

Série Sono - ABS. Luciano Ribeiro Pinto Júnior, Lenise Jihe Kim. Vol. Sono Normal e Seus Transtornos. Editora Atheneu – no prelo.

CAPÍTULO 1: Ritmos Biológicos - Claudia R C Moreno e Elaine C Marqueze

1. Introdução: As primeiras observações

Ritmos biológicos são eventos fisiológicos (comportamentais, bioquímicos, etc.) dos organismos vivos que ocorrem periodicamente, em um intervalo de tempo definido. Porém, muito antes de serem reconhecidos como uma característica endógena dos organismos foram observadas variações de funções orgânicas que chamaram a atenção de médicos e cientistas, as quais foram descritas em teses, artigos e livros.

Talvez a descrição mais conhecida desses fenômenos tenha sido a de Sanctorius, primeiro fisiologista a quantificar suas observações por meio da medição da respiração e massa corporal (publicou em 1614). O interesse de Sanctorius em entender os processos de respiração e digestão o fizeram construir um tipo de balança acoplada a uma cadeira, na qual ele podia fazer refeições e medir sua massa corporal ao mesmo tempo (Figura 1). Seu hábito de se pesar antes e depois de comer durante anos, assim como pesar a refeição e suas excreções, permitiram que ele fosse o primeiro a descrever a variação da massa corporal ao longo das 24 horas. Também é dele a invenção do *pulsilogium*, equipamento para medir frequência cardíaca pela comparação do balanço de um pêndulo em cordas de diferentes comprimentos, descrita no livro *De Inventione Medicorum*, publicado em 1631 (White, 2007). A invenção de Sanctorius contribuiu para o conhecimento atual sobre a variação da frequência cardíaca ao longo do tempo. Entretanto, o conhecimento acerca dos mecanismos que explicavam tais fenômenos demorou muito para avançar.



Figura 1- Experimento de Santororius em figura de domínio público.

Outras descrições de funções do organismo humano foram feitas por diversos fisiologistas, ainda que não fosse possível explicar os mecanismos que estavam por trás de suas variações em intervalos temporais. Em 1748, Hales foi o primeiro a medir a pressão arterial, descrevendo suas variações por 24 horas. Décadas depois, em 1881, Zadek apresentou dados detalhados de variações diárias na pressão arterial, com um aumento à tarde e queda à noite. Esses estudos tiveram grande impacto na medicina moderna, possibilitando o desenvolvimento de equipamentos para o monitoramento contínuo da frequência cardíaca e da pressão arterial (por exemplo: Holter-ECG) (Lemmer, 2009).

A observação de que funções do organismo variavam ao longo das 24 horas não permitiu apenas seu monitoramento, mas também o desenvolvimento de diversas doenças foi acompanhado e descrito ao longo do tempo. Em 1528, Wirsung descreveu uma prevalência maior de sintomas de asma à noite. Desde então, muitos outros, como por exemplo, Aurelianus, descreveram a ocorrência noturna de asma (Lemmer, 2009).

Sintomas e doenças foram descritos detalhadamente como uma alternância de eventos fisiológicos que acompanhava as horas do dia. Um exemplo é a descrição sobre a febre feita em 1782 por Elsner citada por Lemmer (2009), na qual ele diz (tradução nossa): *“o diário ataque de febre... é devido a uma lei geral da natureza responsável pela revolução diária do corpo humano como a ocorrência regular de sono, da vigília, fome, evacuações, assim como do pulso noturno...”*. A observação de que a manifestação dos sintomas de uma doença era variável levou à recomendação de que os tratamentos deveriam levar esta característica em consideração. Murat, por exemplo,

publicou em 1806 um livro que se chamava “*De L’Influence de la Nuit sur les Maladies ou Traite des Maladies Nocturne*”, no qual ele descrevia doenças e sintomas como fenômenos periódicos. Ideias sobre a relação da hora do dia e os tratamentos foram temas de teses de doutorado, como a de Julien-Joseph Virey, que defendeu sua tese na Faculdade de Medicina de Paris sobre a periodicidade de fenômenos relacionados à saúde e doença, em 1814.

Contudo, apesar de todos os estudos e pesquisas na área médica sobre esse tema, a maior contribuição para o conhecimento dos mecanismos dos ritmos biológicos surgiu em 1729, a partir da observação do comportamento foliar de uma planta por um astrônomo. De Mairan, astrônomo francês, observou que a planta, conhecida como mimosa, que ficava em uma bancada em seu local de trabalho, apresentava um movimento foliar de acordo com a hora do dia. A partir de suas observações, De Mairan realizou um experimento demonstrando o caráter endógeno do movimento foliar da mimosa (apud Moore-Ede et al., 1982). Somente a partir do fim do século XIX o fenômeno descrito por De Mairan foi confirmado em estudos com animais (Lavoisier, 1797 apud Reinberg & Smolensky, 1983).

2. Ritmos biológicos e suas características

O experimento de De Mairan foi um marco no estudo dos ritmos biológicos. Intrigado com o movimento foliar da *Mimosa pudica*, De Mairan colocou a planta em um ambiente totalmente fechado e escuro (como uma caixa) e observou se o movimento foliar persistia. Quando exposta à variação do dia e da noite, essa planta abre suas folhas durante o dia e as fecha à noite. Em um ambiente fechado, sem interferência do claro e escuro natural, a planta permaneceria em condições ambientais constantes. Nesse caso, seria possível observar se o fechamento das folhas era apenas uma resposta direta ao escuro do ambiente. Se o movimento de abertura e fechamento continuasse a ocorrer com as folhas abertas no dia “subjetivo” e fechadas na noite “subjetiva”, seria indicativo de um mecanismo regulador endógeno do movimento foliar (Figura 2).

A – Planta exposta ao ciclo natural de claro-escuro



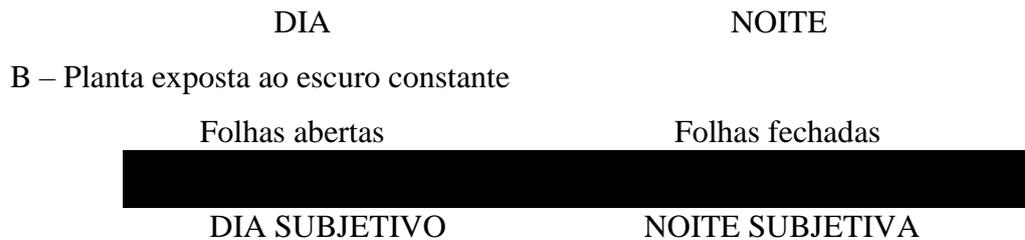


Figura 2- Esquema teórico do experimento de De Mairan. Na situação **A** a planta está em uma situação natural e em **B** em escuro constante.

De Mairan observou que o movimento de abertura e fechamento de folhas ocorria de forma semelhante a momentos em que a planta não estava em condições ambientais constantes, isto é, ao ar livre. O resultado desse experimento demonstrou, portanto, o que se considera uma das propriedades dos ritmos biológicos, destacada a seguir.

Propriedade dos ritmos biológicos:

Endogeneidade = persistência do ritmo em condições constantes do ambiente

O movimento foliar da *Mimosa pudica* é, portanto, um ritmo biológico, pois se trata de um evento que ocorre regularmente em um intervalo definido. O intervalo de tempo entre a ocorrência da abertura das folhas e a próxima ocorrência é chamado de período. Em outras palavras, período é a duração de tempo necessária para se completar um ciclo do fenômeno fisiológico, comportamental ou bioquímico. Além do período, um ritmo biológico apresenta-se em determinada frequência, por exemplo, quando o fenômeno ocorre uma vez a cada 24 horas, o período é igual a 24 horas e a frequência igual a 1 (1 evento/24 horas). Lembrar que o período é o inverso da frequência facilita o entendimento do significado da nomenclatura utilizada no estudo dos ritmos biológicos.

Os ritmos biológicos com período de 24 horas são chamados de circadianos. O termo “circadiano” vem das palavras em latim *circa* e *diem* e significam “cerca de um dia”. Na verdade, o conceito de ritmos circadianos inclui períodos que vão de 20 a 28 horas, isto é, períodos ao redor de 24 horas também são denominados circadianos.

Além dos ritmos circadianos, são conhecidos ritmos ultradianos e infradianos. Como os ritmos são classificados segundo a sua frequência, o ritmo ultradiano é aquele com frequência rápida e, portanto, seu período é mais curto do que o observado em um

ritmo circadiano (>20 horas). O disparo elétrico de um neurônio, a frequência cardíaca e um pulso hormonal são exemplos de ritmos ultradianos. Já um ritmo infradiano apresenta frequência lenta e períodos maiores que os ritmos circadianos (<28 horas), como, por exemplo, o ciclo menstrual (1 evento/28 dias, por exemplo). Nem todos os ritmos ultradianos e infradianos estão associados a um ciclo ambiental. Já os ritmos circadianos estão associados ao ciclo ambiental claro-escuro (ou a alternância entre o dia e a noite), o qual é capaz de arrastá-los, isto é, adiantá-los ou atrasá-los.

O fenômeno de arrastamento pode ser definido como o processo de ajuste temporal de organismos a ciclos ambientais (Marques & Menna-Barreto, 2003). Para entender o processo de arrastamento de um ritmo biológico é preciso partir da observação de uma situação ambiental constante, como a planta citada anteriormente ao ser colocada em escuro constante. Essa situação é denominada livre-curso, pois não há oscilações externas ao organismo, isto é, as condições do ambiente não variam e o organismo expressa seus ritmos biológicos sem nenhuma influência ambiental (Figura 3). Os ritmos circadianos em livre-curso não apresentam períodos exatos de 24 horas, sendo apenas de aproximadamente 24 horas. É a exposição ao ciclo ambiental claro-escuro de 24 horas que arrasta o ritmo para o período de 24 horas.

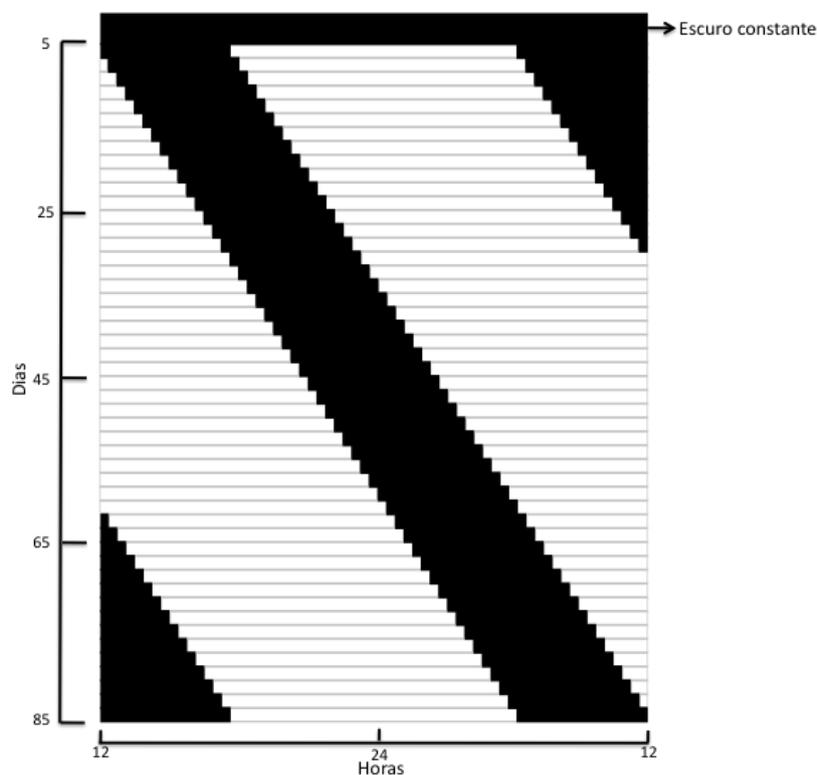


Figura 3- Actograma de um ritmo biológico em livre-curso de um animal noturno.

Legenda: Representação gráfica hipotética do ritmo de atividade-reposo de um animal noturno em livre-curso após alguns dias de exposição ao escuro constante. Barras pretas simbolizam atividade e brancas a situação de repouso. Cada linha representa um dia.

Os agentes ambientais capazes de arrastar um ritmo biológico são chamados de agentes arrastadores, sincronizadores ou *zeitgebers*, termo cunhado pelo pesquisador alemão Aschoff (1965), cujo significado é, em tradução livre, doador do tempo. Assim, a exposição a um ciclo claro-escuro distinto das 24 horas pode alterar a fase do ritmo circadiano. Por fase entende-se a metade de um ciclo, como a fase clara do ciclo claro-escuro, por exemplo. A fase de um ritmo circadiano também pode se referir a um instante de referência de determinado ciclo. A medida do tempo da fase em que há a probabilidade de ocorrência do valor mais elevado de uma variável, a partir da curva senoidal ajustada aos dados, é denominada acrofase (Marques & Menna-Barreto, 2003). O mesmo raciocínio é válido para o valor mais baixo de uma variável e, nesse caso, a medida do tempo é denominada batifase ou nadir. Além da acrofase e nadir, são também conhecidos como parâmetros dos ritmos biológicos, sua amplitude e o valor médio da função co-seno, denominado MESOR, acrônimo de *Midline Estimating statistic of rhythm* (Figura 4).

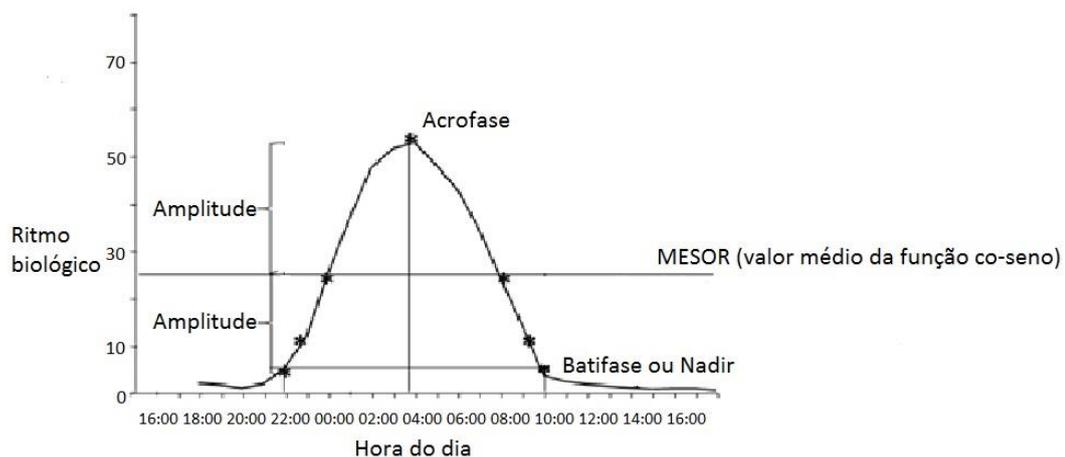


Figura 4- Representação gráfica dos parâmetros estimados a partir de dados hipotéticos de um ritmo biológico: acrofase, batifase (ou nadir), amplitude e MESOR.

A sincronização dos ritmos biológicos com os ciclos ambientais é mais uma propriedade dos ritmos biológicos que contribui para a adaptação temporal do

organismo. Em resumo, as propriedades dos ritmos biológicos apresentadas até o momento nesse capítulo estão destacadas a seguir.

Propriedade dos ritmos biológicos:

- 1- Endogeneidade = persistência do ritmo em condições constantes do ambiente;
- 2- Sincronização por ciclos ambientais.

Embora outras propriedades dos ritmos biológicos tenham sido descritas, como por exemplo, sua origem genética (Reinberg & Ashkenazi, 2003), nesse capítulo vamos apenas discutir o modo como os ritmos biológicos são regulados, particularmente na espécie humana.

O sistema de temporização circadiano, conhecido popularmente como relógio biológico, é responsável pela geração ou regulação da ritmicidade biológica. Esse sistema é auto-sustentado e interage com o meio externo, de forma a possibilitar que os ritmos endogenamente gerados sejam arrastados pelos sincronizadores ambientais. Formado por um conjunto de osciladores, o sistema de temporização circadiano é bastante complexo, envolvendo desde um marcapasso central até tecidos periféricos. Em mamíferos o marcapasso central é constituído pelos núcleos supraquiasmáticos, localizados no hipotálamo.

O processo de arrastamento pelo ciclo claro-escuro, na espécie humana, ocorre, principalmente, por intermédio de um fotopigmento encontrado na retina denominado melanopsina (Provencio et al., 1998). A melanopsina capta a informação luminosa do meio externo e a transmite aos núcleos supraquiasmáticos por meio do trato retino-hipotalâmico (Hattar et al., 2002). Dessa forma, o ritmo endógeno é arrastado ao ciclo claro-escuro, passando a se expressar em um período de 24 horas. Conforme mencionado anteriormente, quando o organismo é exposto a ciclos de claro ou escuro constantes, o período do ritmo manifesto (ou observado) passa a se expressar em livre-curso.

3. Ritmos biológicos na espécie humana

A regular periodicidade dos ritmos biológicos é um dos determinantes do bom funcionamento orgânico e a manutenção da saúde entre os seres humanos. Múltiplos

ritmos circadianos ocorrem ao longo das 24 horas, sendo que as relações de fases estabelecidas entre esses ritmos são importantes para o bem-estar. Esse processo é denominado de ordem temporal interna. Por exemplo, enquanto a temperatura central apresenta a sua batifase entre 03:00 h e 04:00 h, o nível de melatonina está em sua acrofase. Posteriormente, a temperatura central inicia a sua fase ascendente e a melatonina sua fase descendente, culminando com o despertar, o que ocorre simultaneamente ao início da fase clara do ciclo ambiental claro-escuro. Quando ocorre alteração das relações de fase entre os ritmos circadianos em um mesmo organismo, esse processo é denominado dessincronização interna ou cronoruptura circadiana. A partir do momento que ocorre essa dessincronização, aumenta-se a probabilidade do desenvolvimento de doenças e agravos. As fases dos ritmos circadianos variam de pessoa para pessoa (característica denominada cronotipo), sendo que para algumas pessoas iniciam mais precocemente (matutinos), e para outras, mais tardiamente (vespertinos). Independentemente do cronotipo, as relações de fases entre os ritmos se mantém, segundo uma ordem temporal interna.

Durante o período de 24 horas, há uma variabilidade circadiana de diversos hormônios, bem como das funções cognitivas, de força e de destreza, o que implica em horários previsíveis de melhor e pior eficiência humana (Haus & Smolensky, 2006). Smolensky e colaboradores, há quase 20 anos, apresentaram os picos de alguns ritmos circadianos em pessoas saudáveis, tendo como referência o sono das 22:30 h às 06:30 h e a vigília das 06:30 às 22:30 h (Smolensky et al., 1999). Por exemplo, os picos dos níveis dos ritmos biológicos a seguir ocorrem aproximadamente: insulina às 16:00 h; triglicérides e colesterol às 18:00 h, secreção do ácido gástrico às 22:00 h, cortisol às 06:00 h, catecolaminas às 07:00 h e hemoglobinas às 11:00 h.

As exacerbações das condições médicas crônicas, das morbidades e dos eventos mortais também foram descritas por Smolensky et. al. (1999), como, por exemplo, as crises de anemia, que apresentam maior chance de ocorrência por volta das 13:00 h; osteoartrite \cong 19:00 h; epilepsia \cong 22:00 h e \cong 06:00 h; apnea \cong 03:00 h; asma \cong 05:00 h; angina, infarto do miocárdio e morte cardíaca súbita \cong 10:00 h. Vários estudos realizados por Smolensky e Haus foram desenvolvidos discutindo a aplicação da cronoterapia em diversas situações, tais como, asma, doenças do sistema imunológico, artrite reumatóide, hipertensão e acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares (Smolensky et al., 1999; Haus & Smolensky, 1999; Haus et al., 2012; Smolensky & Haus, 2001; Manfredini et al., 2005; Smolensky & Portaluppi, 1999).

Quando ocorre uma dessincronização dos ritmos biológicos circadianos, diversos problemas de saúde podem ocorrer, uma vez que há alterações nas funções rítmicas metabólicas, hormonais, e também do sono, do alerta e do desempenho (Arendt, 2010). Além do ciclo claro-escuro, que é o principal sincronizador ambiental do sistema de temporização circadiano humano, os ciclos sociais também são importantes sincronizadores ambientais para a espécie humana.

A supressão da melatonina devido à exposição à luz no horário de trabalho de um trabalhador noturno leva ao atraso do ciclo vigília-sono e, conseqüentemente, à quebra da ordem temporal interna. A temperatura corporal, assim como outros eventos fisiológicos, não acompanha a velocidade de arrastamento do ciclo vigília-sono, levando à dessincronização interna. Desta forma, podemos afirmar que trabalhar a noite é viver no sentido contrário ao funcionamento do sistema temporal circadiano humano (Moreno & Louzada, 2004). Vale ressaltar, que não somente os trabalhadores noturnos podem apresentar tais prejuízos, mas também trabalhadores matutinos que iniciam sua jornada de trabalho muito cedo, principalmente nos grandes centros. Esses são obrigados a acordar no momento da batifase da temperatura central e da acrofase da melatonina, restringindo sua duração do sono, particularmente o estágio de ondas lentas e o REM.

Atualmente, também têm se tornado muito frequente em grande parte da população, fases de vigília muito longas, seja por questões sociais (exemplo: trabalho, escola/universidade), ou até mesmo pela diversidade de tecnologias disponíveis e atrativas que competem com o tempo de sono (exemplo: celulares, computadores, tablets) (Gradisar et al., 2013). Tais situações levam à restrição das horas de sono, fator também prejudicial à saúde. Em um estudo recente observou-se que seringueiros com energia elétrica em casa apresentavam um atraso no início da produção da melatonina, levando à redução da duração de sono em comparação com seringueiros que não dispunham de energia elétrica em casa (Moreno et al., 2015). Tais dados indicam que a sociedade moderna, de maneira geral, pode sofrer redução da duração total de sono por conta do advento da eletricidade (Wright et al., 2013).

Há inúmeros estudos demonstrando que jornadas extensas de vigília aumentam a probabilidade de erros, incidentes e acidentes. Há mais de 15 anos, Rajaratnam e Arendt (2001) compararam o desempenho de voluntários, segundo o tempo em vigília e a concentração de álcool no sangue. Esses autores observaram um decréscimo no desempenho (10% ou mais) em ambas as situações, sendo essas semelhantes quando a concentração de álcool no sangue era de 0,08% e o tempo de vigília entre 25-27 horas.

Tal experimento foi um marco nessa discussão, e mostrou o quanto se manter acordado por muitas horas é um risco à segurança, sendo tal situação agravada se o tempo de vigília incluir o turno noturno.

4. Ritmos biológicos e doenças

Como foi falado anteriormente, a cronorruptura circadiana pode levar a diversos problemas de saúde, tanto de ordem física, mental e social. Os mecanismos que explicam tais problemas e agravos ainda precisam ser melhor elucidados, no entanto, a supressão da melatonina é ponto chave nesse mecanismo. Associada à cronorruptura circadiana, à restrição de sono e ao jet lag social¹, a supressão de melatonina possui um papel relevante nesses problemas. Distúrbios de sono e de humor são consequências frequentes desses problemas, e diretamente associados ao desenvolvimento de doenças e agravos. Dentre os problemas fisiológicos, associados as alterações hormonais, podemos destacar a resistência à insulina, a elevação dos níveis de triglicérides, dos níveis pressóricos, dos processos inflamatórios e dos níveis de cortisol. Entre os problemas psicossociais, podemos destacar o aumento do estresse, os conflitos familiares, o isolamento social e o aumento da irritabilidade. Como consequência comportamental desses processos, pode ocorrer um prejuízo na dieta alimentar, diminuição da atividade física, maior probabilidade do uso do tabaco e do álcool, e diminuição da qualidade do sono. Esses problemas, tanto em conjunto quanto isoladamente, podem aumentar a chance de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, alguns tipos de câncer, prejuízos na saúde mental, distúrbios gastrointestinais, problemas na saúde reprodutiva e distúrbios de sono (Leproult et al., 2004; Buxton et al., 2012; McClung, 2013; He et al., 2015; Tenório et al., 2015; Anothaisintawee et al., 2016; Albrecht, 2017).

Conclui-se, portanto, que as farmacoterapias com concentrações constantes podem não ser ideais para controlar as doenças com variabilidade de risco e gravidade ao longo de 24 horas. Dessa forma, doses iguais durante o dia e a noite podem não

¹ Jet lag social é o desalinhamento entre os tempos sociais e biológicos, proveniente do conflito entre a preferência dos horários de sono e as obrigações sociais (trabalho, escola, cuidado das crianças, responsabilidades domésticas e familiares, etc.) (Wittmann et al., 2006).

exibir a mesma farmacocinética e farmacodinâmica, por isso as mesmas precisam estar sincronizadas com os ritmos biológicos.

Outro ritmo circadiano relevante na manutenção do estado de saúde, é o ciclo de atividade e de repouso. Quando ocorre a inversão desse ritmo, diversos problemas de saúde podem ocorrer. Tais situações são verificadas frequentemente entre os trabalhadores noturnos, conforme já comentado. Vale ressaltar que o sono diurno, decorrente da inversão do ciclo vigília-sono, apresenta inúmeras desvantagens, sejam elas fisiológicas, pois ocorre em horário circadiano desfavorável, como ambientais (luz do dia, maiores níveis de ruído, temperatura e umidade desvantajosos), além de impedir compromissos sociais e familiares (horário das refeições, cuidados dos filhos e da casa). Tais situações, normalmente levam a uma redução do tempo total de sono diário e consequentemente uma redução do sono REM, uma vez que ocorre prioritariamente na segunda porção do episódio de sono.

A organização temporal das atividades escolares também ser deve ser planejada sob a ótica cronobiológica, uma vez que as características da ontogênese dos ritmos circadianos necessitam ser consideradas (Peixoto et al., 2009; Pereira et al., 2010). É comum, no Brasil, que crianças na faixa etária de 10 a 12 anos sejam alocadas para estudarem no período matutino, fase de transição do ensino fundamental I para o ensino fundamental II, sendo que o horário de início das aulas é por volta das 07:00h/07:30h. Nessa faixa etária, os adolescentes tendem a ser mais vespertinos, o que implica diretamente em adormecer e despertar mais tardiamente (Menna-Barreto & Wey, 2007). Dessa forma, o desempenho escolar no início da manhã tende a ser prejudicado.

5. Considerações finais

Os conhecimentos sobre os ritmos biológicos devem ser aplicados tanto no diagnóstico como no tratamento das doenças. O reconhecimento de que a ruptura dos ritmos circadianos está associada a diversos problemas de saúde promove a adoção de uma terapêutica mais assertiva. O não reconhecimento da dessincronização circadiana como fator causal de diversas patologias poderá contribuir para a ineficácia do tratamento.

No caso específico de trabalhadores noturnos, as orientações vão desde minimizar o número de noites consecutivas de trabalho e ampliar os dias de folga, como

também a implantação/adoção de jornadas de trabalho mais curtas e com intervalos durante a mesma. Nos ambientes de trabalho, em que for possível, deve-se implementar locais de descanso; além disso, tentar reduzir a demanda durante o trabalho noturno, bem como deixar as atividades de maior complexidade para serem realizadas durante o dia. No caso de trabalhadores noturnos que trabalham em turnos alternantes, o sentido de rotação deverá seguir o sentido horário (noite – manhã – tarde – noite), ampliando assim o descanso inter-jornadas. Esse tipo de rotação também é o mais indicado por ser mais fácil ao organismo humano se adaptar ao atraso de fase do que ao seu avanço. Entre os adolescentes, a recomendação cronobiológica seria considerar a ontogênese dos ritmos circadianos para a determinação dos horários escolares.

Finalmente, as diferenças individuais decorrentes do cronotipo também precisam ser consideradas, uma vez que a vespertinidade e a matutividade não são distúrbios, e, portanto, não devem ser tratadas com medicamentos.

7. Referências

Albrecht U. Molecular Mechanisms in Mood Regulation Involving the Circadian Clock. *Front Neurol.* 2017;8:30.

Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;30:11-24.

Arendt J. Shift work: coping with the biological clock. *Occup Med (Lond).* 2010;60(1):10-20.

Aschoff J. *Circadian Clocks. Circadian vocabulary.* Amsterdam, The Netherlands: North-Holland Publishing Company; 1965.

Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, Czeisler CA, Shea SA. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med.* 2012;4(129):129ra43.

Gradisar M, Wolfson AR, Harvey AG, Hale L, Rosenberg R, Czeisler CA. The sleep and technology use of Americans: findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America poll. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1291-1299.

Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 2002;295(5557):1065-1070.

Haus E, Sackett-Lundeen L, Smolensky MH. Rheumatoid arthritis: circadian rhythms in disease activity, signs and symptoms, and rationale for chronotherapy with corticosteroids and other medications. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70 Suppl 1:3-10.

Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control*. 2006;17(4):489-500.

Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int*. 1999;16(5):581-622.

He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(5):533-547.

Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: A historical review. *Chronobiol Int*. 2009;26(6):1019-1068.

Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014;63(6):1860-1869.

Manfredini R, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, la Cecilia O, Maria Malagoni A, Haus E, Manfredini F. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol Int*. 2005;22(3):417-453.

Marques N, Menna-Barreto L. *Cronobiologia: Princípios e aplicações*, 3.ed. EDUSP,

2003.

McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways... *Biol Psychiatry*. 2013;74(4):242-249.

Menna-Barreto L, Wey D. Ontogênese do sistema de temporização: a construção e as reformas dos ritmos biológicos ao longo da vida humana. *Psicol. USP* [online]. 2007;18(2):133-153.

Moore-Ede M, Sulzman FM, Fuller CA. *The clock that time us: Physiology of the Circadian Timing System*. Cambridge, Harvard University Press, 1982.

Moreno CRC, Louzada FM. What happens to the body when one works at night? *Cad. Saúde Pública*. 2004;20(6):1739-1745.

Moreno CR, Vasconcelos S, Marqueze EC, Lowden A, Middleton B, Fischer FM, Louzada FM, Skene DJ. Sleep patterns in Amazon rubber tappers with and without electric light at home. *Sci Rep*. 2015;11(5):14074.

Peixoto CA, da Silva AG, Carskadon MA, Louzada FM. Adolescents living in homes without electric lighting have earlier sleep times. *Behav Sleep Med*. 2009;7(2):73-80.

Pereira EF, Louzada FM, Moreno CRC. Not all adolescents are sleep deprived: a study of rural populations. *Sleep Biol Rhythms*. 2010;8(4):267-273.

Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(1):340-345.

Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet*. 2001;358(9286):999-1005.

Reinberg A, Smolensky MH. *Biological Rhythms and Medicine*. New York, Springer-Verlag, 1983.

Reinberg A, Ashkenazi I. Concepts in human biological rhythms. *Dialogues Clin*

Neurosci. 2003;5(4):327-342.

Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens*. 2001 Sep;14(9 Pt 2):280S-290S.

Smolensky MH, Portaluppi F. Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications: relevance to prevention and treatment of coronary heart disease. *Am Heart J*. 1999;137(4 Pt 2):S14-S24.

Smolensky MH, Reinberg AE, Martin RJ, Haus E. Clinical chronobiology and chronotherapeutics with applications to asthma. *Chronobiol Int*. 1999 Sep;16(5):539-563.

Tenorio Fd, Simões Mde J, Teixeira VW, Teixeira ÁA. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2015;61(3):269-274.

White WB. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics* Springer Science & Business Media, 2007. 494 pp.

Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. 2006;23(1-2):497-509.

Wright KP Jr, McHill AW, Birks BR, Griffin BR, Rusterholz T, Chinoy ED. Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. *Curr Biol*. 2013;23(16):1554-1558.