

1. HISTÓRIA DA CRONOBIOLOGIA

1.1 Internacional

Os investigadores que se têm dedicado ao estudo histórico da Cronobiologia têm defendido que esta se pode dividir em duas fases: pré-história e história (vêr, por exemplo, Menna-Barreto & Marques, 2000). Nós pensamos, no entanto, que tendo em atenção todos os factos relevantes que determinaram o aparecimento desta ciência, será mais adequado acrescentar àquelas uma fase de transição entre elas que denominamos de proto-história.

Desde tempos imemoriais que o Homem tem convivido com os ciclos da natureza e os seus próprios. Este facto levou-o a uma descrição pontual de ritmicidades em diversos organismos, sendo que umas vezes é chamada a atenção para a curiosidade do fenómeno, enquanto noutras a tónica é posta na dificuldade em o explicar: Homero, na *Ilíada*, compara o ciclo de vida do Homem às mudanças sazonais dos bosques e Hipócrates, cerca de 300 AC, relaciona o aparecimento de certas afecções com as estações do ano, bem como a existência de dias críticos para o aparecimento e desenvolvimento de determinadas doenças. Este famoso médico grego, ao estudar as diferenças nos sintomas exibidas pelos seus pacientes entre a noite e o dia, chegou à conclusão que a regularidade era um sinal de boa saúde. Archilochus, poeta grego, há mais de 2500 anos, reconheceu que os ritmos governam o Homem (Aschoff, 1992). Também Herofilo, de Alexandria (335-380 AC), descreveu as diferenças entre os batimentos cardíacos em diferentes alturas do dia. Cícero escreveu que as qualidades das ostras variavam de acordo com as fases da Lua, facto que viria a ser confirmado mais tarde por Plínio. Andróstenes de Thaso (um historiador do tempo de Alexandre o Grande) realizou, provavelmente, o primeiro relato documentado de um ciclo de

atividade/repouso em plantas ao relatar que as folhas de tamarindo se moviam de acordo com a mudança do dia para a noite (Rietveld, 1996).

Inclusivamente no Génesis e no Eclesiastes se encontram relatos que descrevem a repetição e a alternância de acontecimentos na natureza, relatos esses também mencionados por Galeno. Soranus de Éfeso (século II) refere a existência de ritmos nictemerais na asma.

Estas constatações não são exclusivas do Ocidente e também as milenares civilizações do Oriente fazem referência aos ciclos: uma teoria dos ciclos serve de base à Medicina Tradicional Chinesa, e Lao-Zi (570-490 AC), no seu livro “Técnicas para uma vida longa”, refere a importância de manter a vida sincronizada para o ciclo das 24 horas diárias.

O próprio Descartes, no século XVII, atribuiu à glândula pineal o papel de relógio biológico regulando o ciclo sono-vigília (Mera & Calva, 1998).

Assim, podemos concluir que os ciclos vitais (por exemplo, a alternância das estações) não passaram despercebidos ao Homem: vejam-se os alinhamentos de pedras verticais que se relacionam com os solstícios no monumento megalítico de Stonehenge (Crépon, 1985).

Podemos considerar todos estes relatos e constatações como incluídos na pré-história da Cronobiologia.

Na proto-história existem principalmente duas linhas de estudo dos ritmos biológicos (Marques & Menna-Barreto, 1997): uma constituída por relatos de ritmos nalgumas variáveis fisiológicas, em condições de saúde e doença, predominantemente no Homem. Nela podemos incluir o estudo de Sanctorius em 1657, o primeiro a falar de ritmos biológicos regulares nos humanos (Armstrong, 2000), sobre os ritmos mensais e anuais no peso corporal e no volume urinário. Também Seguin, em 1790, e Lavoisier,

em 1797, descreveram o ciclo diurno do peso do corpo. Virey em 1814, Mosso em 1887, Jurgensen em 1873 e Maurel em 1884 realizaram estudos sobre o ritmo da temperatura corporal. Schweig em 1843, Vogel em 1854 e Weigelin em 1868 realizaram estudos sobre a excreção urinária e Lombard, em 1887 sobre o desempenho humano. Hufeland em 1797 intitulou o período de 24 horas como a unidade natural da nossa cronologia.

A segunda linha de estudos envolve a manipulação do ambiente, observando-se os ritmos em condições do ambiente constantes ou muito próximas da constância. Um dos primeiros trabalhos que se insere nesta linha e que alcançou bastante notoriedade foi realizado pelo astrónomo francês Jean Jacques d'Ortous de Mairan (1729) ao colocar uma planta, provavelmente a *Mimosa Pudica* (Min, 1999; Zordan, Costa, Macino, Fukuhara & Tosini, 2000; Roenneberg, 2003), em obscuridade total, tendo constatado que esta continuava a orientar periodicamente as suas folhas para o Sol mesmo na ausência de qualquer luminosidade. Esta observação viria a ser relatada à Academia Real de Ciências de Paris (Figura 1). Pode-se considerar que de Mairan utilizou o método experimental nesta experiência, uma vez que houve eliminação da ritmicidade ambiental e verificação da persistência dos ritmos fisiológicos e comportamentais do organismo nessa nova situação. Du Monceau (1759) verificou que o movimento de folhas da sensitiva (*Mimosa Pudica*) não estava dependente de variações na temperatura ambiental. Pfeffer, fisiologista de plantas, em fins do século XIX conclui que os movimentos observados em obscuridade constante tinham origem nalgum mecanismo endógeno do próprio organismo.

A. de Candolle, em, 1832 repetiu as observações na *Mimosa Pudica* e constatou a persistência do ciclo de movimentação de folhas, mas também, que na obscuridade constante a duração desses ciclos era de 22 a 23 horas (Minors & Waterhouse, 1981).

OBSERVATION BOTANIQUE.

ON sçait que la Sensitive est *heliotrope*, c'est-à-dire que ses rameaux & ses feuilles se dirigent toujours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on sçait de plus qu'à cette propriété qui lui est commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui est plus particulière, elle est Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour, ses feuilles & leurs pétiocules se replient & se contractent vers le coucher du Soleil, de la même manière dont cela se fait quand on touche la Plante, ou qu'on l'agite. Mais M. de Mairan a observé qu'il n'est point nécessaire pour ce phénomène qu'elle soit au Soleil ou au grand air, il est seulement un peu moins marqué lorsqu'on la tient toujours enfermée dans un lieu obscur, elle s'épanouit encore très-sensiblement pendant le jour, & se replie ou se resserre régulièrement le soir pour toute la nuit. L'expérience a été faite sur la fin de l'Été, & bien répétée. La Sensitive sent donc le Soleil sans le voir en aucune manière; & cela paroît avoir rapport à cette malheureuse délicatesse d'un grand nombre de Malades, qui s'aperoivent dans leurs Lits de la différence du jour & de la nuit.

Il seroit curieux d'éprouver si d'autres Plantes, dont les feuilles ou les fleurs s'ouvrent le jour, & se ferment la nuit, conserveroient comme la Sensitive cette propriété dans des lieux obscurs; si on pourroit faire par art, par des fourneaux plus ou moins chauds, un jour & une nuit qu'elles sentissent; si on pourroit renverser par là l'ordre des phénomènes du vrai jour & de la vraie nuit, &c. Mais les occupations ordinaires de M. Mairan ne lui ont pas permis de pousser les expériences jusque-là, & il se contente d'une simple invitation aux Botanistes & aux Physiciens, qui pourront eux-mêmes avoir d'autres choses à suivre. La marche de la véritable Physique, qui est l'Expérimentale, ne peut être que fort lente.

E ij

M. Marchant a lu la Description De l'*Althoea* Diosc. & Plin. C. B. Pin. 313. *Guimauve*, avec la Critique des Auteurs Botanistes sur cette Plante.

De la *Mitella Americana*, *forum foliis fimbriatis*. Inst. Rar. Herb. 242.

Et de la *Sanicula*, seu *Cortusa Americana*, *altera, flore minuto, fimbriata*. Hort. Reg. Par.



Figura 1: Cópia do trabalho original de Jean Jacques d'Ortous de Mairan à Academia Real de Ciências de Paris em 1729 (adaptado de Marques & Menna-Barreto, 1997)

Darwin no seu livro “O Poder do Movimento nas Plantas” relatou descrições semelhantes às de De Mairan, tendo escrito em 1880 que o movimento diário das folhas era uma propriedade interessante das plantas.

O próprio Lineu criou um relógio baseado nas horas a que determinadas espécies de flores abrem ou fecham (Figura 2).

Bechterew & Kraepelin (1893) verificaram que as nossas capacidades não são as mesmas em todos os momentos do dia: a velocidade das reacções, a qualidade das representações e a qualidade das associações de ideias aumentam ao princípio da manhã e mantêm-se elevadas até às 1100-1200 horas. Pelas 1200-1300 horas há uma baixa muito nítida que se prolonga até às 1500-1600 horas, existindo então nova subida que atinge um pico entre as 1700 e as 2100 horas. Esta baixa não pode ser atribuída ao

cansaço pois há nova subida a partir de meio da tarde, mesmo que o indivíduo esteja sempre a trabalhar.



Figura 2: Relógio das flores de Lineu. A abertura e o fecho de diferentes espécies de flores em momentos diferentes permite aos botânicos estimar a hora com base na observação das plantas (adaptado de Touitou & Haus, 1994)

Chossat, em 1843, mediu durante um ano a temperatura de um pombo, demonstrando a existência de uma oscilação diurna no calor do corpo dos animais.

A partir do século XIX foram realizadas muitas experiências, quer com animais, quer com plantas, das quais salientamos em seguida apenas algumas das mais importantes. Autenrieth, em 1801, constatou que o ritmo cardíaco medido no pulso era menor de manhã que de tarde e verificou que existiam mudanças diárias na temperatura corporal.

Em 1814, Virey, por muitos considerado o pai da cronobiologia (Reinberg, Lewy & Smolensky, 2001), apresenta uma tese sobre as flutuações diárias da temperatura na saúde e na doença, defendendo que os ritmos biológicos são endógenos e controlados por relógios biológicos sincronizados através do ciclo claro/escuro.

Realiza séries temporais com os ritmos humanos de mortalidade que são confirmadas por dados da actualidade e que comprovam a hipótese acerca da existência de ritmos circadianos humanos. Foi o primeiro a publicar um corpo coerente de conceitos sobre os ritmos biológicos e a defender a importância do tempo nas intervenções terapêuticas.

Zadek, em 1881, constata a existência de uma variabilidade intra-diária na pressão arterial, aumentando durante a tarde e diminuindo à noite com variações entre 8-15 mm-Hg.

Em 1898, Hill observou uma queda na tensão arterial em sujeitos saudáveis à noite (Arendt, Minors & Waterhouse, 1989).

Todo este desenvolvimento de uma área nova do conhecimento viria a ser sistematizado em Ronneby, na Suécia, em 1937, aquando da realização da primeira reunião científica sobre ritmos biológicos onde foi decidida a fundação da Sociedade para a Investigação dos Ritmos Biológicos, mais tarde (em 1971) designada Sociedade Internacional de Cronobiologia.

Bunning, em 1958, publica a primeira monografia na área da Cronobiologia, afirmando que os organismos têm capacidade de medir o tempo e demonstrando que as plantas possuem reactividade variável em relação à luz, dependendo do momento de exposição.

Em 1962, Siffre realiza o primeiro estudo dos ritmos humanos, ao isolar-se de todos as pistas temporais numa gruta com 70 metros de profundidade durante 174 dias, nos quais telefonava aos experimentadores à superfície para relatar as horas de acordar e adormecer (Boujon & Quaireau, 2001).

Em 1960 dá-se a entrada na história da Cronobiologia com a realização do Cold Spring Harbor Symposium on Biological Clocks. Este simpósio constituiu-se como um factor decisivo para o reconhecimento da Cronobiologia por parte da comunidade

científica internacional ao adoptar metodologias rigorosas, tanto ao nível do desenho experimental como da demonstração matemática e estatística da ritmicidade biológica (Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988).

No fim dos anos 60 a pesquisa relativa ao sono passou a ser considerada no âmbito dos ritmos biológicos, mais especificamente a altura do começo e terminus do sono, bem como o tempo dos acontecimentos incluídos no sono, como os episódios de sono REM (Webb & Dube, 1992).

Desde então, o desenvolvimento desta área de conhecimento nunca mais parou. Aliás, têm surgido sub-especialidades, como por exemplo a *cronofarmacologia* (estudo das variações rítmicas da eficácia, da cinética e da toxicidade dos fármacos) e a *cronopsicologia* (estudo das variações rítmicas de funções cognitivas e comportamentais) (Silva, 2000b).

1.2 Nacional

Em Portugal, a primeira pessoa a realizar estudos sistemáticos sobre a importância dos ritmos biológicos foi Maria Helena Azevedo, professora catedrática da Faculdade de Medicina de Coimbra, que realizou a dissertação de doutoramento “Efeitos psicológicos do trabalho por turnos em mulheres”, em 1980, sobre as consequências do trabalho nocturno em diversos aspectos da saúde física e mental, as relações interpessoais, o rendimento e a vida social de enfermeiras (Silva, Pereira, Matos, Silvério, Parente, Domingos, Ferreira, Cruz, Machado & Azevedo, 1996).

Desde então, foram desenvolvidos diversos estudos neste domínio, a maioria relativos ao domínio do trabalho por turnos.

Em 1990, foi adaptado para a população portuguesa o “Inventário do Tipo Circadiano”, de Simon Folkard (1987), que permite avaliar aspectos da ritmicidade

psicológica, nomeadamente a flexibilidade/rigidez dos ritmos e tem sido usado em diversos estudos de campo, nomeadamente no âmbito da realização de teses de mestrado.

Em 1994, Carlos Fernandes da Silva defendeu a sua tese de doutoramento “Distúrbio do sono em trabalhadores por turnos: factores psicológicos e cronobiológicos” cujo trabalho empírico consistiu no estudo de trabalhadores por turnos fixos, da indústria têxtil da Beira Interior, e os resultados mostraram os efeitos do trabalho por turnos, em regime de turnos fixos, na saúde mental, física e social dos trabalhadores tendo-se verificado que os turnos nocturnos eram os menos desejados.

Em 1994, teve início na Universidade do Minho um projecto institucional em articulação com James Waterhouse (Universidade de Manchester, UK), Simon Folkard (Universidade de Swansea, UK), Timothy Monk (Universidade de Sheffield, UK) e Maria Helena Azevedo (Universidade de Coimbra), para tradução e adaptação do Standard Shiftwork Index, de que resultou o “Estudo Padronizado do Trabalho por Turnos”.

Em 1996 teve início, também na Universidade do Minho, o projecto “Noção do tempo e parâmetros psicobiológicos”, financiado pela Fundação Bial. Deste projecto resultou o desenvolvimento do “Questionário da Noção do Tempo”. No âmbito deste projecto foi feito um estudo experimental e laboratorial que mostrou que a noção do tempo varia com a amplitude do ritmo da temperatura corporal. Foi o primeiro estudo nacional sobre cronobiologia experimental.

Em 1997, Teresa Paiva, da Faculdade de Medicina de Lisboa, defendeu provas de agregação, sobre tempo, ritmos biológicos e funções cerebrais.

Desde 1994, tivemos conhecimento de 14 teses de mestrado no domínio da cronobiologia, concluídas com êxito (vêr Tabela Resumo 1).

| Autor/Data | Tema | Amostra | Resultados Sumários |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duarte, 1996 | EPTT e Trabalho por Turnos | Estudantes de Enfermagem | Neuroticismo, a flexibilidade e o tipo diurno predizem intolerância |
| Godinho, 1996 | EPTT e Trabalho por Turnos | Trabalhadores da Indústria Cimenteira | Neuroticismo, a flexibilidade e o tipo diurno predizem intolerância |
| Martins, 1996 | EPTT e Trabalho por Turnos | Enfermeiros de hospital | Neuroticismo, a flexibilidade e o tipo diurno predizem intolerância |
| Estaca, 1998 | EPTT e Trabalho por Turnos | Refinarias | Neuroticismo, a flexibilidade e o tipo diurno predizem intolerância |
| Ferreira, 1998 | Ritmos biológicos em crianças hospitalizadas | Crianças internadas em cirurgia | O internamento perturbou a resincronização dos ritmos da dor |
| Carvalho, 1999 | <i>Jet lag</i> | Tripulantes de aeronaves | Nas viagens Norte/Sul: fadiga; Nas viagens Este/Oeste: fadiga mais perturbações do sono e do humor |
| Monte-Arroio, 1999 | Cronótipo e rendimento escolar | Estudantes do ensino secundário | O rendimento era menor nos estudantes em que os horários estavam em contrafase com o tipo diurno |
| Silva, 1999 | Ritmos sociais e Trabalho por Turnos | Enfermeiros de hospital | A rotação dos turnos perturbou a ritmicidade social |
| Simões, 1999 | EPTT e Trabalho por Turnos | Médicos | Neuroticismo, a flexibilidade e o tipo diurno predizem intolerância |
| Borrhalho, 2000 | EPTT e Trabalho por Turnos | Policias | Neuroticismo, a flexibilidade e o tipo diurno predizem intolerância |
| Melo, 2000 | Trabalho por Turnos, polissonografia e perturbação do sono | Doentes de pneumologia | O questionário de experiências de sono-vigília é um instrumento válido na avaliação da perturbação Sono-vigília |
| Queirós, 2000 | Trabalho por Turnos e variações na frequência cardíaca e tensão arterial | Fábrica de Pneus | O trabalho por turnos aumenta a frequência cardíaca e produz dessincronização entre ritmos da FC e da TA |
| Macedo, 2003 | Ritmicidade social e toxicod dependência | Toxicod dependentes do CAT | Os utilizadores de metadona apresentam ritmicidade social, mas de baixo “volume” |
| Rodrigues, 2003 | Alternância hemisférica e actividade cognitiva | Estudantes de Psicologia | Detectada ritmicidade significativa em tarefas verbais |

Tabela Resumo 1: 14 teses de mestrado com o respectivo tema, amostra e síntese dos resultados

Pela análise da Tabela Resumo 1 constatamos que das 14 teses de Mestrado, seis (42,9%) incidiram no estudo do EPTT (Estudo Padronizado do Trabalho por Turnos) em amostras diferentes, desde médicos a operários fabris, tendo-se revelado um instrumento válido neste domínio de avaliação, para além de que os estudos sugerem fortemente que em amostras tão diferenciadas os aspectos cronopsicológicos predizem o grau de intolerância ao trabalho por turnos.

Para além disto, em 1996, decorreu o 1º Congresso Português de Cronociências, na Universidade do Minho, com cerca de 200 participantes.

Foi, igualmente, constituída a Sociedade Portuguesa de Cronociências.

De toda esta actividade, tem resultado um conjunto razoável de publicações neste domínio. Assim, encontrámos dois livros, um sobre distúrbios do sono do trabalho por turnos e outro de introdução às Cronociências.

Encontrámos também dois capítulos de livros, um sobre o síndrome do *jet lag* e rendimento desportivo e o outro sobre o Estudo Padronizado do Trabalho por Turnos numa amostra de enfermeiros portugueses.

Identificámos também 27 artigos de investigadores portugueses publicados em revistas científicas, nacionais e estrangeiras, sendo que 5 (18,5%) são estudos na área médica (ritmos biológicos e cardiologia, depressão, doença de Alzheimer e fibromialgia), 8 (29,6%) são sobre trabalho por turnos, dos quais 4 são relativos ao Estudo Padronizado do Trabalho por Turnos, 4 são artigos fundamentais (conceitos, métodos e técnicas de investigação em cronobiologia), 2 são sobre a noção do tempo e ritmos biológicos, 2 são sobre o inventário do Tipo Circadiano, 2 são sobre o questionário compósito de matutuidade, 2 são artigos na área da educação, 1 artigo é sobre a métrica dos ritmos sociais e 1 é sobre a cronobiologia e saúde dos profissionais de saúde.

A investigação, publicada quer em dissertações quer em artigos e livros, possui um fio condutor, a saber, a investigação fundamental e aplicada em cronobiologia. No que diz respeito à investigação aplicada, o trabalho por turnos é a temática mais representativa. De qualquer modo, os trabalhos permitiram desenvolver, validar e, nalguns casos, aferir instrumentos de avaliação neste domínio.

Para além da actividade editorial de investigadores portugueses no âmbito da cronobiologia, também tem havido serviços prestados a entidades empresariais, nomeadamente no recrutamento de trabalhadores para regimes de turnos rotativos, como por exemplo, uma prestação de serviços em 2000, para selecção de candidatos a postos de trabalho por turnos rotativos, mediante recurso a metodologias e instrumentos laboratoriais (actígrafos) da Unidade de Recursos de Neuro-Psicofisiologia do Laboratório de Psicologia da Universidade do Minho, para a Empresa CIRES (Resinas Sintéticas), Estarreja, com seguimento da adaptação dos trabalhadores seleccionados (*follow-up*).

Actualmente, existem instrumentos de avaliação disponíveis para a população portuguesa, no Laboratório de Psicologia Experimental do Centro de Investigação em Psicologia (CIPsi), da Universidade do Minho, tais como o Inventário do Tipo Circadiano, traduzido e adaptado para a população portuguesa, e que permite avaliar o grau de rigidez-flexibilidade dos ritmos circadianos, e o grau de sonolência-vigor (Azevedo, Silva, Clemente, Ferreira & Coelho, 1993).

Existe, também o “Estudo Padronizado do Trabalho por Turnos” (EPTT), uma bateria de escalas e questionários, utilizado em diversos países da União Europeia, traduzido e adaptado para a população portuguesa, que permite avaliar todos os aspectos do trabalho por turnos que a investigação tem revelado. Permite, inclusive, calcular um índice de tolerância ao trabalho por turnos (Silva & Silvério, 1997). Já o Questionário

da Noção do Tempo, adaptado para a população portuguesa, permite avaliar a capacidade que um indivíduo tem para se orientar no tempo sem um relógio. Diversos estudos têm mostrado que a noção do tempo varia na razão directa com a amplitude do ritmo da temperatura, um factor preditor de tolerância ao trabalho por turnos (Allen-Gomes, Azevedo, Folkard & Silva, 1998).

Por sua vez a Métrica dos Ritmos Sociais (MRS), adaptado para a população portuguesa, permite calcular o índice de ritmicidade das actividades sociais, bem como o seu “volume”. É útil em estudos de doenças afectivas e outras perturbações a que se associem alterações dos ritmos biológicos (Silva, Silva, Silvério & Macedo, 2000). Um outro instrumento, o Questionário de Matutividade-Vespertinidade de Horne e Ostberg (Silva, Silvério, Rodrigues, Pandeirada, Fernandes, Macedo & Razente, 2002), é um questionário que permite avaliar o tipo diurno, isto é, avaliar se um indivíduo é matutino, vespertino ou intermédio. Está adaptado e aferido para a população portuguesa, para além de que possui validade de critério (acrofase do ritmo da temperatura corporal profunda).

Finalmente, para além destes instrumentos de avaliação existem versões informáticas de análise de COSINOR e de análises de séries cronobiológicas que permitem analisar séries temporais e calcular parâmetros cronobiológicos.

Continuam a ser desenvolvidos estudos neste domínio, bem como mais instrumentos de análise.