10.2466/pms.1998.86.3c.1335>
- Blatter, K., & Cajochen, C. (2007). Circadian rhythms in cognitive performance: Methodological constraints, protocols, theoretical underpinnings. *Physiology & Behavior*, 90(2–3), Article 2–3. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.009>
- Carrier, J., & Monk, T. H. (2000). Circadian rhythms of performance: New trends. *Chronobiology International*, 17(6), Article 6. <https://doi.org/10.1081/cbi-100102108>
- Costello, E. J., Benjamin, R., Angold, A., & Silver, D. (1991). Mood variability in adolescents: A study of depressed, nondepressed and comorbid patients. *Journal of Affective Disorders*, 23(4), 199–212. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(91\)90101-w](https://doi.org/10.1016/0165-0327(91)90101-w)
- Crouse, J. J., Carpenter, J. S., Song, Y. J. C., Hockey, S. J., Naismith, S. L., Grunstein, R. R., Scott, E. M., Merikangas, K. R., Scott, J., & Hickie, I. B. (2021). Circadian rhythm sleep-wake disturbances and depression in young people: Implications for prevention and early

intervention. *The Lancet. Psychiatry*, 8(9), Article 9. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00034-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00034-1)

de Araújo, L. B. G., Bianchin, S., Pedrazzoli, M., Louzada, F. M., & Beijamini, F. (2022). Multiple positive outcomes of a later school starting time for adolescents. *Sleep Health*, S2352-7218(22)00057-2. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2022.04.002>

Duarte Faria, A., Cardoso, T. de A., Campos Mondin, T., Souza, L. D. de M., Magalhaes, P. V. da S., Patrick Zeni, C., Silva, R. A. da, Kapczinski, F., & Jansen, K. (2015). Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naïve young adults. *Journal of Affective Disorders*, 186, 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.004>

Dueck, A., Berger, C., Wunsch, K., Thome, J., Cohrs, S., Reis, O., & Haessler, F. (2017). The role of sleep problems and circadian clock genes in attention-deficit hyperactivity disorder and mood disorders during childhood and adolescence: An update. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 124(Suppl 1), Article Suppl 1. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1455-8>

Eastwood, M. R. (1985). Infradian Rhythms: A Comparison of Affective Disorders and Normal Persons. *Archives of General Psychiatry*, 42(3), 295. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790260093011>

Finimundi, M., Barin, I., Bandeira, D., & Souza, D. O. (2012). Validação da escala de ritmo circadiano—Ciclo vigília/sono para adolescentes. *Revista Paulista de Pediatria*, 30, 409–414. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000300016>

Fleitlich, B., Cortázar, P. G., & Goodman, R. (2000). Questionário de capacidades e dificuldades (SDQ). *Infanto rev. neuropsiquiatr. infanc. adolesc*, 44–50.

Fleitlich-Bilyk, B., & Goodman, R. (2004). Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(6), Article 6. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000120021.14101.ca>

Francisco, A. P., Cunha, A. M. D., Tonon, A. C., Scop, M., Mathur, S., Caropreso, L., Frey, B. N., & Hidalgo, M. P. (2022). Adaptation and validation of the Mood Rhythm Instrument for use in Brazilian adolescents. *Brazilian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2092>

Gau, S. S.-F., Shang, C.-Y., Merikangas, K. R., Chiu, Y.-N., Soong, W.-T., & Cheng, A. T.-A. (2007). Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *Journal of Biological Rhythms*, 22(3), Article 3. <https://doi.org/10.1177/0748730406298447>

Goldstein, D., Hahn, C. S., Hasher, L., Wiprzycka, U. J., & Zelazo, P. D. (2007). Time of day, Intellectual Performance, and Behavioral Problems in Morning Versus Evening type Adolescents: Is there a Synchrony Effect? *Personality and Individual Differences*, 42(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.07.008>

Gomes, L. P., Baron, É., Albornoz, A. C. G., & Borsa, J. C. (2013). Inventário de depressão infantil (CDI): Uma revisão de artigos científicos brasileiros. *Contextos Clínicos*, 6(2), Article 2. <https://doi.org/10.4013/ctc.2013.62.03>

Gordijn, M. C., Beersma, D. G., Bouhuys, A. L., Reinink, E., & Van den Hoofdakker, R. H. (1994). A longitudinal study of diurnal mood variation in depression; characteristics and significance. *Journal of Affective Disorders*, 31(4), Article 4. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(94\)90102-3](https://doi.org/10.1016/0165-0327(94)90102-3)

Gouveia, V. V., Barbosa, G. A., de Almeida, H. J. F., & de Andrade Gaião, A. (1995). Inventário de depressão infantil—CDI: Estudo de adaptação com escolares de João Pessoa. [Children's Depression Inventory—CDI: adaptation study with students of João Pessoa.]. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 44(7), Article 7.

Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., Anderson, R. E., & Tatham, R. L. (2006). *Multivariate Data Analysis* (6th ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall.

Hersey, R. B. (1931). Emotional Cycles in Man. *Journal of Mental Science*, 77(316), Article 316. <https://doi.org/10.1192/bjp.77.316.151>

Komada, Y., Abe, T., Okajima, I., Asaoka, S., Matsuura, N., Usui, A., Shirakawa, S., & Inoue, Y. (2011). Short sleep duration and irregular bedtime are associated with increased behavioral problems among Japanese preschool-age children. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 224(2), Article 2. <https://doi.org/10.1620/tjem.224.127>

Kronfeld-Schor, N., & Einat, H. (2012). Circadian rhythms and depression: Human psychopathology and animal models. *Neuropharmacology*, 62(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.020>

Łojko, D., & Rybakowski, J. K. (2017). Atypical depression: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 2447–2456. <https://doi.org/10.2147/NDT.S147317>

Lunsford-Avery, J. R., Gonçalves, B. da S. B., Brietzke, E., Bressan, R. A., Gadelha, A., Auerbach, R. P., & Mittal, V. A. (2017). Adolescents at clinical-high risk for psychosis: Circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 189, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.051>

Lyall, L. M., Wyse, C. A., Graham, N., Ferguson, A., Lyall, D. M., Cullen, B., Celis Morales, C. A., Biello, S. M., Mackay, D., Ward, J., Strawbridge, R. J., Gill, J. M. R., Bailey, M. E. S., Pell, J. P., & Smith, D. J. (2018). Association of disrupted circadian rhythmicity with mood disorders, subjective wellbeing, and cognitive function: A cross-sectional study of 91 105 participants from the UK Biobank. *The Lancet. Psychiatry*, 5(6), 507–514. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30139-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30139-1)

Melo, M. C. A., Abreu, R. L. C., Linhares Neto, V. B., de Bruin, P. F. C., & de Bruin, V. M. S. (2017). Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.007>

Merikanto, I., Partonen, T., Paunio, T., Castaneda, A. E., Marttunen, M., & Urrila, A. S. (2017). Advanced phases and reduced amplitudes are suggested to characterize the daily rest-

activity cycles in depressed adolescent boys. *Chronobiology International*, 34(7), 967–976. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1332072>

Morris, D. W., Rush, A. J., Jain, S., Fava, M., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Khan, A. Y., & Trivedi, M. H. (2007). Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder: Implications for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study data. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(9), Article 9.

Murray, G. (2007). Diurnal mood variation in depression: A signal of disturbed circadian function? *Journal of Affective Disorders*, 102(1–3), Article 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.12.001>

Nguyen, C., Murray, G., Anderson, S., Filipowicz, A., & Ingram, K. K. (2019). In vivo molecular chronotyping, circadian misalignment, and high rates of depression in young adults. *Journal of Affective Disorders*, 250, 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.050>

Olson, I. R., Von Der Heide, R. J., Alm, K. H., & Vyas, G. (2015). Development of the uncinate fasciculus: Implications for theory and developmental disorders. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 14, 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.06.003>

Panda, S., Hogenesch, J. B., & Kay, S. A. (2002). Circadian rhythms from flies to human. *Nature*, 417(6886), Article 6886. <https://doi.org/10.1038/417329>

Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>

Pereira-Morales, A. J., Casiraghi, L. P., Adan, A., & Camargo, A. (2019). Mood rhythmicity is associated with depressive symptoms and caffeinated drinks consumption in South American young adults. *Chronobiology International*, 36(2), Article 2. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1530257>

Pilz, L. K., Carissimi, A., Francisco, A. P., Oliveira, M. A. B., Slyepchenko, A., Epifano, K., Garay, L. L. S., Fabris, R. C., Scop, M., Streiner, D. L., Hidalgo, M. P., & Frey, B. N. (2018). Prospective Assessment of Daily Patterns of Mood-Related Symptoms. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 370. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00370>

Pilz, L. K., Carissimi, A., Oliveira, M. A. B., Francisco, A. P., Fabris, R. C., Medeiros, M. S., Scop, M., Frey, B. N., Adan, A., & Hidalgo, M. P. (2018). Rhythmicity of Mood Symptoms in Individuals at Risk for Psychiatric Disorders. *Scientific Reports*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29348-z>

Plumlee, A. A. (1986). Biological rhythms and affective illness. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 24(3), Article 3. <https://doi.org/10.3928/0279-3695-19860301-06>

- Reinink, E., Bouhuys, N., Wirz-Justice, A., & van den Hoofdakker, R. (1990). Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation by diurnal variation of mood. *Psychiatry Research*, *32*(2), Article 2. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(90\)90077-i](https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90077-i)
- Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, *418*(6901), Article 6901. <https://doi.org/10.1038/nature00965>
- Reyes, A. N., Molina, M. L., Jansen, K., De Lima Bach, S., Do Amaral, P. L., Spessato, B. C., & Silva, R. A. da. (2019). Biological rhythm and emotional and behavioral problems among schoolchildren in Southern Brazil. *Chronobiology International*, *36*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1545781>
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., & Sauer, H. (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, *31*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1159/000066239>
- Riemann, D., Wiegand, M., & Berger, M. (1991). Are there predictors for sleep deprivation response in depressed patients? *Biological Psychiatry*, *29*(7), Article 7. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90145-c](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90145-c)
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., & Mellow, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology: CB*, *14*(24), Article 24. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.11.039>
- Roenneberg, T., Kumar, C. J., & Mellow, M. (2007). The human circadian clock entrains to sun time. *Current Biology: CB*, *17*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.12.011>
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Mellow, M. (2003). Life between clocks: Daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, *18*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1177/0748730402239679>
- Schmidt, C., Collette, F., Cajochen, C., & Peigneux, P. (2007). A time to think: Circadian rhythms in human cognition. *Cognitive Neuropsychology*, *24*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1080/02643290701754158>
- Schnell, A., Albrecht, U., & Sandrelli, F. (2014). Rhythm and mood: Relationships between the circadian clock and mood-related behavior. *Behavioral Neuroscience*, *128*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1037/a0035883>
- Tonon, A. C., Constantino, D. B., Amando, G. R., Abreu, A. C., Francisco, A. P., de Oliveira, M. A. B., Pilz, L. K., Xavier, N. B., Rohrsetzer, F., Souza, L., Piccin, J., Caye, A., Petresco, S., Manfro, P. H., Pereira, R., Martini, T., Kohrt, B. A., Fisher, H. L., Mondelli, V., ... Hidalgo, M. P. L. (2022). Sleep disturbances, circadian activity, and nocturnal light exposure characterize high risk for and current depression in adolescence. *Sleep*, *45*(7), zsac104. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac104>
- van Genugten, C. R., Schuurmans, J., van Ballegooijen, W., Hoogendoorn, A. W., Smit, J. H., & Riper, H. (2021). Discovering different profiles in the dynamics of depression based on real-time monitoring of mood: A first exploration. *Internet Interventions*, *26*, 100437. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2021.100437>

Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C., & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational Psychiatry*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>

Whitton, J. L. (1978). Periodicities in self-reports of health, sleep and mood variables. *Journal of Psychosomatic Research*, 22(2), Article 2. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(78\)90036-3](https://doi.org/10.1016/0022-3999(78)90036-3)

TABLES AND FIGURES

Table 1 – Sociodemographic Variables

	Total n=186 Median [IQR]	Male n=101 Median [IQR]	Female n=85 Median [IQR]	Mann- Whitney test <i>p</i>
Age	14 [13-16]	14 [13-15.5]	14 [13-16]	0.579
MRhI-Y Total score	8 [6-10]	8 [6-10]	9 [7-11]	0.055
MRhI-Y Somatic domain score	2 [1-2]	2 [1-2]	2 [2-2]	0.005*
MRhI-Y Cognitive domain score	5 [3-6]	5 [3-6]	5 [3-6]	0.472
MRhI-Y Affective domain score	2 [1-3]	2 [1-3]	3 [1-4]	0.001*
SDQ Total	16 [12-19]	15 [11-18]	16 [12-20]	0.119
SDQ Emotional symptoms score	5 [3-6]	3.5 [2-6]	6 [4-7]	0.000*
SDQ Conduct problems score	3 [2-5]	3 [2-4.25]	3 [2-5]	0.363
SDQ Hyperactivity score	4 [3-6]	4 [3-6]	4 [3-6]	0.403
SDQ Peer relationship problems score	3 [2-4.75]	4 [2-5]	3 [2-4]	0.105
CDI	8 [4.5-15]	7 [3-12]	8.5 [5.25-15]	0.038*
MSW	3.83 [2.91-5.25]	3.85 [2.73-5.44]	3.83 [3-5.11]	0.850
<u>MSFsc</u>	5.66 [3.83-7.2]	5.33 [3.83-6.68]	5.89 [3.84-7.75]	0.216
Sleep duration school days	7.42 [5.99-10.12]	7.5 [6.41-9.23]	7.33 [5.77-8.64]	0.305
Sleep duration free days	8.58 [7.31-10.12]	9.04 [7.72-10.83]	8.17 [7.01-9.81]	0.023*
Social jetlag	2.29 [0.87-3.46]	2.5 [1.23-3.14]	2.13 [0.75-4.03]	0.288
PPPS (chronotype)	24 [20.2-27.7]	23 [20-26.5]	24 [21-28]	0.260

**p* < 0.05 was considered as significant using the Mann-Whitney test for comparisons between the two groups; MRhI-Y = Mood Rhythm Instrument for Youth total score; SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire; SDQ Total = Strengths and Difficulties Questionnaire total score; CDI = Children's Depression Inventory total score; MSW = midpoint of sleep on weekdays, MSFsc = midpoint of sleep on free days/weekends corrected; PPPS = Puberty and Phase Preference Scale total score.

Table 2 Correlation Matrix

	Age	MRhI-Y Total	MRhI-Y (S)	MRhI-Y (C)	MRhI-Y (A)	SDQ Total	SDQ E	SDQ C	SDQ H	SDQ PR	CDI	MSW	MSI _{sc}	SD on school days	SD on free days	Social jetlag	PPPS
Age	1																
MRhI-Y Total	0.267**	1															
MRhI-Y (S)	0.183*	0.429**	1														
MRhI-Y (C)	0.205**	0.795**	0.168*	1													
MRhI-Y (A)	0.043	0.695**	0.266**	0.200**	1												
SDQ Total	0.088	0.083	0.214**	-0.121	0.255**	1											
SDQ E	0.188*	0.275**	0.252**	0.008	0.376**	0.622**	1										
SDQ C	-0.047	-0.009	0.129	-0.091	0.059	0.719**	0.296**	1									
SDQ H	0.093	-0.008	0.112	-0.041	0.026	0.621**	0.132	0.359**	1								
SDQ PR	0.018	-0.085	-0.021	-0.107	0.061	0.435**	0.046	0.140	0.012	1							
CDI	0.059	-0.079	0.046	-0.256**	0.186*	0.549**	0.416**	0.320**	0.182*	0.417**	1						
MSW	-0.437**	-0.094	-0.065	-0.114	-0.017	0.082	-0.037	0.174*	0.033	0.016	0.214**	1					
MSI _{sc}	-0.329**	-0.136	-0.060	-0.126	-0.040	0.144	-0.060	0.216*	0.027	0.098	0.242**	0.536**	1				
SD on school days	-0.320**	-0.100	0.012	-0.139	-0.029	-0.063	0.032	-0.034	-0.062	-0.074	0.006	-0.010	-0.034**	1			
SD on free days	0.027	0.067	0.165*	-0.061	0.135	-0.006	0.138	-0.036	0.030	-0.132	0.019	-0.176*	-0.313**	0.397**	1		
Social jetlag	0.306**	0.065	0.221**	0.031	-0.019	0.044	0.064	0.020	0.102	-0.094	-0.023	-0.316**	0.346**	-0.263**	-0.035	1	
PPPS (chronotype)	0.151*	0.087	-0.157*	0.204**	-0.003	-0.235**	-0.164*	-0.267**	-0.221**	0.064	-0.200**	-0.454**	-0.334**	0.035	-0.121	-0.098	1

**=correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed); *= correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed); Spearman Correlation; MRhI-Y= Mood Rhythm Instrument for Youth total score; MRhI-Y (S) = Somatic domain; MRhI-Y (C) = Cognitive domain; MRhI-Y (A) = Affective domain; SDQ Total = Strengths and Difficulties Questionnaire total score; SDQ E = Emotional symptoms score; SDQ C = Conduct problems score; SDQ H = Hyperactivity score; SDQ PR = Peer relationship problems score; CDI = Children's Depression Inventory total score; MSW = midpoint of sleep on weekdays, MSI_{sc} = midpoint of sleep on free days/weekends corrected; SD = sleep duration; PPPS = Puberty and Phase Preference Scale total score.

Table 3 – Multiple Regression: CDI, SDQ E, and SDQ Total are the outcome variables and Sex, Age, Somatic self-perceived rhythmicity, Cognitive self-perceived rhythmicity, and Affective self-perceived rhythmicity are the predictor variables

	CDI				SDQ E				SDQ Total			
	B	SE	β	p	B	SE	β	p	B	SE	β	p
Sex	1.948	1.293	0.126	0.134	1.093	0.364	0.237	0.003	0.218	0.824	0.022	0.792
Age	0.569	0.402	0.121	0.160	0.237	0.113	0.169	0.038	0.428	0.256	0.143	0.096
MRhI-Y (S)	1.007	1.142	0.076	0.379	0.086	0.314	0.022	0.785	0.734	0.711	0.089	0.303
MRhI-Y (C)	-1.569	0.346	-0.386	0.000	-0.137	0.097	-0.113	0.161	-0.518	0.220	-0.200	0.020
MRhI-Y (A)	0.719	0.459	0.132	0.119	0.541	0.130	0.334	0.000	0.641	0.293	0.186	0.031
Sleep duration free days	-0.007	0.228	-0.003	0.975	0.009	0.061	0.011	0.881	-0.233	0.137	-0.137	0.091
Social jetlag	-0.065	0.310	-0.017	0.834	0.042	0.088	0.038	0.631	-0.010	0.199	-0.004	0.961
PPPS (chronotype)	-0.229	0.137	-0.138	0.097	-0.067	0.038	-0.139	0.077	-0.321	0.086	-0.310	0.000

The first model with a dependent variable of the CDI, $R^2 = 0.222$, ANOVA $p < 0.05$; the second model of the SDQ-E, $R^2 = 0.300$, ANOVA $p < 0.05$, the third model with a dependent variable of the SDQ Total, $R^2 = 0.210$, ANOVA $p < 0.05$. CDI=Children's Depression Inventory; SDQ E = SDQ emotional symptoms score; SDQ Total = Strengths and Difficulties Questionnaire total score; MRhI-Y (S) = Somatic domain; MRhI-Y (C) = Cognitive domain; MRhI-Y (A) = Affective domain; PPPS = Puberty and Phase Preference Scale total score.

Acknowledgments

This study was partly funded by the following research funding agencies Fundo de Incentivo à Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (APF, GRA), and Produtividade em Pesquisa – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PQ-CNPq) (MPH).

Conflicts of interest

APF has received indirect funds from Janssen, Takeda, and Purdue Pharma unrelated to this research. The other authors declare that they do not have any conflicts of interest.

Funding

This study was partly supported by the Fundo de Incentivo à Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), CAPES (APF, GRA), PQ-CNPq (MPH).

Ethics approval and consent to participate

All individuals who agreed to participate did not sign the informed dissent. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

Consent for publication was obtained from participants, since they agreed to participate and did not sign the informed dissent.

9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese cumpriu com os objetivos propostos ao adaptar e validar a escala MRhI para adolescentes, o MRhI-Y. Essa tese também mostra que o instrumento adaptado possui consistência interna adequada e foi capaz de medir a ritmicidade percebida em fatores cognitivos, somáticos e afetivos em adolescentes. O MRhI-Y mostrou ser um instrumento de fácil aplicação e compreensão que pode ser útil na avaliação de ritmicidade de humor percebida na adolescência e ser usado em estudos populacionais, pois tem um baixo custo. Essa é a primeira escala a avaliar ritmicidade percebida de humor e comportamentos em adolescentes. Portanto, a partir de agora mais estudos poderão ser feitos para aumentar nossos conhecimentos acerca das influências da ritmicidade de humor tanto no adolescente saudável quanto nos adolescentes com transtornos mentais. Atualmente estão em andamento no nosso laboratório mais estudos envolvendo o MRhI-Y os quais envolvem também análises de actigrafia. No

futuro seria interessante que os estudos pudessem validar cada item do instrumento com outras medidas para avaliar ritmicidade. Por exemplo, poderiam ser feitas análises seriadas da atenção ao longo do dia com instrumentos validados para avaliar atenção em uma amostra de adolescentes para verificar se o pico atencional e a ritmicidade percebida em atenção também acontece nos testes objetivos de atenção. Além disso, estudos futuros podem incluir métodos como medição de temperatura outras medidas objetivas para avaliar ritmos biológicos e suas relações com os fatores do MRhI-Y.

Além disso, com essa tese também foi possível verificar a existência de ritmicidade percebida de humor nos adolescentes. Ficou evidente que a idade influencia a presença dos ritmos de humor, sendo que adolescentes mais velhos apresentam maior ritmicidade percebida. O sexo também foi um fator que influenciou na ritmicidade percebida em algumas variáveis. Sendo assim, tanto a idade quanto o sexo devem ser fatores a serem levados em conta nos próximos estudos. Infelizmente não foi possível durante essa tese avaliar se características da puberdade, e não especificamente a idade, podem estar relacionadas às mudanças relacionadas a ritmicidade percebida de humor. Apesar dessa limitação, a descoberta da existência de ritmos de humor percebidos em adolescentes e sua variabilidade com a idade tem uma grande relevância para o campo da cronomedicina dentro da psiquiatria. É importante também ressaltar a necessidade de mais estudos em diferentes culturas, já que nos adultos esse foi outro fator relevante nos resultados sobre ritmicidade percebida avaliada através do MRhI.

Por fim, mas não menos importante, essa tese também traz achados que reforçam a ideia de que há uma relação entre alterações em ritmos percebidos de humor e maior quantidade de sintomas psiquiátricos e sintomas de depressão. Aachamos que a ritmicidade percebida em fatores afetivos se correlacionaram positivamente com sintomas depressivos, afetivos e psiquiátricos. Já a ritmicidade percebida em fatores cognitivos se correlacionou de maneira negativa com sintomas de depressão e sintomas psiquiátricos. A ritmicidade percebida nos fatores somáticos se correlacionou de forma positiva comente nos sintomas psiquiátricos gerais. Contudo, devido ao desenho transversal não podemos estabelecer nenhuma relação de causa e efeito entre os fatores e desfechos estudados. Ainda assim, a produção dessa tese trouxe achados de extrema relevância para a saúde dos adolescentes e para a sociedade. Tais descobertas são fundamentais para o desenvolvimento de pesquisas futuras que terão por objetivo avaliar se em adolescentes com depressão clinicamente definida esses achados se repetem. Além disso, o resultado encontrado através dessa tese tem importância em futuros estudos longitudinais que considerem a presença de ritmicidade de humor no surgimento de doenças mentais ou resposta a tratamentos. É importante que estudos futuros traduzam e validem o MRhI-Y em outras

línguas para que ele possa ser também usado em outras populações. A localização geográfica e a cultura podem ser fatores influenciando nossos resultados assim como vimos que influenciou os resultados do MRhI nos adultos.

A variação de humor tem sido associada com depressão atípica, maior risco de depressão e maior gravidade da depressão em estudos prévios. Inclusive, em estudos usando o MRhI em adultos também encontramos uma correlação positiva entre ritmos de humor percebido e sintomas psiquiátricos. As evidências aqui apontadas vão nesta mesma direção, mostrando que alterações na ritmicidade percebida em fatores afetivos e cognitivos estão relacionadas à quantidade de sintomas psiquiátricos e depressivos. Temos a limitação da nossa amostra ser da população geral, o que não diminui a importância do nosso achado já que esse é o primeiro estudo em adolescentes que traz esse dado. Estudos clínicos demonstram que a gravidade da depressão está correlacionada com o grau de desregulação dos ritmos circadianos. Talvez alterações na ritmicidade percebida de humor também são parte de uma síndrome de desregulação dos ritmos circadianos. Assim, com base nos achados dessa tese perder a ritmicidade percebida nos fatores cognitivos e adquirir ritmicidade percebida nos fatores afetivos e somáticos parecem estar relacionados à transtornos psiquiátricos e depressivos.

Muito possivelmente o conjunto de sintomas atualmente rotulados homogeneamente de "depressão" seja na verdade um grupo heterogêneo de diferentes subtipos de depressão com diferentes fisiopatologias e, portanto, com diferentes fatores de risco, diferentes expressões fenotípicas e diferentes respostas a tratamentos. O reconhecimento desses subtipos pode ser relevante para determinar gravidade e para planejar um tratamento específico e individual. A heterogeneidade dos critérios operacionais para transtorno depressivo maior pode ser criticada em termos da analogia do conceito de jogos proposta por Wittgensteiniana (1). Considere, por exemplo, o processo que chamamos de jogos: jogos de tabuleiro, jogos de cartas, jogos de bola, jogos olímpicos, e assim por diante. O que é comum a todos eles? Deve haver algo comum, ou eles não seriam chamados de jogos. Se você olhar para eles, você não verá algo que é comum a todos, mas semelhanças e relacionamentos. O "jogo" é um conceito com bordas borradas. Além disso, do ponto de vista de Wittgenstein sobre a confusão conceitual, os casos de transtorno depressivo maior estão principalmente relacionados por um segmento conceitual, mas não por um processo físico essencial. Em outras palavras, o transtorno depressivo maior pode ser representado não por seus fundamentos neurobiológicos comuns, mas por "semelhança familiar" (1).

Um exemplo é o transtorno disfórico pré-menstrual, que tem características e tratamentos bem particulares que fizeram com ele fosse destacado do "transtorno depressivo

maior” como um outro tipo de transtorno depressivo. Aqui também vale mencionar os especificados do transtorno depressivo maior “com características melancólicas” e “com padrão sazonal”, que ainda não são um subtipo depressivo, mas possuem relação com a cronobiologia. O especificador “com padrão sazonal” traz claramente essa relação, pois se trata de um episódio depressivo com uma relação temporal regular e determinada pela estação do ano. O especificador “com características melancólicas” denota que haja perda de prazer em todas ou quase todas as atividades e/ou falta de reatividade a estímulos prazerosos em conjunto com pelo menos três dos seguintes: sintomas depressivos regularmente piores pela manhã, despertar muito cedo pela manhã, acentuada agitação ou retardo psicomotor, anorexia ou perda de peso significativa, culpa excessiva ou inadequada, prostração profunda e/ou desespero e/ou humor vazio. Quero destacar aqui o fato de esse especificador conter marcadores de alteração de ritmo biológico: sintomas depressivos regularmente piores pela manhã, despertar muito cedo pela manhã e acentuada agitação ou retardo psicomotor. Cabe aqui a reflexão, será que além dessas características já destacadas na depressão “com características melancólicas” outros como a alteração na ritmicidade percebida em fatores afetivos e cognitivos também não fazem parte desse especificador? Ou ainda, seria este um novo especificador “alteração na ritmicidade percebida de variáveis afetivas e cognitivas”?

O tratamento atual da depressão pressupõe que todos os pacientes compartilham a mesma fisiopatologia e, portanto, devem manifestar respostas comparáveis a um determinado tratamento. Será que alteração de ritmos percebidos de humor não poderiam ter implicações importantes para o tratamento e os desfechos da depressão? É imperativo que mais pesquisas sejam feitas acerca desse tema e que o tratamento futuro da depressão tenha como alvo uma abordagem mais otimizada e individualizada. Diferenciar adolescentes com alterações percebidas em ritmos de fatores afetivos e cognitivos, e possivelmente com alterações de ritmos biológicos, pode também ajudar em estratégias de prevenção como medidas para regular o ritmo circadiano. Além disso, talvez dentre os adolescentes com depressão, se houverem adolescentes com mais ou menos alterações de ritmos percebidos de fatores afetivos e cognitivos aqueles que apresentam um fenótipo de alterações podem se beneficiar mais de uma terapia específica que os adolescentes sem essa alteração. Por exemplo, em adultos um estudo mostrou que a depressão com a presença de ritmos de humor teria uma melhor resposta à estratégia de privação do sono.

Além da relevância clínica, nossos resultados também são relevantes para a área da pesquisa. A partir dos nossos achados, apontamos para uma possível necessidade de que os estudos avaliando o humor sejam feitos sempre em horários próximos para toda a amostra, ou

que o horário de aferição do humor seja considerado como uma variável confundidora. Com o desenvolvimento do MRhI-Y através dessa tese, torna-se mais fácil a aferição de ritmicidade de fatores afetivos, cognitivos e somáticos nos participantes e nossos resultados reforçam a importância de incluir a avaliação desse dado nos estudos de depressão em adolescentes. Nossos resultados também são relevantes durante a prática clínica também. É importante que se leve em conta a presença de variabilidade em fatores afetivos e cognitivos na depressão, pois se perguntarmos sobre os sintomas à um adolescente e levarmos em conta somente a percepção daquele momento corremos o risco de não termos uma percepção correta dos sintomas. Por exemplo, se um adolescente possui variabilidade de sintomas e está no pior momento do dia durante a consulta, talvez a percepção dele dos sintomas seja mais negativa do que se ele for avaliado em um momento do dia no qual os sintomas estejam melhores.

Talvez também tenha chegado o momento em que tenhamos que repensar as rotinas escolares que escolhemos para o nosso adolescente, pois a manutenção de uma rotina que não favorece a ritmicidade biológica intrínseca deles se dá às custas da saúde geral e mental. Os fatores como sexo e idade que foram associados a mais sintomas psiquiátricos e sintomas depressivos são características intrínsecas e não podem ser modificadas, diferentemente, do que acontece com os horários em que escolhemos para estudar ou realizar atividades. Novas rotinas escolares podem ser propostas levando em conta a ritmicidade percebida em fatores afetivos, cognitivos e somáticos. Estas adaptações poderiam ajudar na regulação dos ritmos circadianos prevenindo o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos.

Porém, muitas das possibilidades levantadas aqui na discussão por enquanto são somente especulações e necessitam estudos futuros que agora são possíveis com a criação do MRhI-Y. É através de estudos como os desenvolvidos durante essa tese que vai sendo construído o conhecimento acerca da Cronomedicina e a sua importância dentro da psiquiatria e de estudos da depressão. Precisamos adaptar nosso conhecimento em psiquiatria e levar em consideração os ritmos biológicos no diagnóstico, no tratamento e na prevenção dos transtornos psiquiátricos o que inclui o transtorno depressivo. Além disso, precisamos adaptar e incluir nas pesquisas o fator cronobiológico e os ritmos percebidos em fatores cognitivos, afetivos e somáticos nas análises e interpretações de resultados. A Cronomedicina precisa também ser levada em conta no planejamento de melhores rotinas escolares para os adolescentes para que as atividades ocorram em seu “melhor momento crono biológico” e assim haja a prevenção de disrupções no ritmo circadiano as quais já possuem clara relação com transtornos psiquiátricos incluindo a depressão. Afinal de contas, como dizia o poeta Euclides da Cunha em seu livro os Sertões, “viver é adaptar-se” e precisamos nos adaptar a cronomedicina.

Referências

1. Rosenman S, Nasti J. Psychiatric diagnoses are not mental processes: Wittgenstein on conceptual confusion. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2012 Apr 23;46(11):1046–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22528975/>

10. INSTRUMENTOS UTILIZADOS

LABORATÓRIO DE CRONOBIOLOGIA/HCPA/UFRGS

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO



Nome: _____
 Data de Nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: masculino feminino
 Endereço: _____
 Nome da mãe e telefone: _____
 Nome do pai e telefone: _____

Data da última menstruação **se for do sexo feminino:** _____

Número de pessoas que moram na mesma casa contando com você: _____

Dorme em quarto sozinho? Sim Não

Se não, quem dorme no mesmo quarto que você? _____

Você dorme em uma cama que é somente sua, ou seja, dorme sozinho? Sim Não

Em qual ano da escola você está? 6 7 8 9 1 ano do EM 2 ano EM
 3 ano do EM

Qual o turno da escola em que você estuda? Manhã Tarde

Sua escola é: Pública Particular

Você trabalha além de estudar? Sim Não

Já repetiu alguma vez? Não Sim Se sim, Quantas vezes? 1 2 3 4

Quantas vezes não veio/foi à escola no último mês? _____

Quanto você estuda para uma prova? Nunca ou raramente estudo Às vezes estudo
 Estudo um pouco - geralmente no dia anterior Estudo bastante - Em geral alguns dias
 antes da prova Estudo quase todos os dias

Como você vai na prova? Nunca ou raramente eu vou mal Às vezes eu vou mal
 Geralmente eu fico na média Costumo ir bem Eu sempre vou bem

Você ingere qual quantidade de café preto? não tomo ou menos de 1 xícara/dia
 1-2 xícaras/dia 2-3 xícaras/dia 4 ou mais xícaras/dia

Você ingere qual quantidade de chimarrão? não tomo ou menos de 1 mate/dia 1-
 2 mate/dia 2-3 mate/dia 4 ou mais mate/dia

Você usa algum remédio todos os dias? Sim Não

Se sim, qual? _____ Não sei

Por qual motivo você usa? _____ Não sei

SDQ-C (Strengths and Difficulties Questionnaire – Self-rated)

SDQ-C			
	Falso	Mais ou menos verdadeiro	Verdadeiro
<p>Abaixo se encontra uma lista de itens que descrevem como as pessoas se sentem em algumas situações e questões sobre o jeito que você é.</p> <p>Para cada item, por favor, faça um círculo ao redor do número que indica com que frequência a afirmativa é verdadeira para você.</p> <p style="text-align: center;"><i>Se a sentença é falsa, circule 0.</i> <i>Se a sentença é mais ou menos verdadeira circule 1.</i> <i>Se ela é verdadeira, circule 2.</i></p>			
1. Muitas vezes queixo-me de dor de cabeça	0	1	2
2. Tenho muitas preocupações	0	1	2
3. Frequentemente estou infeliz, deprimido ou choroso	0	1	2
4. Fico nervoso quando enfrento situações novas	0	1	2
5. Eu sinto muito medo, eu me assusto facilmente	0	1	2
6. Eu fico muito bravo e geralmente perco a paciência	0	1	2
7. Geralmente sou obediente	0	1	2
8. Eu brigo muito	0	1	2
9. Geralmente eu sou acusado de mentir e trapacear	0	1	2
10. Eu pego coisas que não são minhas	0	1	2
11. Sou inquieto(a), hiperativo(a)	0	1	2
12. Estou constantemente irrequieto ou agitado	0	1	2
13. Distraio-me facilmente, perco a concentração	0	1	2
14. Eu penso antes de fazer as coisas	0	1	2
15. Eu consigo terminar as atividades que começo	0	1	2
16. Estou quase sempre sozinho	0	1	2
17. Eu tenho um ou mais bons amigos	0	1	2
18. Em geral, sou querido por outros jovens	0	1	2
19. Sou perseguido ou atormentado por outros jovens	0	1	2
20. Eu me dou melhor com os adultos	0	1	2
21. Eu tento ser legal com as outras pessoas	0	1	2
22. Tenho boa vontade em compartilhar	0	1	2
23. Mostro-me prestativo se alguém parece magoado	0	1	2
24. Sou gentil com as crianças mais novas	0	1	2
25. Frequentemente ofereço-me para ajudar outras pessoas	0	1	2

Puberty and Phase Preference Scale – Questionário de matutividade e vespertividade

INSTRUÇÕES:

1. Leia com atenção cada questão antes de responder.
2. Responda a todas as questões.
3. As questões devem ser respondidas na sequência da numeração e não podem ser alteradas.
4. Para cada questão coloque apenas uma resposta.
5. Responda a cada questão com toda a honestidade possível. Suas respostas e os resultados são confidenciais.

<p>1. Imagine, sua aula foi cancelada. Você pode levantar o horário que quiser. Qual horário faria isso?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 05h00 e 06h30 b) 06h30 e 07h45 c) 07h45 e 09h45 d) 09h45 e 11h00 e) 11h00 e depois do meio-dia <p>2. Você acha fácil levantar-se de manhã cedo?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Acho bastante difícil b) Acho mais ou menos difícil c) Acho mais ou menos fácil d) Acho bastante fácil <p>3. A aula de Educação Física está marcada para às 07h00. Como se sentiria assim tão cedo? Como será seu desempenho?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Muito bom b) Bom c) Pior que o de costume d) Ruim <p>4. Notícia ruim: você precisa fazer um teste com duração de duas horas. Notícia boa: você pode fazer o teste na hora que achar melhor. Que horário escolheria?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 08h00 às 10h00 b) 11h00 às 13h00 c) 15h00 às 17h00 d) 19h00 às 21h00 <p>5. Quando você está mais disposto (bem) para fazer suas atividades favoritas?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) De manhã! Sinto-me cansado(a) à noite b) De manhã, melhor do que à tarde c) À tarde, é melhor do que de manhã d) À tarde! Sinto-me cansado(a) de manhã 	<p>6. Adivinhe! Seus pais deixaram você escolher a hora de ir dormir. Que horas escolheria?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 20h00 e 21h00 b) 21h00 e 22h15 c) 22h15 e 24h30 d) 24h30 e 01h da madrugada e) 01h45 e 03h00 <p>7. Como se sente após meia hora que se levanta da cama?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Sonolento(a) b) Um pouco aéreo(a) c) Normal d) Pronto(a) pra conquistar o mundo <p>8. A que horas você sente sono?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 20h00 e 21h00 b) 21h00 e 22h15 c) 22h15 e 24h30 d) 24h30 e 01h45 e) 01h45 e 03h00 <p>9. Digamos que você tenha que se levantar às seis horas da manhã, como seria?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Ruim b) Não muito bom c) Bom d) Legal, sem problemas <p>10. Quando você acorda de manhã, quanto tempo demora a ficar totalmente sem sono?</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 0 a 10 minutos b) 11 a 20 minutos c) 21 a 40 minutos d) Mais de 40 minutos
--	--

CDI (*Children Depression Rating Scale*)

Escolha as frases que descrevem seus sentimentos e seus pensamentos nas últimas duas semanas.

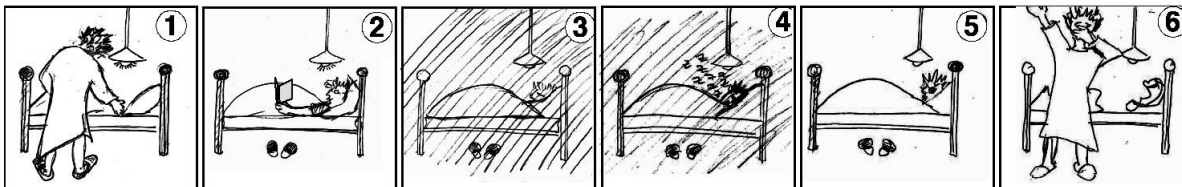
1	12
a. Eu fico triste de vez em quando b. Eu fico triste muitas vezes c. Eu estou sempre triste	a. Eu gosto de estar com pessoas b. Frequentemente, eu não gosto de estar com pessoas c. Eu não gosto de estar com pessoas
2	13
a. Para mim, tudo se resolverá bem b. Eu não tenho certeza se as coisas darão certo para mim c. Nada vai dar certo para mim	a. Eu tenho boa aparência b. Minha aparência tem alguns aspectos negativos c. Eu sou feio
3	14
a. Eu faço bem a maioria das coisas b. Eu faço errado a maioria das coisas c. Eu faço tudo errado	a. Eu durmo bem à noite b. Eu tenho dificuldades para dormir algumas noites c. Eu tenho sempre dificuldades para dormir à noite
4	15
a. Eu me divirto com muitas coisas b. Eu me divirto com algumas coisas c. Nada é divertido para mim	a. Eu me canso de vez em quando b. Eu me canso frequentemente c. Eu estou sempre cansado
5	16
a. Eu sou mau (má) de vez em quando b. Eu sou mau (má) com frequência c. Eu sou sempre mau (má)	a. Eu não me sinto sozinho b. Eu me sinto sozinho muitas vezes c. Eu sempre me sinto sozinho
6	17
a. De vez em quando, eu penso que coisas ruins vão me acontecer b. Eu temo que coisas ruins aconteçam c. Eu tenho certeza de que coisas terríveis me acontecerão	a. Eu me divirto na escola frequentemente b. Eu me divirto na escola de vez em quando c. Eu nunca me divirto na escola
7	18
a. Eu gosto de mim mesmo b. Eu não gosto de mim c. Eu me odeio	a. Sou tão bom quanto outras crianças b. Se eu quiser, posso ser tão bom quanto outras crianças c. Não posso ser tão bom quanto outras crianças
8	19
a. Normalmente, eu não me sinto culpado pelas coisas ruins que acontecem b. Muitas coisas ruins que acontecem são minha culpa c. Tudo de mau que acontece é por minha culpa	a. Eu tenho certeza de que sou amado por alguém b. Eu não tenho certeza se alguém me ama c. Ninguém gosta de mim realmente
9	20
a. Eu não penso em me matar b. Eu penso em me matar, mas não faria c. Eu quero me matar	a. Eu sempre faço o que me mandam b. Eu não faço o que me mandam com frequência c. Eu nunca faço o que me mandam
10	
a. Eu sinto vontade de chorar de vez em quando b. Eu sinto vontade de chorar frequentemente c. Eu sinto vontade de chorar diariamente	
11	
a. Eu me sinto preocupado de vez em quando b. Eu me sinto preocupado frequentemente c. Eu me sinto sempre preocupado	

QUESTIONÁRIO DE CRONOTIPO DE MUNIQUE (MCTQ)

Responda todas as questões baseado no seu hábito de sono habitual. As respostas devem diferenciar os dias de escola dos dias livres, indicando o que ocorre na maioria dos dias e noites.

Você tem um horário regular de escola?

Sim Se responder "SIM": quantos dias por semana? 1 2 3 4 5 6 7
 Não



Use a escala das 24 horas, por exemplo, 23:00 em vez de 11:00!!!

Nos dias de escola (incluindo a noite anterior ao primeiro dia de escola)

- Figura 1: Vou para a cama às _____ horas.
 Figura 2: Algumas pessoas permanecem algum tempo acordadas depois de se deitar!
 Figura 3: Às _____ horas, estou pronto para ir dormir.
 Figura 4: Necessito de _____ minutos para adormecer.
 Figura 5: Acordo às _____ horas.
 Figura 6: Passados _____ minutos, levanto-me.

Você usa um despertador nos dias de escola? Sim Não

Se responder "SIM", você acorda regularmente antes do alarme tocar? Sim Não

Fora dos dias de escola - nos dias livres (incluindo a noite anterior ao primeiro dia de descanso ou lazer)

- Figura 1: Vou para a cama às _____ horas.
 Figura 2: Algumas pessoas permanecem um tempo acordadas depois que vão se deitar!
 Figura 3: Às _____ horas, estou pronto para ir dormir.
 Figura 4: Necessito de _____ minutos para adormecer.
 Figura 5: Acordo às _____ horas.
 Figura 6: Passados _____ minutos levanto.

Os horários que mencionou acima são dependentes do despertador mesmo fora dos dias de escola?
 Sim Não

Há uma razão pela qual você não possa escolher livremente os seus horários de sono fora dos dias de escola? animal doméstico Lazer Outro motivo, por exemplo _____

Luz

Em média, quanto tempo por dia você passa exposto à luz do dia (ao ar livre)?

Nos Dias de Escola _____ Horas _____ Minutos

Fora dos dias de escola (nos dias livres) _____ Horas _____ Minutos



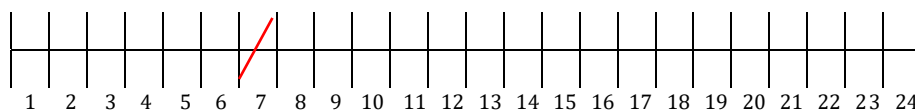
Instrumento de Ritmo de Humor versão para adolescentes (MRhI - Y)

Leia atentamente às observações abaixo antes de responder ao questionário

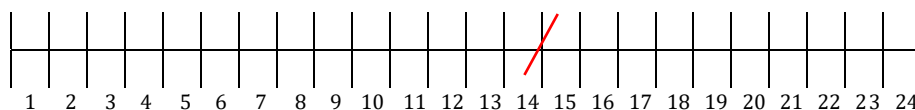
Abaixo de cada questão tem uma linha do tempo com 24 horas. Cada número representa a hora do relógio.

EXEMPLOS:

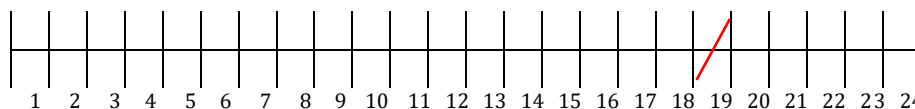
(A) se você marcar um traço entre 7 e 8, corresponderá a 7:30h.



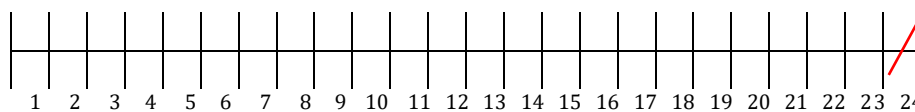
(B) Se você marcar um traço no 15, corresponderá a 15:00h (3h da tarde).



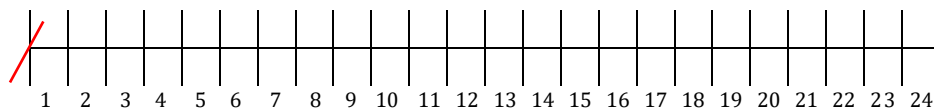
(C) Se você marcar um traço entre 19 e 20, corresponderá a 19:30h (7 e meia da noite).



(D) Se você marcar um traço após 24h, corresponderá a 00:30h (meia noite e meia).



(E) Se você marcar um traço no 1, corresponderá a 1:00h (1h da manhã).



Responda às perguntas abaixo considerando os últimos 15 dias, levando em conta como você se sentiu na maior parte do tempo, nesses 15 dias e na ausência de acontecimentos que tenham lhe causado estresse.

MARQUE SOMENTE EM UM HORÁRIO EM CADA QUESTÃO

1. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário no qual você se sentiu mais alerta (mais acordado)?

Sim Não

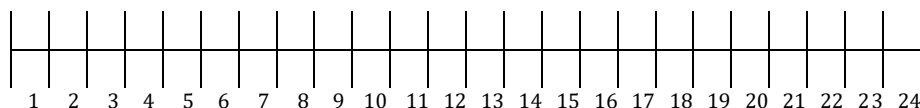
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



2. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, enquanto estava acordado, teve um horário no qual você se sentiu com mais sono?

Sim Não

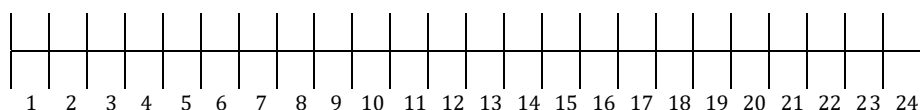
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



3. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário no qual você sentiu que estava melhor disposto ou melhor preparado para resolver problemas do dia-a-dia (por exemplo, fazer temas/lições de casa, trabalhos, arrumar o seu quarto, ajudar em casa, resolver problemas com família e amigos)?

Sim Não

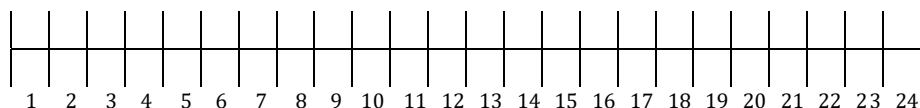
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



4. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário no qual a sua autoestima estivesse melhor (ficou mais confiante em você ou estava feliz com quem você é)?

Sim Não

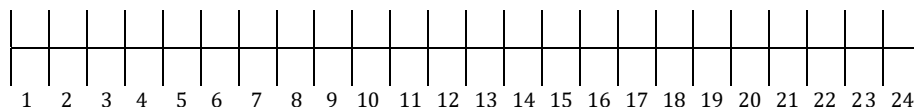
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



5. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário em que sua concentração estivesse melhor (conseguiu ter mais foco e atenção para aulas/tarefas no geral/provas)?

Sim Não

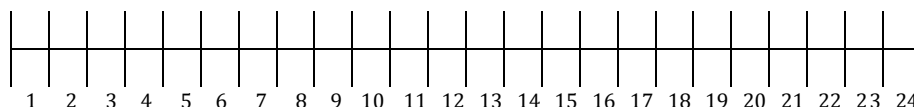
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



6. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário no qual você teve mais vontade de comer?

Sim Não

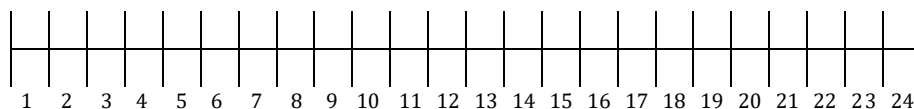
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



7. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário no qual você se sentiu mais irritado (zangado, bravo)?

Sim Não

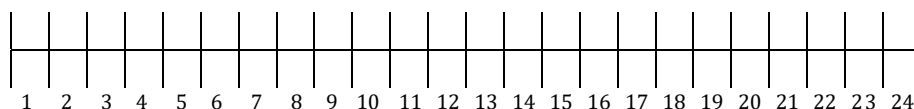
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



8. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário em que você se sentiu mais ansioso (preocupado, angustiado)?

Sim Não

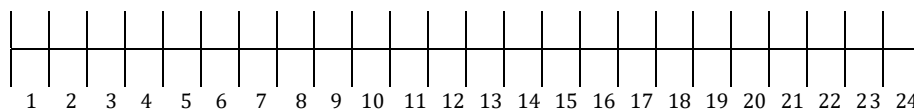
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



9. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário do dia em que você se sentiu mais triste?

Sim Não

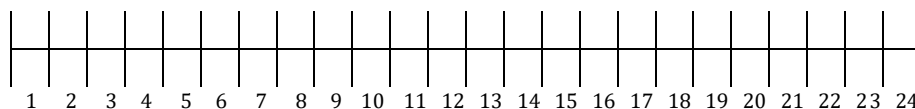
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



10. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário em que você sentiu mais vontade de fazer exercício físico ou praticar esportes?

Sim Não

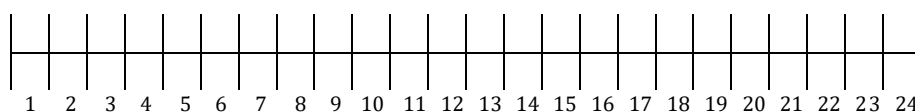
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



11. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário em que memorizar coisas foi melhor (foi mais fácil guardar informações que viu ou escutou)?

Sim Não

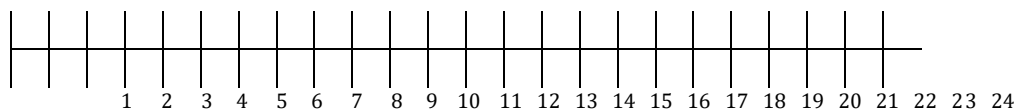
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



12. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário em que você estivesse mais pessimista (com o pensamento negativo, achando que as coisas iam dar errado, sem conseguir olhar o lado bom ou positivo das coisas)?

Sim Não

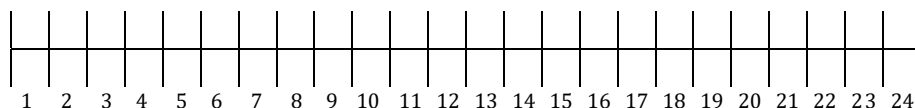
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



13. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário em que você teve mais vontade de falar com seus amigos (pessoalmente ou pela internet)?

Sim Não

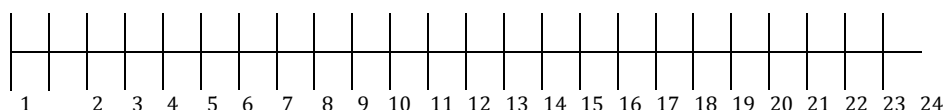
Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



14. Nos últimos 15 dias, na maioria desses dias, teve um horário no qual você se sentiu mais disposto (com mais energia)?

Sim Não

Se sim, indique abaixo o horário aproximado: Marque UM traço, somente em UM local.



11. APRESENTAÇÕES E OUTRAS PUBLICAÇÕES

11.1 Apresentações dos trabalhos desenvolvidos na tese em eventos

International Society for Bipolar Disorders Virtual Conference 2020 – pôster “DAILY VARIATION OF COGNITIVE, AFFECTIVE AND SOMATIC FACTORS THAT ARE RELATED TO MOOD DISORDERS IN ADOLESCENTS”. Junho de 2020, Conferência virtual.

11.2 Outros artigos publicados/produzidos durante o período de doutoramento

1. Pilz LK, Carissimi A, Oliveira MAB, Francisco AP, Fabris RC, Medeiros MS, Scop M, Frey BN, Adan A, Hidalgo MP. Rhythmicity of Mood Symptoms in Individuals at Risk for Psychiatric Disorders. *Sci Rep.* 2018 Jul 30;8(1):11402. doi: 10.1038/s41598-018-29348-z.
2. Pilz LK, Carissimi A, Francisco AP, Oliveira MAB, Slyepchenko A, Epifano K, Garay LLS, Fabris RC, Scop M, Streiner DL, Hidalgo MP, Frey BN. Prospective Assessment of Daily Patterns of Mood-Related Symptoms. *Front Psychiatry.* 2018 Aug 21;9:370. doi: 10.3389/fpsy.2018.00370.
3. Oliveira MAB, Epifano K, Mathur S, Carvalho FG, Scop M, Carissimi A, Francisco AP, Garay LLS, Adan A, Hidalgo MP, Frey BN. Validation of the English version of the Mood Rhythm Instrument. *BMC Psychol.* 2020 Apr 17;8(1):35. doi: 10.1186/s40359-020-00397-2.
4. Pilz LK, Couto Pereira NS, Francisco AP, Carissimi A, Constantino DB, Caus LB, Abreu ACO, Amando GR, Bonatto FS, Carvalho PVV, Cipolla-Neto J, Harb A, Lazzarotto G, Marafija JR, Minuzzi L, Montagner F, Nishino FA, Oliveira MAB, Dos Santos BGT, Steibel EG, Tavares PS, Tonon AC, Xavier NB, Zanona QK, Amaral FG, Calcagnotto ME, Frey BN, Hidalgo MP, Idiart M, Russomano T. Effective recommendations towards healthy routines to preserve mental health during the COVID-19 pandemic. *Braz J Psychiatry.* 2022 Mar 7:S1516-44462022005003201. doi: 10.1590/1516-4446-2021-2109. Epub ahead of print. PMID: 35262615.