

2. CRONOBIOLOGIA: EVOLUÇÃO E PRINCIPAIS CONCEITOS

As interações da Terra com o Sol e a Lua, juntamente com a inclinação natural do seu eixo, resultam nos ciclos associados com o dia e a noite, com as estações do ano, com as fases da Lua e com a oscilação das marés. As estações ocorrem devido à inclinação de cerca de 23,5 graus do eixo da Terra em relação à perpendicular. Esta inclinação origina que, ao longo do movimento de translação da Terra em volta do Sol, a área iluminada varie, existindo uma mudança do número de horas de luz durante os dias, de acordo com a estação do ano: os períodos de luz são maiores de Verão que de Inverno, sendo semelhantes no Outono e Primavera (Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988). Durante a evolução da vida na Terra, a luz do Sol, com o seu espectro característico, e as variações entre o dia e a noite desempenharam um papel decisivo na maior parte dos organismos vivos e na sua adaptação aos ambientes naturais (Kuller, 2002).

A periodicidade que se observa nas mudanças fisiológicas, metabólicas e comportamentais está habitualmente sincronizada com as mudanças geofísicas periódicas, como a rotação da Terra em torno do seu eixo e à volta do Sol.

Marques e Menna-Barreto (1997) sugerem duas hipóteses para o aparecimento da ritmicidade biológica: uma defende a adaptação a um meio ambiente cíclico como factor primordial para o aparecimento da estrutura temporal, enquanto a outra defende que o padrão rítmico interno foi estabelecido sem influência do ambiente. Para os defensores da primeira hipótese a evolução da ligação entre a oscilação ambiental sincronizadora e as funções por si coordenadas ou reguladas constitui o ponto de partida para uma organização temporal. Para os defensores da segunda, a ritmicidade foi um acidente de vantagem selectiva neutra e independente dos ciclos ambientais. De acordo

com os defensores desta hipótese, a antecipação de processos e mecanismos num procariota ou eucariota primitivos não lhes traria qualquer vantagem, pois eles seriam rápidos a responder às mutações no meio. A obrigatoriedade de ligar determinadas funções ao ciclo claro-escuro só faria sentido, em termos evolutivos, mais tarde quando o surgimento de plastídeos conduziu ao aparecimento de eucariotas fotossinteticamente activos (Kippert, 1985).

No entanto, Kondo, Strayer, Kulkarni, Taylor, Ishiura, Golden e Johnson (1993, cit. Johnson, 2002) descobriram que a cianófito *Synechococcus*, que é um procariota (organismo cujas células não têm núcleo individualizado, por não possuírem membrana nuclear) possui um relógio biológico. Johnson (2002) produziu diferentes linhagens dessa bactéria, com relógios biológicos apresentando diferentes períodos, tendo concluído que as que possuíam relógios biológicos que se aproximavam mais da duração do ciclo claro-escuro cresciam a uma velocidade superior em 20 a 30% quando comparadas com as outras. Concluiu que um relógio biológico sintonizado com o ciclo claro-escuro se torna numa grande vantagem para o organismo que o possui, provavelmente porque este pode assim antecipar quando a luz vai chegar, preparando o seu sistema fotossintético para a captar o mais cedo possível.

Provavelmente, o que aconteceu foi que em algum momento da evolução biológica um organismo desenvolveu a capacidade de se antecipar às variações do mundo exterior, adquirindo assim uma vantagem adaptativa em relação a outro que não o conseguiria fazer (Roenneberg & Merrow, 2002; Munoz & Baler, 2003). Para Anokhin (1974), os ritmos biológicos endógenos permitem aos organismos anteciparem-se às alterações ambientais decisivas para a sobrevivência. Assim não só esse organismo está melhor preparado para enfrentar as mudanças do ambiente, como eventualmente pode prescindir de sinais externos para se ajustar internamente à

mudança de condições. Os organismos que possuíam essa propriedade de antecipação sobreviveram, sendo que a dimensão temporal se pode considerar como fonte de pressão selectiva. Essa capacidade antecipatória permite organizar recursos e actividades antes que sejam necessários, sendo que as transições entre estados como, por exemplo, do sono à vigília e do jejum à alimentação são preparadas progressivamente antes que o indivíduo acorde ou se alimente. Assim, estes organismos conseguiram uma independência relativa do meio ambiente ao incorporar no seu protoplasma os acontecimentos ambientais cíclicos (Anokhin, 1974). Num ambiente com modificações periódicas, um organismo que tenha a sua organização interna e a actividade comportamental sincronizadas com as flutuações diárias na iluminação, temperatura e humidade tem vantagens competitivas. A capacidade antecipatória dos organismos em relação à variação das condições do meio ambiente, permite-lhes tirarem o máximo benefício dos recursos limitados existentes na natureza, constituindo assim uma estratégia viável para a sobrevivência.

O período de 24 horas de rotação da Terra está correlacionado com variáveis críticas no ambiente em que se inserem os seres vivos, incluindo a temperatura, a luz, a disponibilidade de comida e a actividade dos predadores. A periodicidade desses desafios e oportunidades exige também periodicidade no comportamento dos seres vivos e na sua fisiologia. Uma das vantagens da existência de relógios biológicos é que permite antecipar mudanças no ambiente, por mais variáveis e confusos que sejam os seus sinais, possibilitando assim ao organismo estar preparado quando determinado evento acontecer. Por exemplo, ao analisarmos o que se passa no último período do sono, verificamos que a temperatura corporal e os corticoesteroides em circulação aumentam antecipando o despertar do organismo. Assim, a preparação para a vigília nos humanos implica a libertação de hormonas como o cortisol e o aumento da temperatura

interna nas últimas fases do sono. Tal facto pode explicar porque algumas pessoas conseguem acordar antes de o despertador tocar.

A possibilidade de antecipar os acontecimentos no meio-ambiente tem uma grande importância adaptativa, pois, ao reflectir no meio interno do indivíduo as mudanças externas, prepara-o para alterações ambientais programadas ou previsíveis.

A luz é a primeira fonte de informação para muitas espécies. Desde o começo da evolução biológica, há cerca de 5 biliões de anos, a luz do Sol alimentou toda a vida orgânica e definiu o tempo biológico na Terra. A luz e o ciclo claro-escuro foram provavelmente as principais forças selectivas a actuar nos organismos biológicos Fernald (2001).

O mundo em que vivemos oscila continuamente entre a luz e o escuro num ciclo de 24 horas. A maior parte dos organismos vivos está adaptada a esta mudança regular no seu ambiente. As principais funções comportamentais, fisiológicas e endócrinas oscilam paralelamente com a luz e o escuro, com um período de cerca de 24 horas. Em condições constantes, as principais funções biopsicológicas mantêm oscilações regulares com um período definido, em média, ligeiramente superior a 24 horas.

Os ritmos biológicos têm um papel fundamental na sobrevivência dos organismos, tendo sido filogeneticamente incorporados, estando presentes em todos os níveis da organização dos seres vivos desde os organismos mais simples até aos seres evolutivamente mais complexos (Dunlap, 1999). Durante a evolução as espécies, foram desenvolvendo ritmos biológicos para vários parâmetros funcionais com padrões rítmicos muito semelhantes entre si e outros específicos da espécie, de acordo com as pressões selectivas. A presença de oscilações rítmicas funcionais é um fenómeno demonstrado a todos os níveis de organização biopsicológica, desde as simples células até aos animais mais complexos: no funcionamento dos constituintes da célula, dos

tecidos, dos sistemas de órgãos até às funções dos organismos animais superiores (Reinberg, Guérin & Boulenguiez, 1994).

Há uma programação genética da ritmicidade circadiana que interage com as condições ambientais a que o indivíduo está sujeito.

Os osciladores biológicos responsáveis por um programa temporal interno estão codificados no DNA, embora ainda não se saiba completamente como e qual a sua localização no genoma humano (Feldman, 1982; Hall & Robash, 1987; Hall, 1990; Young, Jackson, Shin & Bargiello, 1985).

2.1 Desenvolvimento e evolução dos ritmos

Como referimos, os seres humanos herdam, por transmissão genética, mecanismos que regulam as periodicidades biológicas (Lakatua, 1992).

O sistema circadiano sofre mudanças dramáticas no decorrer da vida, principalmente em idades jovens e na velhice (Weinert & Schuh, 1988; Aschoff, 1994; Reilly, Waterhouse & Atkinson, 1997). Durante as primeiras fases da vida de um organismo têm lugar os processos de desenvolvimento e adaptação ao ambiente. Todos os processos biológicos apresentam ritmos circadianos estáveis com uma amplitude extremamente elevada e em fase com os restantes processos biológicos e com o ambiente externo (Weinert, 2000).

A investigação aponta para que esse sistema se desenvolva antes do nascimento, sendo nesse momento já responsivo à luz. Depois do nascimento desenrola-se a sua maturação (Rivkees & Hao, 2000).

A sincronização entre as influências externas e os osciladores endógenos pode ocorrer mesmo durante a fase embrionária (Davis & Gorski, 1985). A ritmicidade materna pode influenciar no desenvolvimento de alguns ritmos durante a gestação e

durante o desenvolvimento pós-natal, principalmente em mamíferos placentários. Nos fetos humanos verifica-se um ritmo claro dos batimentos cardíacos, sincronizado com o ciclo actividade-reposo da mãe (Ariagno & Mirmiran, 2001). Podemos afirmar que o ritmo da actividade metabólica fetal está ajustado às condições de luz ambiental, através do sistema circadiano materno (Stoynev & Ikonov, 1990) (Figura 3).

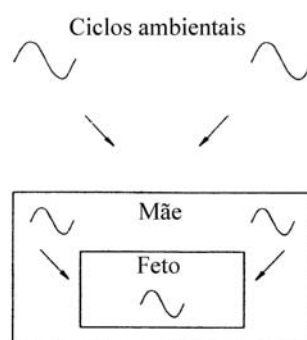


Figura 3: Coordenação materna: o relógio fetal sincronizado com o sistema de temporização materno (adaptado de Marques & Menna-Barreto, 1997)

Os ritmos vão-se consolidando depois do nascimento, com alguns a necessitar de um período de maturação: é o que acontece com os ritmos da excreção urinária, da temperatura, dos batimentos cardíacos e do sono-vigília entre outros. Uma pré-condição para a instalação de um ritmo biológico é o amadurecimento do sistema neuro-hormonal e da actividade funcional dos órgãos efectores da expressão rítmica. Só quando esses órgãos amadurecerem ocorrerá a sincronização entre os ritmos endógenos e os acontecimentos cíclicos ambientais.

Só aos 5 anos de idade os ritmos diários se encontram completamente estabelecidos. Nem todos se desenvolvem uniformemente. Os que têm uma influência interna maior (a temperatura corporal, por exemplo) desenvolvem-se mais tarde que os que são predominantemente exógenos (o volume urinário, por exemplo).

Em relação ao ritmo sono-vigília, os aspectos típicos do sono adulto (duração do sono e da vigília, bem como o seu horário) só são atingidos na puberdade.

A dominância circadiana dos ritmos biológicos do recém-nascido reflecte a maturação do núcleo supraquiasmático e a sincronização do relógio biológico para as pistas ambientais: o ciclo claro-escuro, os estímulos sociais tais como a rotina em casa, a presença/ausência dos pais, o barulho, etc. (Menna-Barreto, Isola, Louzada, Benedito-Silva & Mello, 1996).

Resumindo, os ritmos circadianos de diferentes funções ocorrem após o nascimento e manifestam-se em momentos diferentes e com períodos diferentes de instalação, até atingirem o padrão adulto, inicialmente com baixa amplitude sendo que esta aumenta gradualmente (Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988). Quando se atinge o padrão rítmico de um adulto, os vários parâmetros fisiológicos apresentam oscilações regulares, e essa ordem temporal interna só se altera quando há modificações dos hábitos [por exemplo, no caso do síndrome de mudança de fuso horário (*jet lag*) ou do trabalho por turnos].

Durante o processo de envelhecimento, o padrão rítmico apresenta uma série de mudanças (Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988): alterações na amplitude da oscilação, sendo que nalguns ritmos a amplitude diminui e noutros aumenta; deslocamento da acrofase de alguns ritmos, causando assim uma dessincronização interna; redução da capacidade por parte dos factores externos para sincronizarem os osciladores circadianos, provocando assim uma dessincronização externa; os osciladores perdem a estabilidade, diminuindo a sua precisão; aumenta a labilidade dos osciladores circadianos; e algumas funções rítmicas perdem a estrutura circadiana apresentando ritmos com períodos menores que 20 horas.

Sintetizando, durante os primeiros meses de vida os ritmos desenvolvem-se em amplitude e em estabilidade de fase. À medida que a idade avança o processo reverte-se, com a maioria das amplitudes a decrescerem e a variabilidade de fase a aumentar.

2.2 Homeostasia e cronobiologia

A medicina moderna ainda enfatiza o conceito de homeostasia enquanto constância do meio interno (Smolensky, Reinberg, Martin & Haus, 1999), defendendo que a probabilidade de aparecimento de doença ou de factos clínicos significativos é igual a qualquer hora do dia ou da noite, dia do mês ou mês do ano e que a resposta dos doentes a testes de diagnóstico é a mesma, independentemente do momento em que forem realizados. Também é tido como adquirido que os efeitos da medicação são independentes do momento do dia em que os medicamentos são tomados. No século XIX, na sequência dos trabalhos de Claude Bernard, a tendência era para considerar o meio interior dos organismos como constante e oferecendo resistência à mudança nos ambientes externos. Mais tarde, Cannon introduziu um novo termo, homeostasia, para descrever a constância do meio interno, embora tenha referido que essa constância não implicava imobilidade ou estagnação podendo sofrer variações muito reduzidas. O conceito de homeostasia introduzido no século XIX por Claude Bernard e desenvolvido no século XX por Cannon foi deduzido a partir de investigações realizadas, na sua grande maioria, de dia. Nessa época, a avaliação dos parâmetros biológicos repetidamente, várias vezes ao dia, era praticamente impossível porque as técnicas laboratoriais requeriam grandes quantidades de sangue para análises simples, e porque os instrumentos que poderiam permitir medidas das variáveis fisiológicas ao longo do dia ainda não tinham sido desenvolvidos. Hoje em dia, as modernas técnicas laboratoriais requerem pequenas quantidades de sangue e os equipamentos portáteis

facilitam a monitorização de um conjunto de variáveis como a actividade, a temperatura corporal, os batimentos cardíacos e as ondas cerebrais ao longo das 24 horas. Os resultados dessas investigações permitem concluir que a maior parte das funções e processos biológicos são tudo menos constantes, apontando para a evidência da existência de uma estrutura temporal genética, consistindo em ritmos com um período específico (Figura 4). Actualmente conceptualizamos que o meio interno apresenta um comportamento oscilatório que advém de variações rítmicas nos mecanismos regulatórios ou é imposto a esses mesmos mecanismos.

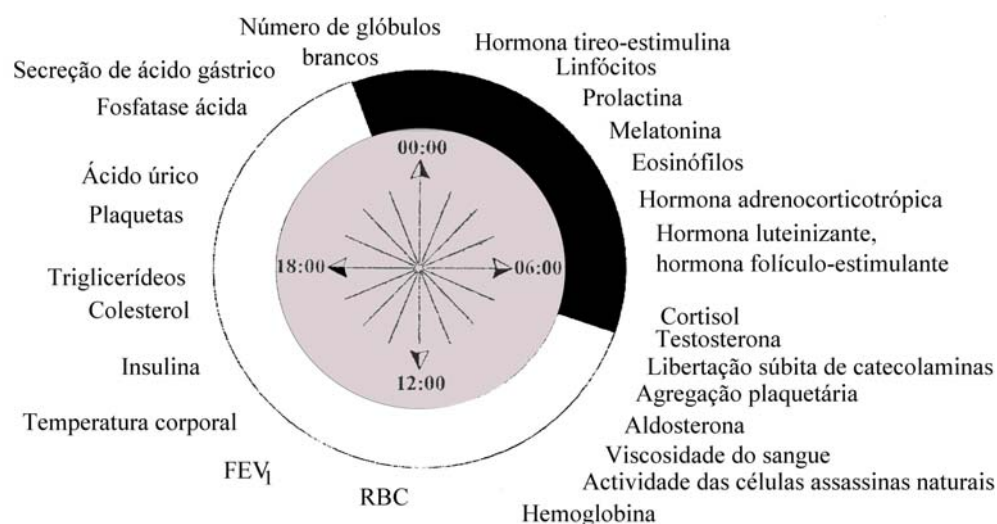


Figura 4: Horários médios das acrofases de alguns ritmos observados em indivíduos clinicamente saudáveis. A acrofase de cada ritmo é representada considerando o horário do sono entre as 2230 e as 0630 horas (a preto) e o da vigília entre as 0630 e as 2230 horas (a branco) (adaptado de Smolensky, Reinberg, Martin & Haus, 1999)

Assim, passa a ser mais correcto definir-se faixas de normalidade a cada momento das 24 horas do dia. Esse cuidado pode ter importância no diagnóstico, pois pode evitar erros de interpretação (por exemplo, considerar que um doente tem uma hiperfunção supra-renal quando o seu sangue é colhido de manhã para a dosagem ou o inverso quando colhido à noite) e deixam de se considerar erros de laboratório certos

resultados que à primeira vista não coincidem com o quadro clínico do doente, eliminando-se vários casos de falsos negativos ou falsos positivos (Figura 5).

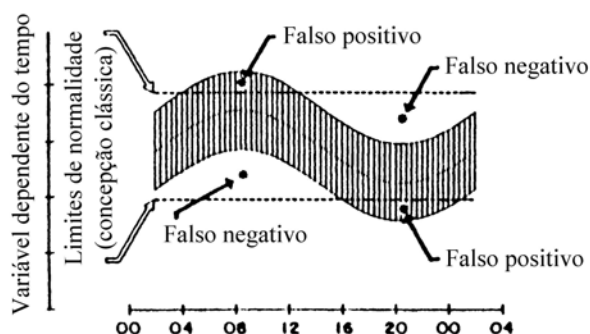


Figura 5: Limites de normalidade na concepção clássica e na cronobiológica (adaptado de Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988)

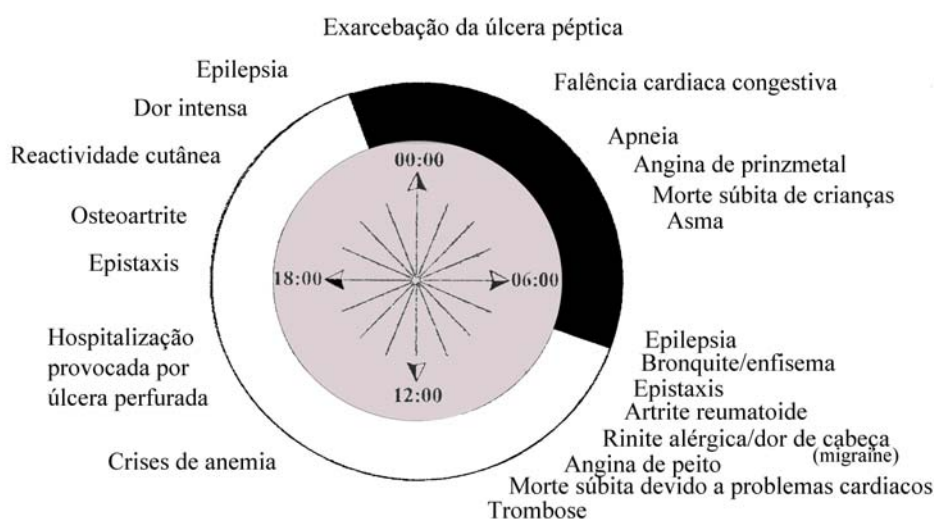


Figura 6: Horários mais prováveis da exacerbação de condições médicas crônicas e da ocorrência de morbidade e mortalidade em humanos activos de dia. Os tempos referidos são os aproximados (considerando um indivíduo activo de dia e inactivo à noite) e referem-se às alturas em que os sintomas das condições médicas são piores ou quando é mais provável a ocorrência de morbidade ou até mesmo de mortalidade. Considera-se o horário de sono entre as 2230 e as 0630 (representado a preto) e o da vigília entre as 0630 e as 2230 (representado a branco) (adaptado de Smolensky, Reinberg, Martin & Haus, 1999)

A fisiologia e a bioquímica dos seres humanos sofrem variações regulares e muito acentuadas entre o dia e a noite. Sendo assim, a intensidade dos sintomas de muitas doenças crónicas apresenta horários precisos e predizíveis durante as 24 horas (Figura 6).

A farmacoterapia convencional ainda segue conceitos homeostáticos, pois o seu objectivo é manter concentrações constantes das drogas nos tecidos. A eficiência da radioterapia na regressão de um tumor está relacionada com o funcionamento circadiano: a sua eficácia é aumentada quando é programada para coincidir com o pico de actividade do metabolismo do tumor medido pela sua temperatura (Gupta & Deka, 1975). No que diz respeito às funções cardiovasculares, Portaluppi, Manfredini e Fersini (1999) sugerem que a sua organização rítmica é incapaz de proporcionar o mesmo grau de protecção em todos os momentos do dia e da noite, existindo momentos temporais de susceptibilidade particularmente de manhã e ao entardecer, em que a baixa resistência aos factores de risco pode desencadear problemas vasculares. Estes autores avançam com o conceito de cronorisco para definirem essa possibilidade.

Podemos afirmar que o organismo humano é fisiologicamente diferente nas várias horas do dia e da noite. Por exemplo, de manhã quando nos levantamos medimos aproximadamente 1% mais do que à noite quando nos deitamos (Waterhouse, Minors & Waterhouse, 1990). Este facto deve-se a que durante a noite a nossa coluna não precisa de suportar o peso do corpo, permitindo que o líquido intersticial passe para os discos inter-vertebrais. Quando nos levantamos, o peso do nosso corpo faz pressão sobre os discos espremendo esse líquido.

Como referimos, a vantagem dos relógios biológicos é que permitem aos indivíduos adaptarem-se melhor a um mundo em ciclos constantes. Veja-se, por exemplo, a preparação para acordar que é acompanhada por um aumento da pressão

sanguínea, da adrenalina circulante e da temperatura corporal (Arendt, Minors & Waterhouse, 1989). Aparentemente, este sistema parece estar em oposição com o conceito de homeostasia. De facto não é assim, sendo que o conceito de homeostasia continua a ser bastante importante e os seus mecanismos fundamentais para o organismo poder responder às mudanças que passam pela sobrevivência num ambiente hostil. Assim, superimposta à homeostasia existe a capacidade de prever mudanças rítmicas no ambiente. Moore-Ede (1986) distingue a *homeostasia reactiva* (a convencional) da *predictiva* (aquela que deu origem ao componente endógeno dos ritmos circadianos). A desvantagem é que o conflito provocado pela evolução tecnológica e cultural, com as suas mudanças quase instantâneas (trabalho por turnos, *jet lag*, etc.) e a lenta adaptação dos ritmos biológicos a essas mudanças, implica que haja uma dessincronização interna e externa. Se a nossa fisiologia rítmica fosse apenas exógena presumivelmente essa adaptação seria quase imediata.

As flutuações de um sistema biológico fazem parte da sua essência, isto é, não podem ser entendidas como simples perturbações, já que expressam um processo adaptativo a um meio-ambiente, também ele em constante mutação.

Os ritmos biológicos são um componente essencial da homeostasia (Arendt, 1998b), sendo que os seres humanos são organismos controlados homeostaticamente com um ponto que flutua em ordem a permitir a sua adaptação ao meio ambiente.

2.3 Cronobiologia: principais conceitos

De acordo com Halberg (1969), a cronobiologia (do grego *cronos* = tempo + *bios* = vida + *logos* = ciência, Silva, 2000b) refere-se ao estudo sistemático das características temporais da matéria viva em todos os seus níveis de organização sendo a ciência que investiga e quantifica mecanismos de estruturas temporais biológicas

(Halberg, Carandente, Cornélissen & Katinas, 1977). A inclusão da variável tempo marca a diferença em relação aos estudos biológicos clássicos. As condições fisiológicas e comportamentais de um organismo mudam à medida que o tempo passa percorrendo uma série de estados que se repetem periodicamente. A variação das capacidades numa escala de tempo e as diferenças entre os indivíduos são duas ideias chave da cronobiologia (Crépon, 1985).

Os ciclos, ou seja, fenómenos que se repetem com intervalos de tempo regulares são encontrados em praticamente todas as espécies vivas desde os organismos unicelulares até ao homem, mas também em todos os níveis de organização dos seres vivos desde as funções celulares até ao comportamento social. Uma das maneiras mais simples de detectar a organização temporal dos seres vivos é através da constatação da existência de ciclos regulares nas suas funções, avaliando a regularidade desses ciclos através da comparação com marcadores de tempo exteriores a esse organismo. Alguns ritmos biológicos têm períodos extremamente breves enquanto outros podem durar anos (Kuller, 2002).

Provavelmente, as alterações rítmicas estão envolvidas em todos os processos de lesão das células e dos órgãos, conduzindo à sua destruição. Não se sabe se são causa ou consequência do processo de envelhecimento (Touitou & Haus, 2000).

A ocorrência de qualquer acontecimento num sistema biológico a intervalos mais ou menos regulares pode ser considerado um ritmo biológico (Aschoff, 1992).

A ritmicidade é uma propriedade fundamental da matéria viva - desde as simples células aos animais mais complexos, inúmeras estruturas e funções revelam mudanças periódicas na forma e na frequência (Rusack & Zucker, 1979) - e afecta numerosas variáveis do desempenho humano. Foram identificadas e documentadas alterações

rítmicas funcionais em diferentes componentes da célula, a saber, nas membranas nucleares e citoplasmáticas, nos organelos, no citoplasma e no núcleo.

Podemos afirmar que as vias tradicionais do fluxo de informação genética (DNA » RNA » síntese proteica) funcionam de maneira rítmica (Marques & Menna-Barreto, 1997).

Há um conjunto de ritmos observáveis: ritmos geofísicos como as marés, ciclo claro-escuro, ciclos lunares e solares, ritmos biológicos, como o batimento cardíaco, os ciclos respiratórios, e ritmos comportamentais, como o sono-vigília e os ciclos de reprodução.

Os ritmos circadianos sincronizam um conjunto alargado de funções biológicas incluindo o sono, o metabolismo, o alerta, o vigor, o ritmo cardíaco, a pressão sanguínea, a excreção urinária e o funcionamento hormonal (Eichner, 1994).

Os humanos apresentam um conjunto de ritmos circadianos: temperatura corporal, melatonina, sono-vigília, cortisol plasmático, excreção urinária de potássio e sódio, cálcio plasmático, magnésio e fosfato plasmáticos, mitoses celulares, mesor da frequência cardíaca, tensão arterial sistólica, testosterona, ácido úrico, glutamina, conteúdo de glicogénio dos músculos, taxa de respiração, consumo de oxigénio, volume do plasma sanguíneo, taxa de suor, humor, memória, tempos de reacção de escolha múltipla, força muscular, coordenação neuromuscular, flexibilidade das principais articulações e a resistência muscular. Algumas funções psicológicas, como a memória de curto-prazo, o raciocínio lógico, o estado de humor, o vigor e as flutuações na atenção e concentração (Kuller & Kuller, 2001 cit. Kuller, 2002), têm ritmicidade circadiana (Figura 7). Também há variação circadiana na susceptibilidade e resistência do organismo a agentes físicos, químicos e biológicos ambientais.

O controlo destes ritmos depende, em parte, de processos internos no sistema nervoso central e no sistema endócrino, geralmente designados como relógios biológicos (apesar do nome, há uma multitude de relógios biológicos nos humanos).

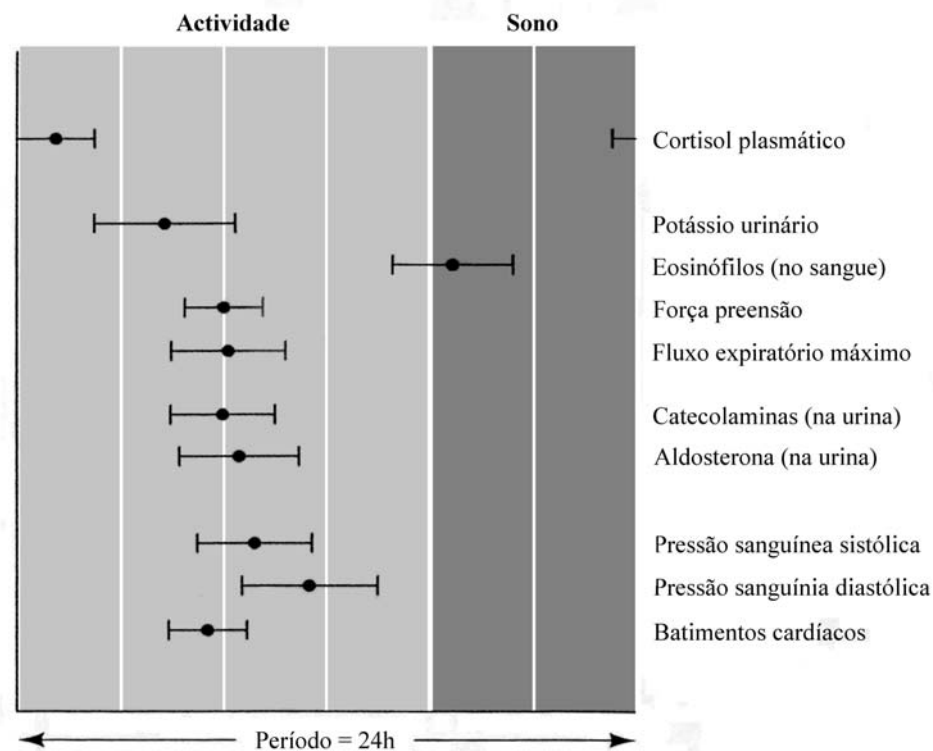


Figura 7: Alguns processos fisiológicos humanos que demonstram ritmos circadianos durante o período de actividade diurna (16 horas) e o período de sono (8 horas). Os círculos a preto representam as acrofases dos respectivos ritmos e as barras horizontais o leque de medidas (para um intervalo de confiança de 95%) (adaptado de Armstrong, 2000)

Uma vez que os nossos hábitos de sono, descanso e actividade, trabalho, tempos livres e alimentares, seguem, na sua grande maioria, uma rotina governada pela alternância claro-escuro, é natural que a maioria dos nossos processos fisiológicos, psicológicos e bioquímicos oscilem com uma frequência similar ao dia solar. Os ritmos com frequências de cerca de um dia (que variam entre 20 e 28 horas) denominam-se circadianos (do latim *circa die*). Halberg usou, pela primeira vez em 1959, o termo

circadiano. Os ritmos com frequências superiores a um ciclo por dia ou com períodos inferiores a 20 horas denominam-se *ultradianos* (por exemplo, o ritmo cardíaco ou o ciclo dos estádios do sono de 90 minutos), enquanto os que têm frequências inferiores a um ciclo por dia se denominam *infradianos* (por exemplo, o ritmo menstrual) (Tabela 1).

<i>Categoria dos Ritmos</i>	<i>Período dos Ritmos</i>	<i>Denominação dos ritmos</i>	<i>Exemplos ilustrativos</i>
Períodos curtos	≤ Segundos	Oscilações com alta frequência	Electroencefalograma Electrocardiograma
Períodos médios	30 minutos a 20 horas	Ultradianos	Estádios do sono Secreção pulsátil de hormonas
	20h a 28h	Circadianos	A maioria das funções biológicas
	28h a 6 dias	Infradianos	Pouco estudados até agora
Períodos longos	~ Semanal	Circaseptanos	Rotina trabalho-descanso
	~ Mensal	Circamensais	Menstruação, fertilidade e função neuroendócrina na mulher
	~ Anual	Circanuais	Muitos parâmetros bioquímicos, endócrinos e fisiológicos

Tabela 1: Espectro dos Ritmos Biológicos (adaptado de Smolensky, Reinberg, Martin & Haus, 1999)

Uma das características dos ritmos biológicos é que a duração do seu período não é exacta, mas sim aproximada.

A sincronização ou arrastamento permite que o ritmo em livre-curso, gerado pelo oscilador interno, tenha a sua fase ou frequência ajustada por um ou mais factores cíclicos do ambiente. Esse comportamento oscilatório do sistema assegura a existência de um potencial adaptativo permitindo uma grande plasticidade (Honma, Hashimoto, Nakao & Honma, 2003; Roenneberg, Daan & Mellow, 2003).

O arrastamento envolve controlo da fase e do período de oscilação e normalmente só pode ser efectuado dentro de uma faixa de períodos próxima do período natural do sistema arrastado. Existe sempre envolvimento do oscilador biológico cuja fase é ajustada por um ciclo ambiental. Quando os factores ambientais têm uma acção directa sobre o ritmo expresso, modificando-o sem envolvimento do oscilador biológico, então estamos perante o mascaramento (Figura 8). Para além do mascaramento externo, pode existir também o interno, quando há interacções de ritmos dentro do mesmo organismo. Enquanto o arrastamento externo é importante para a sincronização geral de um organismo ao seu meio ambiente, o mascaramento interno parece ser adaptativamente importante para o ajuste fino da ritmicidade biológica.

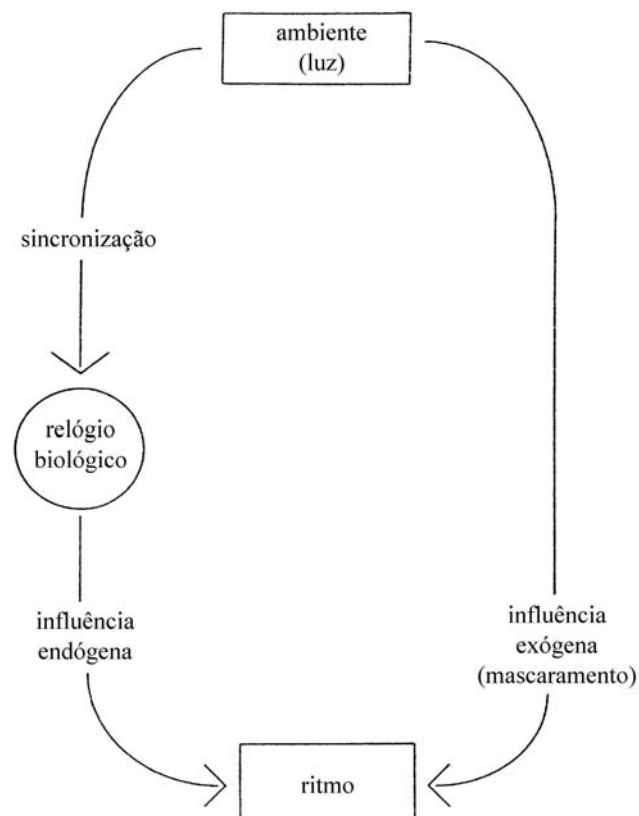


Figura 8: Distinção entre mascaramento e sincronização (adaptado de Mrosovsky, 1999)

O mascaramento pode facilitar a temporização da fisiologia e do comportamento, pode corrigir a sincronização errada ou imprecisa e pode sintonizar

padrões de actividade (Redlin, 2001). Assim, o ritmo, quer em relação à fase, quer à amplitude, não é a transcrição exacta do que é produzido pelo relógio corporal. Os efeitos mascaradores inicialmente atribuídos apenas aos factores externos são conceptualizados como uma consequência natural e inevitável de se viver num ambiente rítmico (Waterhouse & Minors, 1988). O mascaramento pode ser positivo ou negativo, dependendo do seu efeito: se provocar um aumento de actividade da espécie em estudo considera-se positivo, enquanto se provocar uma diminuição da actividade é considerado negativo (Rietveld, 1996; Mrosovsky, 1999).

Os ritmos mais investigados são os circadianos (Atkinson, Reilly, Waterhouse & Winterburn, 1997). Os ritmos circadianos nos parâmetros fisiológicos são influenciados pelas mudanças rítmicas no comportamento humano e no ambiente, num período de 24 horas. Por exemplo, as sociedades humanas geralmente apresentam actividade e vigília durante o dia e inactividade e sono durante a noite. A ritmicidade circadiana não está totalmente dependente de factores exógenos, tem também um forte componente endógeno (o relógio biológico) (Waterhouse & Minors, 1994; Waterhouse & Minors, 1996; Marques & Gimenez, 1996; Silva, Silva, Silvério & Macedo, 2000). Assim, a ritmicidade persiste se um indivíduo permanecer acordado durante vários dias com um nível constante de actividade.

A importância dos componentes endógenos e exógenos varia conforme a variável em causa. Assim, a componente exógena é quase dominante nos ritmos do batimento cardíaco, pressão sanguínea e volume urinário, enquanto que a sua importância é quase nula no potássio urinário, na melatonina e cortisol plasmáticos e na temperatura central (rectal).

A natureza da componente exógena depende da variável: a insulina plasmática é dominada pela hora das refeições, a hormona de crescimento pelo sono, a vasopressina

pela postura e a melatonina pela existência de luz natural ou artificial. Para muitas variáveis, incluindo os batimentos cardíacos, a pressão sanguínea, o volume de urina, e a temperatura corporal, o efeito exógeno é devido ao ciclo sono-vigília.

Os estudos realizados em grutas ou em unidades de isolamento temporal, onde se constatou a existência de ritmos autónomos (em livre curso) na ausência de indicadores temporais e ambientais, vieram comprovar a existência de relógios biológicos internos.

Os animais, incluindo os humanos, sem quaisquer pistas temporais continuam a demonstrar ritmos biológicos, como o ciclo sono-vigília, actividade-reposo e vários ciclos hormonais, confirmando, assim, a hipótese de um mecanismo endógeno.

O fenómeno da dessincronização interna espontânea foi primeiro descrito em humanos por Wever (1979), que constatou que, num terço dos sujeitos estudados em ambientes sem pistas temporais, o ritmo da temperatura corporal e o sono-vigília se dessincronizavam, e que o período dos ritmos circadianos se desvia lentamente das 24 horas, aproximando-se das 25 até entrar em livre-curso.

De acordo com Aschoff (1960, cit. Minors & Waterhouse, 1981), as experiências de livre-curso produzem três resultados: o ritmo pode desaparecer subitamente, continuar a oscilar com um período de 24 horas ou continuar a oscilar com um período diferente das 24 horas.

O relógio biológico gera um ritmo endógeno cuja expressão é independente de influências ambientais e entra em livre-curso sob condições constantes apresentando uma espécie de periodicidade específica da espécie. O período do ritmo em livre curso depende da espécie, do indivíduo e do seu estado fisiológico e das condições ambientais (Aschoff, 1992).

Os ritmos endógenos são caracterizados por (Minors & Waterhouse, 1981; Loat & Rhodes, 1989):

- persistência de um ciclo normal na ausência de sinais externos, tais como relógios, luz, refeições e a recolha de dados experimentais;
- persistência de um ciclo normal apesar das mudanças de fase dos sinais externos (manipulação laboratorial do tempo ou deslocação rápida do indivíduo através de 4 ou mais fusos horários);
- persistência de um ciclo normal apesar da introdução de falsos sinais temporais (por exemplo, o uso de relógios a funcionar num ciclo de 21 ou de 27 horas);
- persistência do ritmo apesar da exposição a condições ambientais constantes.

Para estabelecer o carácter endógeno de um ritmo existem três metodologias: isolamento temporal, tempo alterado e rotinas constantes. Em relação ao isolamento temporal, as primeiras experiências foram feitas por Siffre em 1962, ao isolar-se numa gruta. Também podem ser realizadas nas regiões polares em condições constantes de escuro ou de luminosidade. Existem também as chamadas unidades de isolamento temporal em que as condições de humidade, som, temperatura e luminosidade são controladas (Silva, Rodrigues, Klein & Macedo, 2000). Quanto às experiências com tempo alterado, consistem em provocar mudanças rápidas de período e de fase e verificar se o ritmo em estudo se adapta rapidamente ou não. Quanto mais endógeno for esse ritmo, mais lenta é a sua adaptação. O método das rotinas constantes permite-nos separar as causas internas das externas na formação dos ritmos, removendo estas últimas (Waterhouse, Edwards, Mugarza, Flemming, Minors, Calbraith, Williams, Atkinson & Reilly, 1999; Murray, Allen & Trinder, 2002). É preciso tornar o ambiente constante em relação à luz, humidade e temperatura e ao mesmo tempo fazer o mesmo em relação ao estilo de vida. O indivíduo permanece sentado durante cerca de 25 horas,

reduzindo as principais causas do mascaramento dos ritmos: a actividade motora é limitada, a postura é constante, o sono é interdito e a comida e a bebida são fornecidas em pequenas porções isocalóricas a intervalos regulares. Nestas circunstâncias qualquer ritmicidade que permaneça é devida ao oscilador endógeno e não ao ambiente ou ao estilo de vida (Waterhouse, Folkard, Van Dongen, Minors, Owens, Kerkhof, Weinert, Nevill, Macdonald, Sytnik & Tucker, 2001).

No entanto, esta metodologia apresenta problemas, pois a perda de sono que implica faz com que não possa ser utilizada em dias consecutivos, em actividades normais num ambiente normal ou com crianças pequenas ou doentes (Waterhouse, Weinert, Minors, Atkinson, Reilly, Folkard, Owens, Macdonald, Sytnik & Tucker, 1999). Para além disso, as variáveis sensíveis à perda de sono como, por exemplo, diferentes tipos de desempenho mental, são prejudicados por este tipo de metodologia. Finalmente, o esforço requerido para evitar o sono não é uniforme ao longo da duração da experiência (Waterhouse & Minors, 1994). Por isso, surgiram os métodos de purificação por categorias, por intercepção e por análise de covariância tentando separar a componente endógena da exógena (Waterhouse & Minors, 1996; Waterhouse, Minors, Folkard, Owens, Atkinson, Macdonald, Nevill, Reilly, Sytnik, Tucker & Weinert 1999; Waterhouse, Carvalho, Weinert & Nevill, 2000).

Ressalve-se que muitas vezes os ritmos não são originados pelo relógio biológico: são o fim de uma cadeia de acontecimentos onde um ritmo resulta no seguinte sendo que apenas o primeiro é originado directamente pela actividade do relógio. As influências exógenas podem actuar em qualquer estágio na sequência causal dos mecanismos de transmissão entre o relógio e a manifestação rítmica final. Quanto maior essa cadeia, maior será a influência dos factores exógenos.

É importante identificar se um ritmo é endógeno ou exógeno, pois permite-nos um melhor conhecimento do seu mecanismo e facilita a sua manipulação. Se é exógeno, é fácil manipular a sua fase ou período através de alterações na fase ou período das influências externas. Se for endógeno, é mais difícil, dependendo do grau de influência das periodicidades externas no processo de alinhamento do relógio biológico, sendo preciso manipular o relógio ou o processo de transmissão entre o relógio e a expressão do ritmo.

Para os ritmos circadianos, há um intervalo limite entre 20 e 28 horas, dentro do qual o período da oscilação endógena pode ser acertado ou sincronizado pelos ciclos ambientais exteriores. A esse processo de sincronização do relógio biológico pelo ambiente designa-se sincronização e as influências externas capazes de o fazer foram designadas *Zeitgebers* (palavra alemã que significa dador de tempo), por Aschoff, *agentes arrastadores*, por Pittendrigh, ou *sincronizadores*, por Halberg. A temperatura corporal, a actividade hormonal, a actividade do sistema cardiocirculatório, o desempenho, etc., têm ritmos ligeiramente superiores a 24 horas, mas os *Zeitgebers* (sincronizadores externos), como a alternância dia-noite, o regime geral de vida, a actividade motora, a alimentação, etc., sincronizam essas funções com as 24 horas (Bulatova & Platonov, 1997). Por exemplo, um cálculo preciso dos períodos dos ritmos circadianos endógenos da melatonina, temperatura corporal central e cortisol em indivíduos a viver sob condições de luz controlada, permitiu concluir que o período intrínseco do marcapasso humano é, em média, de 24,18 horas, em jovens e idosos (Czeisler, Duffy, Shanahan, Brown, Mitchell, Rimmer, Ronda, Silva, Allan, Emens, Dijk & Kronauer, 1999).

Assim, *Zeitgeber* é todo o factor cujas variações periódicas são susceptíveis de modificar o período e/ou a fase de um ritmo biológico (Armstrong, 2000). Os

Zeitgebers podem ser contínuos, influenciando uma grande parte do ciclo, ou mesmo todo, ou discretos, causando uma mudança de fase do oscilador.

A sincronização dos ritmos biológicos é importante para a sobrevivência porque:

- a coordenação dos diferentes ritmos melhora as funções biológicas;
- os organismos experienciam mudanças naturais nos campos electromagnéticos, na luz, na temperatura, na humidade e na pressão atmosférica com alguma regularidade sendo mais económico conseguir antecipar as exigências cíclicas do ambiente.

Os factores sociais, a afectividade, as variações diárias da intensidade do ruído ambiental, as rotinas domésticas e profissionais, as situações stressantes, o trabalho por turnos, o horário das refeições, a temperatura, o exercício, os ciclos de actividade-reposo e o uso de modificadores de actividade (incluem-se aqui a cafeína, o tabaco, e medicamentos como as benzodiazepinas, os betabloqueantes e os reguladores do humor como os antidepressivos) são alguns dos *Zeitgebers* existentes. Os sincronizadores não-fóticos, incluindo o exercício, as pistas sociais e os estímulos auditivos, também sincronizam o sistema circadiano dos mamíferos (Mrosovsky, 1996, cit. Goel, 2002). Há um conjunto de estudos que demonstram que *o exercício elicit mudanças de fase circadiana em humanos* (Buxton, Frank, L’Hermite-Baleriaux, Leproult, Turek & Van Cauter, 1997; Miyazaki, Hashimoto, Masubuchi, Honma & Honma, 2001).

Os *Zeitgebers* podem-se classificar em três grupos: geofísicos (ciclo claro-escuro, flutuações ambientais da temperatura e do ruído, etc.), psicossociais (trocas e rotinas sociais, rotinas nos cuidados materno-infantis, etc.) e comportamentais (rotinas pessoais, ciclos actividade-reposo, uso de modificadores da activação, etc.).

Todos estes *Zeitgebers* interactuam entre si: por exemplo, se um indivíduo deixa de sair de casa e passa o dia na cama, altera um *Zeitgeber* comportamental (o ciclo actividade-reposo), mas indirectamente, e uma vez que não saiu de casa, deixa de estar

exposto ao *Zeitgeber* geofísico luz-escuro e ao *Zeitgeber* social actividades sociais (Silva *et al.*, 1996).

Os *Zeitgebers* não têm todos o mesmo poder de sincronização, sendo que a sua força varia de espécie para espécie e também de acordo com as circunstâncias. No Homem o sincronizador preponderante é de natureza socio-ecológica, isto é, as relações sociais, a percepção dos outros, a alternância claro-escuro, etc.

Além dos factores que mantêm as relações de fase dos ritmos estáveis (os *Zeitgebers*) há factores que perturbam a harmonia biotemporal e que se designam por *Zeitstorsers*. Entre estes temos:

- alterações nos zeitgebers como, por exemplo, trabalhar de noite (alteração do ciclo actividade-reposo, do fotoperíodo e das trocas sociais) ou viver nos pólos (alteração do fotoperíodo);
- perturbações dos processos enzimáticos subjacentes à oscilação dos relógios biológicos ou à sua transmissão como, por exemplo, lesões hipotalâmicas, doenças metabólicas, reacções inflamatórias ou imunológicas;
- variações na pressão barométrica (deslocações de massas de ar, mergulho ou imponderabilidade em naves espaciais) e tempestades geomagnéticas (variações tempestuosas da intensidade do campo magnético terrestre que ocorrem em consequência de aumentos sazonais da actividade termonuclear do Sol).

Existe uma dessincronização interna quando se perdem as relações de fase entre os vários ritmos. Se o desfasamento ocorrer entre os ritmos ambientais e os endógenos existe uma dessincronização externa. A organização temporal interna, caracterizada pela relação de fase dos diversos ritmos circadianos, é um dos requisitos básicos da normalidade funcional do organismo humano. A dessincronização externa ocorre quando os *Zeitgebers* externos são demasiado fracos (nos idosos), quando são

contraditórios (no trabalho por turnos), quando mudam (*jet lag*) ou quando não existem. A dessincronização interna ocorre durante a ressincronização, quando vários ritmos estão envolvidos em se adaptarem aos novos horários, a velocidades diferentes.

O grau da dessincronose depende da amplitude dos ritmos, da posição das acrofases e de características da personalidade como, por exemplo, o neuroticismo.

Por razões de sobrevivência, este relógio biológico está sincronizado com o ciclo claro-escuro, sendo que a luz do dia é o seu principal sincronizador, embora no mundo moderno industrializado a luz artificial também possa ter essa função. A sincronização do relógio biológico, que é feita pela luz que entra pelos olhos, envolve o tracto retino-hipotalâmico, o núcleo supraquiasmático e a glândula pineal. De acordo com os estudos mais recentes, esta sincronização é realizada maioritariamente durante o amanhecer e o crepúsculo, ou seja, os períodos de transição entre a noite e o dia e entre o dia e a noite através de avanços ou atrasos de fase. Assim, a duração do dia assume grande importância na regulação dos ritmos circadianos, embora a luz artificial possa, até certo ponto, influenciar essa relação. A melatonina, “hormona do sono”, é produzida na glândula pineal e parece desempenhar um papel extremamente importante na sincronização dos ritmos circadianos (Silvério, 2000). A melatonina é produzida no período entre o crepúsculo e o amanhecer, quase exclusivamente durante a noite quando a luz é nula ou quase (Arendt, 1998a). Assim que o olho é exposto a luz de claridade suficiente, a produção de melatonina é imediatamente atenuada e se isso ocorrer de manhã ou à noite, pode provocar mudanças de fase dos ritmos. A pesquisa tem demonstrado que a melatonina influencia, directa ou indirectamente, outras hormonas nas glândulas pituitária, adrenal e tiróide. A melatonina também estará envolvida no sistema imunitário (Hardeland, Balzer, Poeggeler, Fuhrberg, Uria, Berhmann, Wolf, Meyer & Reiter, 1995). O cortisol, que funciona como um mobilizador do organismo

humano, quer fisiológica, quer mentalmente, também apresenta um ritmo circadiano pronunciado com níveis altos durante o dia e baixos durante a noite. A hormona de crescimento também apresenta um ritmo circadiano.

Em consequência de doenças orgânicas, falta de horários sociais, hábitos irregulares, vírus, febre, choque e stresse emocional, pode ocorrer uma dissociação dos ritmos fisiológicos (Luce, 1972). Por exemplo, o relógio do ritmo sono-vigília, para além de ser sincronizado pelo ciclo claro-escuro, é também sincronizado por outros *Zeitgebers* ambientais, como a temperatura ambiental e o ruído. Para além disso é modificado por comportamentos (horários irregulares do sono, por exemplo), por factores emocionais (ansiedade, medo do escuro), por factores de personalidade (neuroticismo), por factores cognitivos (crenças e atribuições disfuncionais acerca do sono e da vigília) e por factores psicofisiológicos (dor, hiperactividade) (Azevedo, Silva, Ferreira, César & Clemente, 1994).

Um organismo saudável é caracterizado por ciclos periódicos claramente identificáveis, mantidos por uma ordem temporal interna e sincronizados com variações periódicas ambientais. Para o bem-estar humano é essencial que as diferentes funções fisiológicas e psicológicas mantenham entre si, e de forma estável, relações de fase (Figura 9).

As mutações nos genes dos relógios biológicos podem provocar problemas de saúde, particularmente relacionados com desordens de humor e de sono (Cermakian & Boivin, 2003).

A existência de mecanismos de temporização, os relógios biológicos, permitem pensar que poderão existir perturbações no seu funcionamento normal que se podem dividir em dois grandes grupos: o primeiro centra-se na existência de patologia no relógio biológico enquanto o segundo se centra na alteração ou percepção alterada

dos *Zeitgebers* (Amaral, 1997). Entre as mais conhecidas, temos as doenças afectivas sazonais ou a depressão endógena.

Sistema Circadiano Humano: Variáveis Fisiológicas e Psicofisiológicas

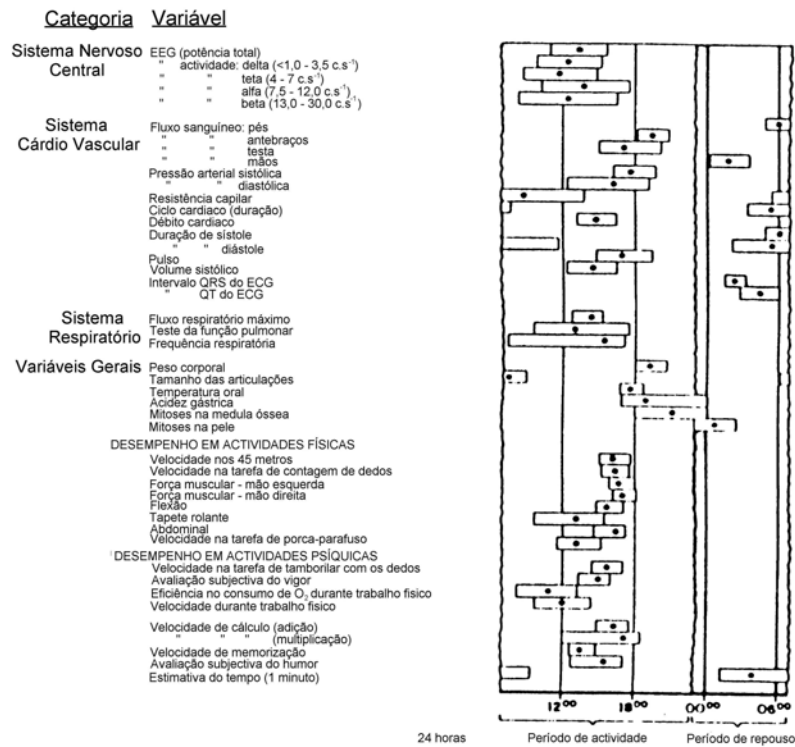


Figura 9: Relação de fase entre alguns ritmos circadianos humanos (adaptado de Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988)

2.4 Parâmetros rítmicos

Já referimos que um ritmo se define como a organização de determinado fenómeno no tempo, isto é, uma sequência bem definida de acontecimentos (ciclo) que se repete na mesma ordem e com os mesmos intervalos temporais (Minors & Waterhouse, 1981; Wetterberg, 1994; Silva *et al.*, 1996). Isto não quer dizer que um ritmo não possa modificar as suas características (Minors & Waterhouse, 1981).

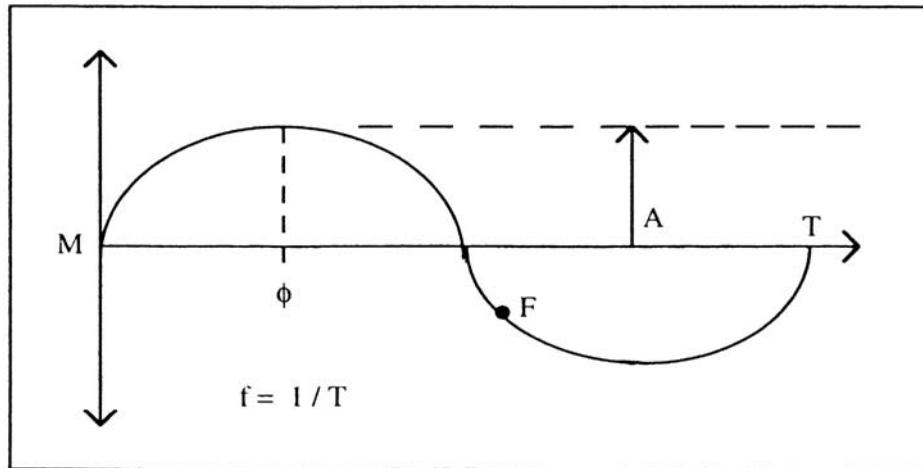


Figura 10: Parâmetros de um ritmo biológico (A: amplitude; F: fase; T: período; Φ : acrofase; M: mesor)

Um ritmo caracteriza-se por alguns parâmetros fundamentais (Figura 10):

- zénite, que é o valor mais elevado da função;
- nadir, que é o valor mais baixo da função;
- amplitude, que é a diferença entre o zénite e a média da função em estudo;
- mesor, que é o valor médio do ritmo durante o ciclo, ou seja, o valor em torno do qual uma função biológica ou psicológica oscila. “Mesor” é o acrónimo de “midline estimated statistic of rhythm”;
- período é o intervalo de tempo em que um ciclo se completa, que varia desde milissegundos, como os ritmos de disparo de neurónios ou do batimento do flagelo de espermatozóides, até anos, como o ciclo reprodutivo da cigarra americana (13 ou 17 anos) ou o do bambu chinês (100 anos) (Marques & Menna-Barreto, 1997);
- frequência, que é o inverso do período, na medida em que quanto maior é o período menor é a frequência; por exemplo, no ritmo da temperatura o período é de 24 horas e a frequência é um ciclo por dia, enquanto no ritmo menstrual o período é de 28 dias e a frequência de 0.035 ciclos/dia;

- fase, que traduz a relação que existe entre um qualquer valor da função (biológica ou psicológica) e um dado tempo do ciclo a que se refere. A fase em que ocorre o valor máximo da função (zénite) denomina-se *acrofase* e aquela em que ocorre o valor mínimo da função (nadir) designa-se *batifase*. Se dois ou mais ritmos tiverem as mesmas acrofases diz-se que estão em fase; se tiverem as acrofases separadas por meio ciclo diz-se que estão em contra-fase ou inversão de fase. Se num ritmo a acrofase ocorrer mais cedo que noutra, dizemos que esse ritmo está em avanço de fase, se a acrofase ocorrer mais tarde está em atraso de fase.

2.5 O papel do núcleo supraquiasmático

Como já foi referido, o facto de existirem ritmos biológicos endógenos leva-nos a concluir que existe um relógio biológico interno cujos mecanismos envolvem uma expressão genética periódica sincronizada pelo núcleo supraquiasmático (Arendt, 1998a; Cardinali, 2000; Michel & Colwell, 2001; Shirakawa, Honma & Honma, 2001; Kennaway, 2002; Piggins, 2002; Albrecht & Eichele, 2003; Antle, Foley, Foley & Silver, 2003; Buijs, Van Eden, Goncharuk & Kalsbeek, 2003; Challet, Caldelas, Graff & Pevet, 2003). O relógio biológico está situado no núcleo supraquiasmático, sendo que há vários dados que apontam nesse sentido:

- as suas células apresentam actividade eléctrica rítmica, sendo que esse ritmo tem um período de cerca de 24 horas;
- isolando o núcleo supraquiasmático (claro que não em humanos), desaparecem os ritmos de alimentação, sede e actividade;
- quando se cortam as conexões neurais entre o núcleo supraquiasmático e outras regiões do cérebro, aquele continua a demonstrar actividade rítmica (Schaap, Pennartz & Meijer, 2003);

- quando se removem partes do cérebro, só as do núcleo supraquiasmático apresentam actividade rítmica;
- funciona como um oscilador circadiano endógeno, ou seja, oscila sem receber qualquer sinal ou informação temporal conservando esse período de maneira estável;
- impõe a sua ritmicidade a outras funções biológicas ou fisiológicas;
- responde aos sinais dos sincronizadores externos.

Também, experiências realizadas permitiram verificar que, transplantando o núcleo supraquiasmático, este transmite ritmicidade de um animal para outro (Ralph, Foster, Davis & Menaker, 1990 cit. Mrosovsky, 2003). Por último, a sua lesão origina que numerosos ritmos se dessincronizem (Lucidi & Violani, 1997). Por exemplo, o ritmo sono-vigília torna-se irregular e a relação de fase que existe entre ele e o da temperatura corporal profunda desaparece, conduzindo a uma dessincronização interna.

O núcleo supraquiasmático (Figura 11) é um dos vários núcleos que constituem o hipotálamo, estrutura cerebral que se localiza na região ventral do cérebro, na junção do cérebro médio com os tálamos ópticos (Reinberg, Bicakova-Rocher, Mechkouri & Ashkenazi, 2002). É constituído por dois grupos de cerca de 10.000 neurónios localizados bilateralmente, adjacentes ao terceiro ventrículo e imediatamente acima do quiasma óptico. Os núcleos hipotalámicos desempenham um papel muito importante na regulação da actividade funcional das glândulas endócrinas (através da hipófise), no comportamento alimentar e sexual, no sono-vigília, na regulação da temperatura e nas expressões de irritabilidade e agressividade (Casas & Gonzáles, 1975; Delmas, 1975; Thompson, 1984).

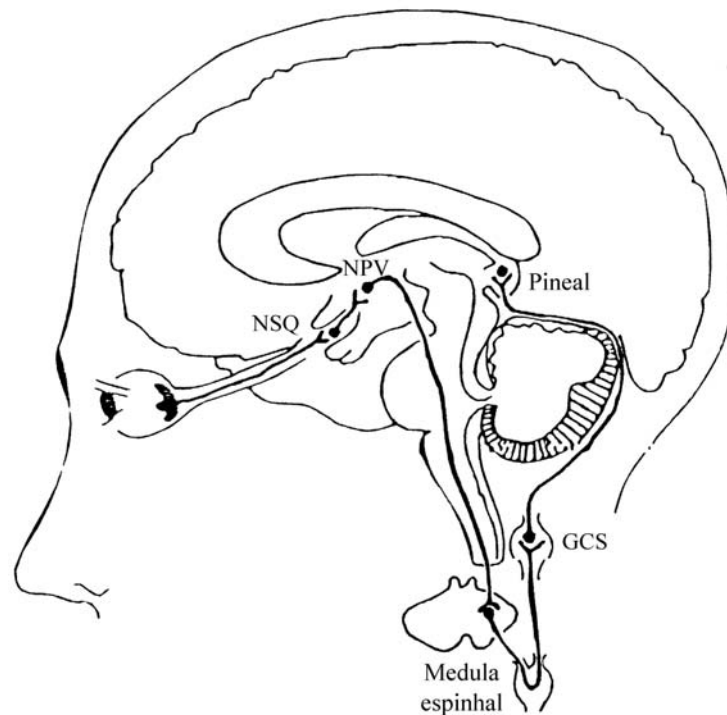


Figura 11: Posição dos núcleos Supraquiasmáticos (NSQ) no sistema nervoso humano (adaptado de Marques & Menna-Barreto, 1997)

O núcleo supraquiasmático (Figura 12) é o relógio mestre numa estrutura multioscilar (Armstrong, 2000), comandando os relógios periféricos que não funcionam independentemente (Reilly, 1994; Golombek & Ralph, 1996; Rietveld, 1996; Zordan *et al.*, 2000; Herzog & Tosini, 2001; Redlin, 2001). O núcleo supraquiasmático é composto por múltiplas células que se sincronizam entre si e com o ciclo claro-escuro (Herzog & Schwartz, 2002). A actividade física e as rotinas diárias dos contactos sociais e das refeições também contribuem para a sua sincronização. Estes estímulos podem afectar um ou mais dos três parâmetros caracterizadores dos ritmos circadianos: a fase, o período e a amplitude (Van Someren, Mirmiram & Swaab, 1993).

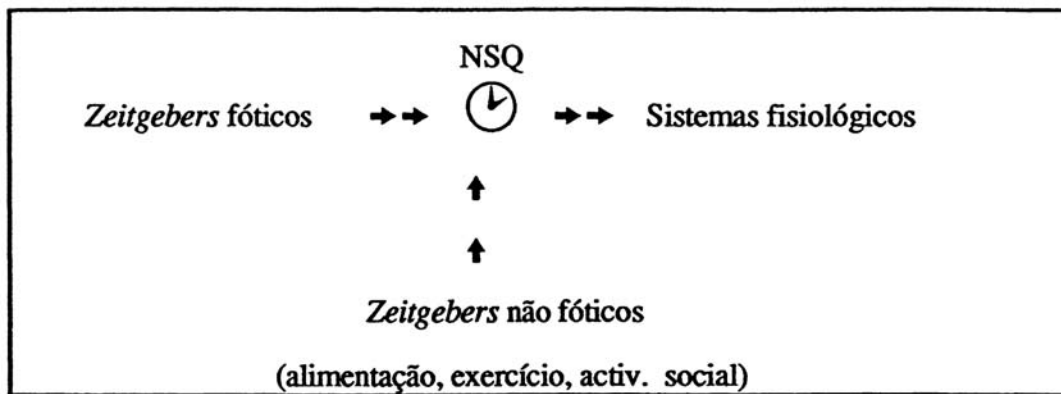


Figura 12: Sistema Circadiano (adaptado de Amaral, 1997)

O oscilador circadiano localizado no núcleo supraquiasmático funciona como a principal fonte de informação temporal para todos os processos fisiológicos do organismo (Richardson & Tate, 2000; Buijs, Fleur, Wortel, Heyningen, Zuiddam, Mettenleiter, Kalsbeek, Nagai & Nijjima, 2003).

O sistema circadiano dos mamíferos é uma estrutura hierárquica complexa que inclui uma fonte de retroalimentação. O marcapasso parece operar sincronizando, e sendo ao mesmo tempo sincronizado por, um conjunto de osciladores circadianos, sendo que alguns são sensíveis a sinais não-fóticos. Entre os estímulos que podem afectar o sistema oscilador extra-núcleo supraquiasmático, estão as consequências do aumento da actividade do organismo. Estes estímulos podem alterar a função do núcleo supraquiasmático de um modo semelhante aos efeitos de retroalimentação num sistema de controlo por alça fechada. Os osciladores centrais são capazes de impôr o seu período aos osciladores secundários, existindo assim uma hierarquia funcional, mas várias secreções endócrinas podem, por sua vez, influenciar o período e a sincronização dos osciladores mestres, existindo assim um *feedback* ou retroalimentação (Cipollaneto, Marques & Menna-Barreto, 1988).

A retina envia a informação fótica para o núcleo supraquiasmático directamente através do tracto retinohipotalâmico e indirectamente através do tracto

geniculohipotalamico (Morin, 1994; Waterhouse, Reilly & Atkinson, 1997). Para além disto, o núcleo supraquiasmático recebe ainda informação de outros núcleos hipotalâmicos, do sistema límbico, da formação reticular e do sistema hormonal. A informação chega ao núcleo supraquiasmático através de três vias: uma *projecção directa*, pelo tracto retino-hipotalamico, uma *projecção indirecta*, através do folheto inter-geniculado e *outra projecção indirecta*, de descoberta muito recente, através do tracto pré-tecto-hipotalamico (Berson, Dunn & Takao, 2002; Hattar, Liao, Takao, Berson & Yau, 2002). Para além disso existem projecções eferentes do núcleo supraquiasmático para várias áreas do hipotálamo e para outras estruturas cerebrais centrais controlando várias funções corporais e fazendo parte do sistema circadiano (Oster, Maronde & Albrecht, 2002). O sistema circadiano não é só um órgão de controlo, mas também está sujeito a *feedback*. Pelo menos, a melatonina e a actividade física exercem um efeito de *feedback* no núcleo supraquiasmático (Edgar, Martin & Dement, 1991).

Os estímulos não-fóticos chegam ao núcleo supraquiasmático através da conexão destes com o folheto intergeniculado que é a parte intermediária do corpo geniculado lateral do hipotálamo.

Acredita-se que a luz funciona como *Zeitgeber* pela transmissão da informação fótica através do tracto retinohipotalamico (um caminho neural que liga a retina ao núcleo supraquiasmático). A luz também suprime a produção de melatonina pela glândula pineal o que proporciona *feedback* para o núcleo supraquiasmático agindo assim como um *Zeitgeber* interno.

Duas das funções primárias dos sistemas circadianos são providenciar organização temporal para os processos fisiológicos e comportamentais e permitir que as mudanças nesses processos ocorram em tempos óptimos com respeito aos ciclos

ambientais diários (Ralph & Hurd, 1996). Para que isto aconteça o núcleo supraquiasmático tem que comunicar em três sentidos: entre as células de cada marcapasso para produzir um único ritmo coerente, o relógio biológico deve comunicar a fase do ritmo ao organismo para que a ritmicidade seja expressa, o relógio biológico deve integrar a informação sobre os ciclos ambientais na sua própria ritmicidade celular, de maneira a que o relógio seja sincronizado para o horário do meio ambiente.

Os ritmos abertos, tal como o perfil circadiano da temperatura corporal central, não se limitam a reflectir simplesmente esta influência, sendo resultado de uma interacção complexa entre o marcapasso, a idade, o género, a exposição à luz, mecanismos neuroendócrinos de *feedback* e alterações periódicas no comportamento tais como o horário de acordar e adormecer (Krauchi, Cajochen, Werth & Wirz-Justice, 2002).

Há três modelos para explicar a organização do sistema de tempo circadiano em animais multicelulares (Stoynev & Ikonov, 1990): 1. Há uma rede de subsistemas funcionais periféricos que oscilam passivamente, como resposta forçada a um oscilador auto-regulado. O sistema circadiano complexo sincroniza-se através de inputs sensoriais exteroceptivos. A destruição do oscilador provoca o desaparecimento dos ritmos circadianos em todas as funções. 2. Existe uma rede de subsistemas periféricos todos eles osciladores auto-regulados capazes de manter oscilações com um período independente na ausência de inputs periódicos. O oscilador central (principal) ajusta activamente os osciladores periféricos (secundários) aos sinais do tempo ambientais. A destruição do oscilador principal provoca ritmos independentes, ou seja, uma dessincronização. 3. Há um sistema multioscilar não-hierárquico. Os inputs sensoriais exteroceptivos ajustam osciladores diferentes e a sincronização interna mantém-se através de *feedbacks* positivos e negativos. Tecidos de mamíferos mantidos

in vitro como glândulas adrenais, coração, intestinos, cultura de órgãos e suspensões de células do fígado mantêm a ritmicidade circadiana. As células quando consideradas individualmente também são capazes de gerar ritmicidade circadiana. Por isso, pode concluir-se que o modelo mais ajustado é o que pressupõe a existência de um sistema multioscilar coordenado por inter-relações hierárquicas e não-hierárquicas.

Um dado muito importante a favor de uma hierarquia de osciladores é a existência em muitas ocasiões de dessincronização entre ritmos diferentes no mesmo indivíduo. O funcionamento óptimo é resultado da integração de informação entre os diferentes osciladores do sistema. Daqui surge a noção de acoplamento que se entende como a capacidade de um oscilador com período e fase próprios ajustar esses parâmetros aos de outros elementos osciladores com os quais interage. Num conjunto de osciladores acoplados a estabilidade do seu acoplamento depende do período característico de cada um dos osciladores. A diferença entre acoplamento e sincronização é que nesta última um ciclo ambiental age de forma unidireccional com um oscilador enquanto naquele um oscilador age de forma recíproca com outro oscilador do mesmo organismo.

Das experiências realizadas com seres humanos, em livre curso, verifica-se que a ritmicidade endógena se divide em dois grandes blocos: num inclui-se o ciclo sono-vigília, a secreção da hormona de crescimento, a excreção urinária de cálcio, os ritmos comportamentais de desempenho, comer e beber. No outro bloco incluem-se o ritmo da temperatura central, o cortisol plasmático e a excreção urinária de potássio.

A dessincronização interna sugere que haverá mais que um oscilador circadiano, provavelmente dois: o da temperatura corporal profunda e o do ritmo sono-vigília (Atkinson, Reilly, Waterhouse & Winterburn, 1997; Silva, 2000a).

O núcleo supraquiasmático não sofre alterações morfológicas, mas sim funcionais com o envelhecimento (Touitou & Haus, 2000). Assim o avançar da idade e um conjunto de doenças podem impedir o normal funcionamento da organização neuronal e da actividade biológica do relógio (Hofman, 2000).

Há dois aspectos da ritmicidade que tornam complicada a sua análise: o facto de os ritmos se comportarem como oscilações auto-sustentadas e não-lineares, e o facto de os ritmos serem considerados como a expressão resultante de várias estruturas com capacidade oscilatória em contínua interacção entre si e com as oscilações do ambiente (Marques & Menna-Barreto, 1997) (Figura 13).

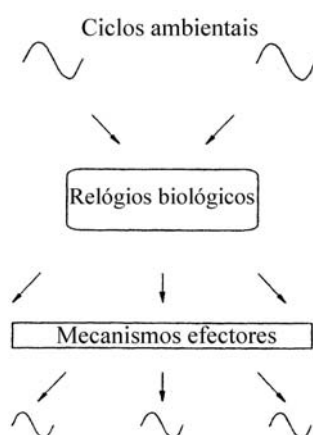


Figura 13: Mecanismos responsáveis pela ritmicidade biológica (adaptado de Marques & Menna-Barreto, 1997)

2.6 Ritmos biológicos e biorritmos

Muitas vezes confunde-se os biorritmos com o estudo científico dos ritmos biológicos (Loat & Rhodes, 1989). Estes, de acordo com os seus defensores, são estabelecidos no nascimento, não mudam, e são idênticos para todas as pessoas com a mesma data e hora de nascimento (Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988; Armstrong, 2000). No que diz respeito à predição do desempenho desportivo não têm revelado qualquer validade (Reilly, Young & Seddon, 1983; Winget, Soliman, Holley &

Meylor, 1994; Atkinson & Reilly, 1996). Como verificámos, os ritmos circadianos são alterados por uma variedade de factores e variam de indivíduo para indivíduo.

2.7 Matutividade - Vespertividade

Apesar de a maior parte dos parâmetros biológicos e comportamentais apresentarem ritmicidade circadiana de origem endógena, sincronizada com o ciclo claro-escuro, existem diferenças individuais que afectam a expressão dos ritmos circadianos, ou seja, indivíduos que vivem sob as mesmas condições ambientais e com actividades diárias semelhantes que apresentam variações rítmicas entre eles.

Considerando apenas os sujeitos que estão activos de dia e dormem à noite, existe uma variedade muito grande nos horários que escolhem para dormir, bem como na distribuição que fazem das actividades enquanto estão acordados (Waterhouse, Folkard, Van Dongen, Minors, Owens, Kerkhof, Weinert, Nevill, Macdonald, Sytnik & Tucker, 2001; Roenneberg, Wirz-Justice & Mrosovsky, 2003). Num extremo, estão aqueles que preferem levantar-se cedo, desempenhar as tarefas mais exigentes física e mentalmente cedo durante o dia e à noite deitar-se cedo. No outro extremo, estão os que preferem deitar-se tarde, desempenhar as tarefas mais exigentes mais tarde durante o dia e deitarem-se tarde (Waterhouse, Minors & Waterhouse, 1990). Estes hábitos tornaram-se a base para questionários que quantificam essas actividades, visando atribuir a cada indivíduo um resultado que define o seu cronotipo ou grau de matutividade. Na população a maioria posiciona-se à volta da média constituindo assim o tipo intermédio; os dois extremos são os matutinos (ou cotovias) e os vespertinos (ou mochos).

O cronotipo é “o padrão individual de distribuição de parâmetros circadianos no nictómero, entendendo-se por nictómero toda e qualquer periodicidade equivalente ao ciclo dia-noite” (Martins, Azevedo & Silva, 1996, p. 115). O cronotipo é um traço

peçoal onde a posição de fase é habitualmente indicada pelo mínimo da temperatura central que ocorre muito mais cedo nos matutinos que nos vespertinos (Adan & Sánchez-Turet, 2001; Adan & Natale, 2002) (Figura 14).

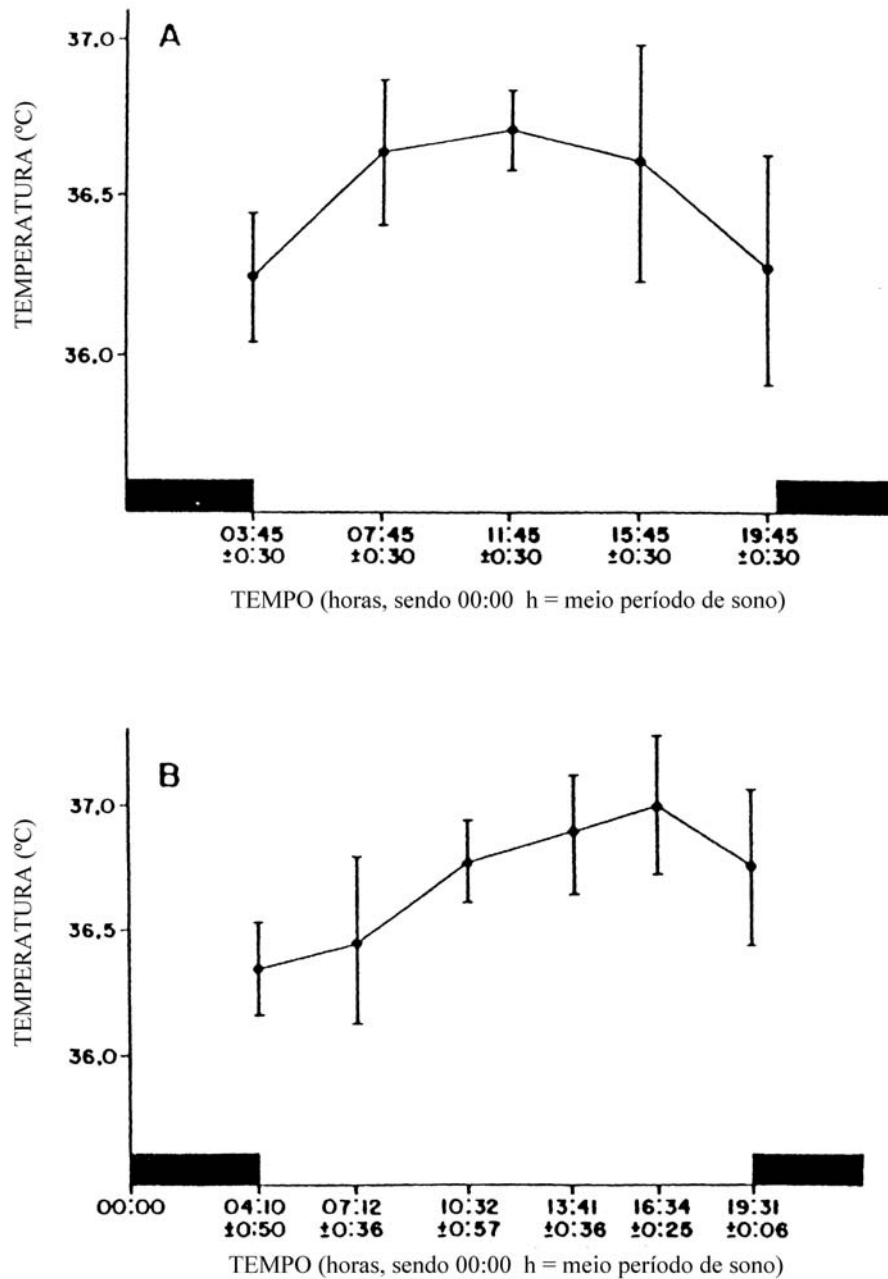


Figura 14: Curva circadiana da temperatura oral de indivíduos matutinos (A) e vespertinos (B) referenciada em relação à metade do sono (adaptado de Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988)

Os matutinos são caracterizados por posições de fase mais cedo e por um período mais curto nos ritmos circadianos (Griefahn, 2002). Deitam-se e levantam-se mais cedo e, quando se deitam tarde, são incapazes de compensar com despertares mais tarde. Nos matutinos, as acrofases do desempenho e dos ritmos fisiológicos são atingidas mais cedo que nos vespertinos. Os matutinos apresentam um avanço de fase em relação aos vespertinos em diversas variáveis: temperatura corporal, ciclo sono-vigília, excreção de 17-hidroxicorticosteroides e medidas de desempenho (Kerkhof, 1985; Andrade, Benedito-Silva & Menna-Barreto, 1992). A vespertinidade está associada com uma maior necessidade de dormir, menos tempo do que o ideal de sono durante a semana, deitar mais tarde e acordar mais tarde durante o fim-de-semana, hábitos mais irregulares de deitar e acordar, e maior consumo de cafeína (Taillard, Philip & Bioulac, 1999). As crianças apresentam maior matutividade. Durante a adolescência há um deslocamento de fase, aumentando a vespertinidade (Bearpark & Michie, 1987; Ishihara, Honma & Miyake, 1990; Andrade, Benedito-Silva, Domenice, Arnhold & Menna-Barreto, 1993). Na terceira idade volta a tender-se para a matutividade (Richardson, 1990; Monk, Reynolds, Machen & Kupfer, 1992; Carrier, Monk, Buysse & Kupfer, 1997; Duffy, Dijk, Hall & Czeisler, 1999).

Estas diferenças no cronotipo são produzidas, quer pelo estilo de vida, quer pelo oscilador endógeno, embora a importância relativa de cada um seja muitas vezes difícil de determinar. Os resultados das investigações de variáveis fisiológicas e psicológicas: temperatura corporal (Horne, Brass & Petit, 1980; Duffy *et al.*, 1999), pressão sanguínea (Taillard, Sanchez, Lemoine & Mouret, 1990), secreção de catecolaminas (Pátkai, 1971 cit. Bailey & Heitkemper, 2001), alerta subjectivo (Akerstedt & Froberg, 1976 cit. Bailey & Heitkemper, 2001) (Figura 15), desempenho (Horne, Brass & Petit, 1980), alimentação (Ostberg, 1973 cit. Bailey & Heitkemper, 2001) e auto-relatos de

medidas de sono (Bailey & Heitkemper, 1991 cit. Bailey & Heitkemper, 2001) demonstram que muitos ritmos circadianos nos matutinos têm acrofases mais cedo que nos vespertinos. Bailey & Heitkemper (2001) verificaram que a acrofase do ritmo circadiano do cortisol ocorria mais cedo nos matutinos que nos vespertinos. O cronotipo é um traço humano estável com um impacto mensurável e predizível no padrão da actividade secretora do eixo hipotalamo-hipofisio-supra-renal.

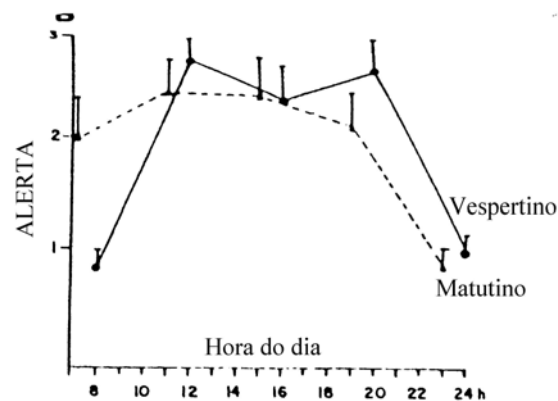


Figura 15: Estado subjectivo de alerta durante a vigília de indivíduos vespertinos (traço a cheio) e matutinos (tracejado) (adaptado de Cipola-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988)

Assim, o cronotipo está associado às variações diurnas do comportamento e das funções fisiológicas, sendo que se pode determinar esta característica através do uso de questionários apropriados à medição da tipologia circadiana de cada indivíduo, cuja validade e fidelidade se têm revelado bastante boas. O questionário mais utilizado é o Questionário de Matutividade-Vespertinidade de Horne e Ostberg (Giacomoni, Bernard & Falgairrette, 1998; Silva *et al.*, 2002).

Podemos usar os factores externos que sincronizam os nossos relógios biológicos (*Zeitgebers*) para nos adaptarmos a mudanças no estilo de vida (Waterhouse, Minors & Waterhouse, 1990). Assim, para ser mais cotovia e menos mocho:

- Se não conseguir adormecer, não se levante nem coma nada. Relaxe e leia, por exemplo;
- Quando fôr hora de se levantar, levante-se. Não faça sestas durante o dia, no caso de se sentir cansado;
- Se possível, passeie ou faça exercício leve logo depois de se levantar;
- Tente programar as suas actividades para trabalhar na primeira parte do dia e relaxar mais tarde;
- Avance os seus horários de refeições na proporção em que modificou os horários de levantar e deitar.

Para se tornar mais mocho e menos cotovia:

- Se acordar cedo, não saia da cama, mas permaneça lá a preguiçar;
- Tente organizar o seu dia para começar de forma relaxada e ir progressivamente trabalhando mais;
- Quando se sentir cansado à noite, tente fazer actividades interessantes de maneira a prolongar a hora de ir para a cama. Se fôr necessário, faça uma sesta durante a tarde;
- Atrase os seus horários de refeições na proporção em que modificou os horários de levantar e deitar.

Em suma, todos temos um relógio biológico responsável por acordarmos de manhã e adormecermos à noite. Esse relógio biológico afecta a nossa capacidade de desempenhar tarefas físicas e mentais, a nossa temperatura, o nosso aparelho digestivo, o coração e as hormonas e até os momentos mais propícios a termos um ataque de asma. É responsável por nos sincronizar com o meio ambiente dominado pelo período de 24 horas produzido pela rotação da Terra em volta do Sol. O relógio biológico pode ser

enganado pelo nosso estilo moderno de vida, conduzindo a insónias, *jet lag* e doenças causadas pelo trabalho por turnos.

É importante viver com o nosso relógio biológico e não contra ele (Waterhouse, Minors & Waterhouse, 1990).

Se os diversos estudos referidos apontam para a influência da ritmicidade endógena no rendimento, é importante ter esta variável em conta nos estudos sobre rendimento desportivo.