

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Amanda Macri Konell
Luana Andrade Caetano de Jesus

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MELATONINA, PRIVAÇÃO DE SONO E O
RELÓGIO INTERNO: IMPACTOS NA SAÚDE E MECANISMOS DE
RUPTURA CIRCADIANA**

São Paulo
2018

Amanda Macri Konell RA:003608

Luana Andrade Caetano de Jesus RA:003376

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MELATONINA, PRIVAÇÃO DE SONO E O
RELÓGIO INTERNO: IMPACTOS NA SAÚDE E MECANISMOS DE
RUPTURA CIRCADIANA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2018

Amanda Macri Konell
Luana Andrade Caetano de Jesus

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MELATONINA, PRIVAÇÃO DE SONO E O
RELÓGIO INTERNO: IMPACTOS NA SAÚDE E MECANISMOS DE
RUPTURA CIRCADIANA**

São Paulo, 31 de Outubro de 2018

Professor Orientador Beatriz Duarte Palma Xylaras

Professor Examinador

Dedicatórias

Dedico esse trabalho à todos que estiveram comigo durante esse um ano.

Aos meus pais e irmã pelo apoio, compreensão e companhia.

À meu avô que apesar de não estar presente mais em vida, continuou me dando forças e esperanças para continuar.

À minha avó, a pessoa mais incrível que eu conheço, que nunca deixou de acreditar em mim.

Aos meus amigos pela ajuda mesmo que despercebida.

Ao meu namorado por me escutar, apoiar e estar sempre comigo.

À minha dupla, porque sem ela não estaria aqui hoje terminando esse trabalho.

Aos meus professores que contribuíram para minha formação.

E por fim à Deus.

Amanda Macri Konell

Dedicatórias

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, pela vida e por todas as oportunidades e bênçãos que já me foi dado.

Aos meus pais e avós, que foram incansáveis durante todos esses anos, e tenho certeza que sem eles do meu lado eu não teria chegado onde cheguei, obrigada por tudo.

À toda minha família que sempre me apoiou em todas as decisões e que são essenciais para o meu crescimento.

Ao meu namorado, que me ouviu, me cuidou e me deu todo amor necessário para passar por todos os momentos difíceis, assim como comemorou comigo cada conquista.

Aos meus amigos que tornam tudo em minha vida mais leve.

Às minhas amigas de graduação, que compartilharam comigo todos os dias desses últimos 4 anos, e em especial à minha parceira de TCC e da vida, você é parte mais do que fundamental em tudo isso

E por último e não menos importante, à todos os professores do Centro Universitário São Camilo e para todos os professores que de alguma forma contribuíram com minha formação. Vocês são os responsáveis pela pessoa e profissional que me tornei.

Luana A.C de Jesus

AGRADECIMENTOS

Aos colaboradores e professores do Centro Universitário São Camilo por toda ajuda e por todos ensinamentos transmitidos.

À Professora Beatriz Duarte Palma Xylaras pelo incentivo, carinho, colaboração e paciência, na docência e como orientadora, tornando possível a conclusão deste trabalho.

E por fim à todos aqueles que estiveram sempre ao nosso lado nos apoiando e torcendo pelas nossas conquistas.

“O espírito sem limites é o maior tesouro do homem”

- J.K. Rowling

KONELL, Amanda Macri; JESUS, Luana Andrade Caetano de. **Associação entre melatonina, privação de sono e o relógio interno: impactos na saúde e mecanismos de ruptura circadiana**. 2018. 81 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Para que um organismo seja considerado saudável é necessário que ele mantenha ciclos periódicos bem organizados, através de uma ordem temporal interna, que são sincronizados por variações periódicas do ambiente no qual está inserido. Essa organização é observada principalmente quando falamos do ciclo de sono e vigília, períodos essenciais para a manutenção do funcionamento regular de diversos órgãos e tecidos. O ciclo circadiano do sono-vigília é regulado através de um relógio biológico presente no Sistema Nervoso Central, sofrendo a influência de hormônios e de fatores genéticos, sendo, portanto, responsável por deixar os seres humanos em sintonia com o período de 24 horas decorridos ao longo de um dia. Entretanto, é visto que a sincronia deste relógio pode sofrer influência do nosso estilo de vida atual, no qual acabamos exercendo atividades no momento em que deveríamos estar descansando para iniciar um novo período de vigília. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo abordar as consequências a curto e a longo prazo observados principalmente em indivíduos que são expostos por um longo período de tempo à luz artificial, inibindo substâncias que são produzidas no tempo de restauração propiciado pelo sono, levando a sérias consequências para a saúde, bem como sintetizar as informações acerca do ciclo circadiano de sono e vigília para maior entendimento do seu funcionamento e importância.

Palavras-chaves: Melatonina. Câncer. Sono. Ciclo circadiano. Vigília. Zeitgeber. Luz. Ritmo biológico. Núcleo Supraquiasmático. Glândula pineal. Jet-lag. Insônia. Trabalho em turnos.

KONELL, Amanda Macri; JESUS, Luana Andrade Caetano de. **Association between melatonin, sleep privacy and the internal clock: health impacts and circadian breaking mechanisms**. 2018. 81 f. Term paper (Undergraduate in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

For an organism to be considered healthy, it is necessary for it to maintain well-organized periodic cycles through an internal temporal order, which are synchronized by periodic variations of the environment in which it is inserted. This organization is mainly observed when we talk about the cycle of sleep and wakefulness, essential periods for the maintenance of the regular functioning of various organs and tissues. The circadian sleep-wake cycle is regulated by a biological clock in the Central Nervous System, suffering the influence of hormones and genetic factors, and is therefore responsible for leaving humans in tune with the 24-hour period elapsed over one day. However, it is seen that the timing of this watch can be influenced by our current lifestyle, in which we end up exercising activities at the moment we should be resting to begin a new period of wakefulness. This literature review aims to address the short-term and long-term consequences observed primarily in individuals who are exposed for a long period of time to artificial light by inhibiting substances that are produced in the time of restoration provided by sleep, leading to serious consequences for health, as well as synthesizing information about the circadian sleep and wake cycle for a better understanding of its functioning and importance.

Keywords: Melatonin. Cancer. Sleep. Circadian cycle. Wakefulness. Zeitgeber. Light. Biological rhythm. Suprachiasmatic nucleus. Pineal gland. Jet lag. Insomnia. Shift work.

Lista de figuras

Figura 1 - Representação do experimento de De Mairan.	21
Figura 2 - Gráfico indicando alterações da temperatura corporal em um período de 24h de acordo com o padrão do ciclo vigília.	25
Figura 3 - As fases da vigília e sono.	28
Figura 4 - Componentes que regulam os ciclos circadianos.	29
Figura 5 - Zeitgeber influenciando no relógio circadiano interno.	31
Figura 6 - Representação esquemática do sistema circadiano.	33
Figura 7 - Esquematização da produção circadiana do hormônio melatonina.	35
Figura 8 - Diagramas representando a secreção de melatonina e o período de sono.	38
Figura 9- Influência do ciclo circadiano na secreção hormonal.	42
Figura 10 - Esquema representando a célula do núcleo supraquiasmático de um mamífero.	46

Lista de siglas e abreviações

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
AVP	Vasopressina
BMAL1	Brain-Muscle Arnt-Like protein 1
CKIϵ	Caseína quinase I ϵ
CKδ	Caseína quinase δ
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CLK	Gene CLOCK
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CRSD	Transtorno do sono relacionado ao ritmo circadiano
CRY	Gene CRYPTOCHROME
CYK	Gene CYCLE
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GH	Hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
MEL	Melatonina
ML-1 /MT1	Receptores de melatonina tipo 1

ML-2/MT2	Receptores de melatonina tipo 2
NK	Células Natural Killer
NREM	Sono Não REM
NSQ	Núcleo supraquiasmático
NTS	Núcleo do trato solitário
OMS	Organização Mundial da Saúde
PER	Gene PERIOD
PVN	Núcleo paraventricular do hipotálamo
RCPE	Retardo no crescimento pômdero-estatural
REM	Sono com movimento rápido dos olhos
RORα	Retinoic Acid Related Orphan Nuclear Receptors
SARA	Sistema ativador reticular ascendente
SNC	Sistema nervoso central
TIM	Gene TIMELESS
TSH	Hormônio Tireoestimulante
VNTR	Polimorfismo de repetição em Tandem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS GERAIS	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3 MÉTODOS	19
4 DESENVOLVIMENTO	20
4.1 Ritmos Biológicos	20
4.2 O ciclo circadiano do sono.....	25
4.2.1 Zeitgeber	29
4.2.2 Núcleo Supraquiasmático	30
4.2.3 Aspectos Hormonais que regulam o ciclo sono-vigília	33
4.2.3.1 Melatonina.....	34
4.2.3.2 Outros hormônios que regulam o ciclo circadiano do sono e vigília....	40
4.2.4 Aspectos Genéticos	42
4.3 Interferências no ciclo circadiano do sono.....	47
4.4 Melatonina e câncer	52
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
6 REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

Entende-se como processos vitais, eventos que acontecem no decorrer de certo tempo cuja existência é evidenciada nas transformações concebidas pelos seres vivos (MENNA-BARRETO; MARQUES, 2002). As observações dessas transformações deram origem às Cronociências, originadas de estudos de oscilações rítmicas de diversos fenômenos da natureza, como por exemplo, o movimento de rotação da Terra e os ciclos solares e lunares (COSTA; MONIZ, 2007).

Em paralelo, foi visto que essas oscilações influenciavam diretamente nas emoções e comportamentos dos indivíduos. Há muito tempo, essa influência temporal nos animais e plantas foi identificada e incorporada na rotina e cultura de nossos antepassados. Por ser um senso comum, a comunidade científica demorou a aceitar a ideia de que fatores ambientais poderiam influenciar o comportamento humano. Porém, tanto no âmbito médico quanto no psicológico, investigações comprovam cada vez mais que muitas das funções biológicas estão organizadas de maneira a acompanhar os fenômenos do ambiente de forma rítmica (COSTA; MONIZ, 2007).

Entretanto, a primeira reunião científica sobre o assunto só veio a acontecer na Suécia, em 1937, organizada pelo grupo autointitulado de “entusiastas dos ritmos”. Observar a ritmicidade dos processos biológicos não era possível naquela época, mas uma vez que a ideia ainda era concebível os investigadores acabavam partindo de dados preliminares e modelos não testáveis cientificamente para comprovarem suas descobertas sobre o tema (WETTERBERG, 1994).

O estudo da cronobiologia (termo originado do grego que significa: khronos (crono) + biós (biologia) + logos (logia), ou seja, estudo do tempo e da vida) começa então a acontecer. Os passos iniciais se deram com a fundação da Sociedade Internacional para o Estudo dos Ritmos Biológicos que mais tarde, em 1971, foi designada como Sociedade Internacional de Cronobiologia. Outro marco importante foi a criação do termo circadiano, em 1959, pelo cientista Franz Halberg (WETTERBERG, 1994).

A partir disso, inúmeras pesquisas sugeriram e confirmaram que todo o fenômeno vivo está organizado, não só no espaço como também no tempo, sendo que tal organização se dá em uma estrutura ou órgão dentro de um período de tempo, sofrendo modificações constantes e de forma rítmica (SILVA; NOBRE, 1993).

Em 1979, Rusak e Zucker observaram que a ritmicidade é algo intrínseco dos seres vivos, desde os seres mais simples até os mais complexos, todos são caracterizados por mudanças periódicas em suas estruturas, seja na sua forma ou em suas funções. E a partir desse reconhecimento nasce oficialmente a Cronobiologia e suas derivações tais como a Cronopatologia (RUSAK; ZUCKER, 1979).

Em síntese, hoje sabe-se que os denominados ritmos biológicos são consequências da interação entre relógios biológicos e ciclos naturais aos quais estamos constantemente sendo submetidos. Esse processo é denominado de sincronização, ou organização temporal interna, e os ciclos ambientais que a promovem em uma espécie podem ser chamados de agentes sincronizadores ou “zeitgebers”. (MENNA-BARRETO; MARQUES, 2002).

Nos seres humanos, várias funções orgânicas estão organizadas de forma rítmica, como a temperatura corporal, a frequência cardíaca, a secreção hormonal e o ritmo que promove a alternância do ciclo sono-vigília, o qual é um dos mais estudados e que será o tema do presente trabalho (COSTA; MONIZ, 2007).

Foi visto que a ritmicidade dos seres vivos resulta de uma moldagem genética e de condições ambientais, como exemplo o movimento de rotação da Terra e conseqüentemente a alternância entre dia e noite. Adaptar-se à organização temporal do ecossistema em que vive acabou resultando nessa ritmicidade biológica (SILVA; NOBRE, 1993). Para o homem, estar em harmonia com essa organização é de vital importância para seu bem-estar, eficiência e saúde (COSTA; MONIZ, 2007).

Devido ao processo evolutivo determinou-se a presença de indivíduos adaptados a realizar atividades diurnas (com iluminação) e habituados a dormir na parte da noite (na escuridão). Vale ressaltar que tal evolução ocorreu antes do uso da iluminação artificial, onde as atividades ocorriam sob a luz natural do dia (COSTA; MONIZ, 2007).

O sono instiga os seres humanos desde a antiguidade, a julgar por lendas e tradições, e até onde se sabe todos os animais vertebrados dormem. A paralisia e inconsciência características do sono foram as responsáveis pela criação de mitos acerca de sua origem e significado. E, além disso, certa parte dessa curiosidade humana foi destinada aos sonhos representados pela invenção de mitos desconexos e incompreensíveis (TUFIK, 2008).

Desde as mais antigas civilizações observamos essa busca pelo conhecimento a respeito do sono. A primeira abordagem com finalidade científica foi realizada na Grécia, pelos filósofos Sócrates e Platão. Outro filósofo importante foi Aristóteles que chegou a conclusão de que os sonhos não passam de fenômenos naturais estritamente ligados aos acontecimentos do dia-a-dia (TUFIK, 2008).

Inúmeros estudiosos da área apresentaram teorias do que de fato seria o sono e sua função no organismo. Entre 1920 e 1930 a invenção da eletroencefalografia inovou os estudos e pesquisas abordando mecanismos e manifestações do sono. Cerca de 8 anos depois, fisiologistas renomados conseguiram chegar ao desenvolvimento de um estudo sistemático dos padrões eletroencefalográficos presentes durante o sono humano (TUFIK, 2008).

No ano de 1950, o sono ainda era tido como um período inativo em que se observava o desligamento do Sistema Nervoso Central (SNC), porém hoje o sono já é reconhecido cientificamente como um processo ativo vinculado funcionalmente à vigília (JANSEN et al., 2007). É o período em que a consciência se encontra diminuída podendo ser incitada por certos estímulos, assim, o cérebro pode permanecer ativo, porém não é capaz de processar informações sensoriais, e é neste momento também que alguns sistemas corpóreos conseguem restaurar sua energia e recuperar seus tecidos (PORTH, 2004).

Podemos correlacionar essa recuperação com o fato de que diversos hormônios são sintetizados de forma cíclica estando assim relacionados com o ciclo circadiano levando a crer que o crescimento e reparo tecidual ocorrem no período em que dormimos (PORTH, 2004).

O sono pode ser subdividido em duas fases: REM (sono com movimento rápido dos olhos) e NREM (sono sem movimento rápido dos olhos, Sono Não REM). Enquanto o indivíduo dorme, conseguimos observar um revezamento entre os dois tipos, ora REM, ora NREM e, além disso, é descrito também a presença de discrepâncias em relação a tonicidade muscular, frequência cardíaca, pressão arterial, atividade cerebral, movimentos oculares e corporais (PORTH, 2004).

É visto que, anatomicamente, o ciclo sono-vigília apresenta-se em estruturas associadas ao córtex cerebral na região do tálamo, além de interneurônios na formação reticular do mesencéfalo, ponte e tronco cerebral. Essas três últimas estruturas são responsáveis por monitorar os circuitos responsáveis pela vigília (PORTH, 2004).

O córtex e o tálamo trabalham sincronizadamente, de forma que toda a informação transmitida ao tálamo é passada a seguir ao córtex. Forma-se uma alça de comunicação a partir das vias presentes entre a área sensorial de cada estrutura, denominada de alça talamocortical (PORTH, 2004).

No hipotálamo anterior encontra-se o Núcleo Supraquiasmático (NSQ), um dos centros encefálicos de vital importância para a sincronização de repouso e atividade. O nervo óptico transforma a luz em impulsos luminosos e os conduz ao NSQ, controlando seu funcionamento (FERNANDES, 2006). Estando conectado a um órgão receptor de pistas temporais (olhos), o núcleo é considerado o relógio biológico dos organismos vivos, trabalha independentemente de alterações no ambiente externo e promove ritmos oscilatórios graças à liberação de hormônios, do sistema nervoso e imunológico. (JANSEN, 2007)

A propulsão de luz também é carregada pela glândula pineal, que por sua vez é estimulada a produzir e liberar um neuro hormônio fundamental para a regulação do ciclo sono-vigília: a melatonina. Um dos portões de entrada no sono é determinado com a concentração de melatonina atingindo seu pico máximo, assim se permanecermos mais tempo no estado de vigília, quando deveríamos ter iniciado o estado de sono, perdemos a entrada através deste portão, acarretando em dificuldades para dormir. (FERNANDES, 2006).

Sabemos então que aumentar o período de vigília e diminuir o de sono reflete no organismo uma sensação de cansaço mental e físico, fatos que são demonstrados em diversos estudos com privação de sono, e que ainda sugerem que o mesmo tem papel importante na função cognitiva, aprendizagem e memória. Porém o que poucos sabem é que além desse cansaço, o sono insuficiente também afeta processos metabólicos, cardiovasculares, imunológicos e até mesmo afetivos (CHONG et al., 2018).

Entretanto, os últimos estudos acerca do assunto relatam um fato alarmante envolvendo o hormônio melatonina. Essas hipóteses se baseiam na ideia de que a exposição à luz artificial durante a noite reduz os níveis do neuro hormônio possuindo uma correlação positiva com o surgimento de células cancerígenas, em especial mamárias. A princípio, a teoria surgiu através da observação de um aumento característico na prevalência de câncer de mama em áreas urbanas, e mais tarde, estudiosos comprovaram esse fato por meio de evidências laboratoriais e observacionais. Os pesquisadores conseguiram então demonstrar que a luz diminuía a função da glândula pineal e em decorrência disso a liberação de melatonina era afetada, levando ao desenvolvimento de câncer em humanos (SCHERNHAMMER; SCHULMEISTER, 2007).

2 OBJETIVOS GERAIS

Discorrer acerca das características determinantes dos ritmos biológicos, enfatizando o sono como ritmo circadiano, bem como sua influência na saúde e bem-estar dos organismos vivos.

2.2 Objetivos específicos

- I. Detalhar o papel do sono, seu conceito, história, mecanismos e regulação.
- II. Apontar as perturbações externas que interferem no sono.
- III. Discutir a função da melatonina e seus distúrbios na secreção como etiologia do câncer de mama.

3 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica com base em artigos científicos obtidos a partir dos portais de revistas eletrônicas: SciELO, PubMed e LILACS e através de ferramentas de busca como o Google Acadêmico. Utilizando descritores como: sono, ciclo circadiano, zeitgeber, melatonina, cronobiologia, câncer de mama, núcleo supraquiasmático, ritmos biológicos, entre outros. Os artigos científicos selecionados estavam nos idiomas Português, Inglês, Espanhol e Francês.

Além disso foram utilizados livros didáticos físicos do Sistema integrado de Bibliotecas Pe. Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo e da biblioteca Profº José Storópoli da Universidade Nove de Julho, bem como livros digitais.

Não houve delimitação de data.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Ritmos Biológicos

A Cronobiologia é uma ciência integrada a Biologia, que influencia praticamente todos os seres vivos e suas respectivas funções. Cada vez mais esse tópico é abordado entre os pesquisadores da área possuindo uma tendência a se expandir, já que muitos ciclos humanos e de outras naturezas são hoje muito claros, como: ciclo menstrual, ciclo de movimentos das plantas, migrações de aves, hibernação, entre outros (JANSEN et al., 2007).

A cronobiologia tem como definição o estudo dos chamados ritmos biológicos, tendo como objetivo analisar os efeitos do tempo em eventos biológicos (ÇALIYURT, 2017). Esses ritmos têm sido relatados em muitos textos e livros desde o início da história do homem. A primeira descrição detalhada de que se tem conhecimento e que possuía um caráter científico é a de Andróstenes de Thasos em 325 a.C, que descreveu o movimento diário das folhas da planta *Tamarindus indica*. (SCHILDKNECHT, 1983, p. 697 apud LIMA; VARGAS, 2014, p. 1). Porém, apenas em 1729 retornaram-se as descrições de movimentos foliares, através de estudos realizados por Jean Jaques de Marian. Este observava plantas da espécie *Mimosa pudica*, com o objetivo de explicar porque as alternâncias cíclicas diárias dos movimentos de abertura e fechamento de suas folhas persistiam mesmo quando era isolada do ambiente e mantida por alguns dias em obscuridade constante (MENNA-BARRETO; MARQUES, 2002).

Figura 1 - Representação do experimento de De Mairan. Durante o dia (superior esquerdo) observa-se que quando expostas à luz solar as folhas permaneciam abertas, enquanto que pela noite (superior direito), as folhas dobravam-se. Já quando colocadas sob escuridão total, De Mairan demonstrou que as plantas mantinham seu ciclo de movimentos foliares (inferior esquerdo e direito), provando que a luz do sol não era necessária para que eles ocorressem.



Fonte: (KRYGER; ROTH; DEMENT, 2017)

Charles Darwin, por sua vez, em publicação de 1880, dizia que os movimentos das plantas se devem a propriedades intrínsecas a elas próprias. Desses relatos, podemos observar a essência das variações biológicas em relação ao tempo: "as alterações são dependentes de mecanismos próprios do organismo, guardam relação com o tempo (dia, ano, semana etc.), mas são independentes do mesmo" (JANSEN et al., 2007).

Já Bünning, em 1935, introduziu um outro conceito que hoje é parte fundamental da cronobiologia, que é a sua transmissão hereditária. Em seus estudos ele demonstrava que os períodos de movimento do caule e das folhas de uma espécie de feijão eram transmitidos hereditariamente (JANSEN et al., 2007).

Grande parte dos experimentos na cronobiologia, sendo frequentes a partir do século passado, seguiram praticamente o mesmo protocolo: promove-se um isolamento temporal eliminando-se os ciclos normalmente presentes nos ambientes desses organismos. O resultado é sempre semelhante: praticamente em todos esses organismos as oscilações persistem mesmo em isolamento (MENNA-BARRETO; MARQUES, 2002).

Porém há ritmos biológicos que possuem um vínculo com os ciclos ambientais pelos quais são arrastados, como é o caso dos chamados ritmos circadianos. Entretanto, muitos outros possuem um período que não se aproxima de nenhum ciclo ambiental conhecido, como o ritmo dos batimentos cardíacos e dos movimentos respiratórios (MENNA-BARRETO; MARQUES, 2002).

Dessa forma podemos observar que essa área da medicina e da biologia possui diversos aspectos que até hoje são pesquisados, estando assim em constante evolução e contribuindo para descobertas que podem influenciar fatores na saúde e na doença humana.

Fato esse que pode ser comprovado quando citamos o Prêmio Nobel de Medicina concedido em 2017 a cientistas que investigaram mecanismos moleculares capazes de controlar os ritmos biológicos, em especial o ritmo circadiano, que será abordado com mais detalhes adiante (ÇALIYURT, 2017).

Em um contexto geral, podemos dizer que os ritmos biológicos são ciclos que se repetem regularmente dentro de um período de tempo, resultando em alterações fisiológicas nos organismos vivos. Esses ritmos, que são influenciados por fatores endógenos e exógenos, são classificados em: circadianos, que se referem ao dia solar de 24 +/- 4 horas (MINATI; SANTANA; MELLO, 2006), onde podemos citar como exemplo as alterações na concentração de cortisol sérico que apresenta um

pico nas primeiras horas da manhã e diminui no decorrer do dia (RANDLER; SCHAAL, 2010); ultradianos, que são ciclos com menos de 24 horas, como o da frequência cardíaca; ou infradianos, com mais de 28 horas, onde encontram-se as alterações nos hormônios femininos ao longo de um mês (MINATI; SANTANA; MELLO, 2006; MOTA, 2010).

Na vida intrauterina, são os ritmos maternos que sincronizam os do feto. A partir do nascimento, o ritmo biológico do bebê vai sendo ajustado aos poucos, principalmente pela oscilação entre dia e noite, e por estímulos da sua rotina, como troca de fralda, alimentação e banho, sendo que essa adaptação não ocorre de forma imediata (NYDEGGER, 2014).

Como dito anteriormente, tanto fatores exógenos como endógenos influenciam os ritmos biológicos, dentre eles podemos evidenciar a presença do chamado relógio biológico, um mecanismo intracelular organizado que permite que a sincronização do metabolismo corporal com o ambiente ocorra, nos preparando assim de acordo com eventos e estímulos ambientais com o objetivo de manter a homeostasia (TOSINI, 2008). Nos mamíferos, os ritmos biológicos estão relacionados a um sistema de temporização localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ), considerado o relógio biológico. Este sistema é composto por um conjunto de neurônios do hipotálamo, que organizam funções como: sono, alimentação, variações na temperatura corporal, frequências cardíacas e produções hormonais. (MENDOZA, 2010).

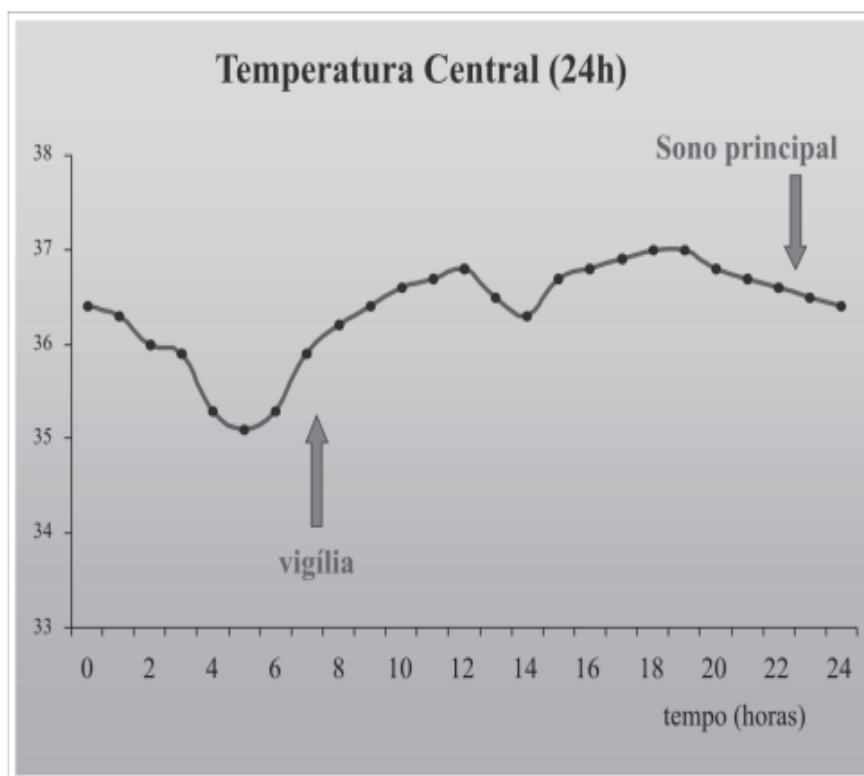
Porém já se sabe que nem sempre esses relógios estão em sincronia com o ambiente, um exemplo claro dessa situação se dá quando falamos de viagens entre fusos horários ou até mesmo a exposição à luz artificial durante a noite. Dessa forma é de se esperar que tais alterações nesses ritmos estejam associadas a diversos problemas patológicos, incluindo doenças metabólicas, distúrbios neuropsiquiátricos, problemas cardiovasculares entre outros (SEHGAL, 2017).

O termo “Relógio Biológico” foi concebido pela primeira vez no final da década de 40 pelo cientista Gustav Kramer, em seus estudos com aves. Seu argumento era de que uma vez que as aves migrassem para o norte na primavera tendo como

referência um ponto em movimento, como o sol, elas necessitariam de um guia fisiológico com precisão na contagem do tempo: um relógio biológico (LIMA; VARGAS, 2014). Curt P. Richter, em 1960, se baseou nas pesquisas de Kramer e concluiu que os relógios biológicos seriam “instrumentos do corpo para manter a contagem do tempo, independentemente das pistas ambientais externas”. Ele também sugeriu que os diferentes relógios biológicos poderiam envolver um ou mais órgãos do corpo e que a localização dos mesmos poderia ser periférica ou central. (RICHTER, 1960). Dessa maneira, os relógios auxiliam os organismos a realizarem suas atividades com sucesso, sendo capaz de prever mudanças cíclicas permitindo a harmonização comportamental e fisiológica (ÇALIYURT, 2017).

Dentre todos os ritmos citados e suas importâncias, podemos considerar atualmente o Ritmo Circadiano como o mais estudado, por seguirem uma frequência relativamente alta e possuírem uma grande relevância, principalmente devido a sua relação com a expressão clínica de um número muito grande de doenças, variações de processos metabólicos e componentes orgânicos. A temperatura, por exemplo, é um dos fatores de vital importância que segue um ritmo circadiano, de forma a se elevar durante o dia, estando em seu pico mais baixo pela manhã e mais alto no final da tarde. Além dela, também são exemplos clássicos os ciclos de repouso-atividade e sono-vigília, o qual será o tema central do presente trabalho (JANSEN et al., 2007).

Figura 2 - Gráfico indicando alterações da temperatura corporal em um período de 24h de acordo com o padrão do ciclo vigília.



Fonte: (MINATI; SANTANA; MELLO, 2006)

4.2 O ciclo circadiano do sono

Os relógios biológicos existentes em todos os animais são capazes de coordenar diversos processos e comportamentos fisiológicos ao longo de um determinado tempo, como visto anteriormente (BLUM; BELL; WU, 2018).

Sabemos que um ritmo é “uma sequência bem definida de acontecimentos que se repetem na mesma ordem e nos mesmos intervalos de tempo” (SILVA et al., 1996 apud COSTA; MONIZ, 2007, p.45). São inúmeros os ritmos biológicos presentes no ser humano, entre eles os mais estudados e de que se tem conhecimento são os circadianos (COSTA; MONIZ, 2007).

Esse relógio prepara o organismo para tarefas que ocorrem no decorrer de um dia. Para os animais perseguirem com sucesso as presas, é necessário que

órgãos e músculos geradores de energia sejam preparados para o desempenho máximo no momento da caça. Dessa forma é de extrema importância que um grupo abrangente de parâmetros fisiológicos, o qual inclui o ciclo sono-vigília, secreção hormonal, batimento cardíaco, fluxo sanguíneo renal e temperatura corporal se estenda dentro de 24 horas (ALBRECHT; EICHELE, 2003).

Esses ritmos são controlados pelo sistema nervoso central, sofrendo influência de fatores ambientais. (GEIB et al., 2003). Inserido neste, como já citado, encontra-se o ciclo sono-vigília o qual é descrito como o ritmo circadiano mais importante (ÇALIYURT, 2017).

A vigília é um estado de consciência sobre o meio externo, em que recebemos e respondemos às informações que chegam através dos sentidos, armazenando-as na memória (PORTH, 2004). Em uma visão ampla, esse estado é promovido pela ativação constante do sistema reticular ascendente do tronco encefálico, em decorrência de estímulos diversos. Todos os estímulos somatossensoriais, como a posição ereta do indivíduo entre outros, como visuais, olfativos e auditivos, são dirigidos ao tálamo e ao córtex cerebral, promovendo a vigília. Além disso, outros centros também são capazes de conduzir estimulação ao córtex na vigília, como o hipotálamo posterior. A atividade tônica de neurônios catecolaminérgicos e colinérgicos do sistema ativador reticular ascendente (SARA) modulam a ativação de neurônios destes centros subcorticais e do córtex cerebral, promovendo a vigília (FERNANDES, 2006).

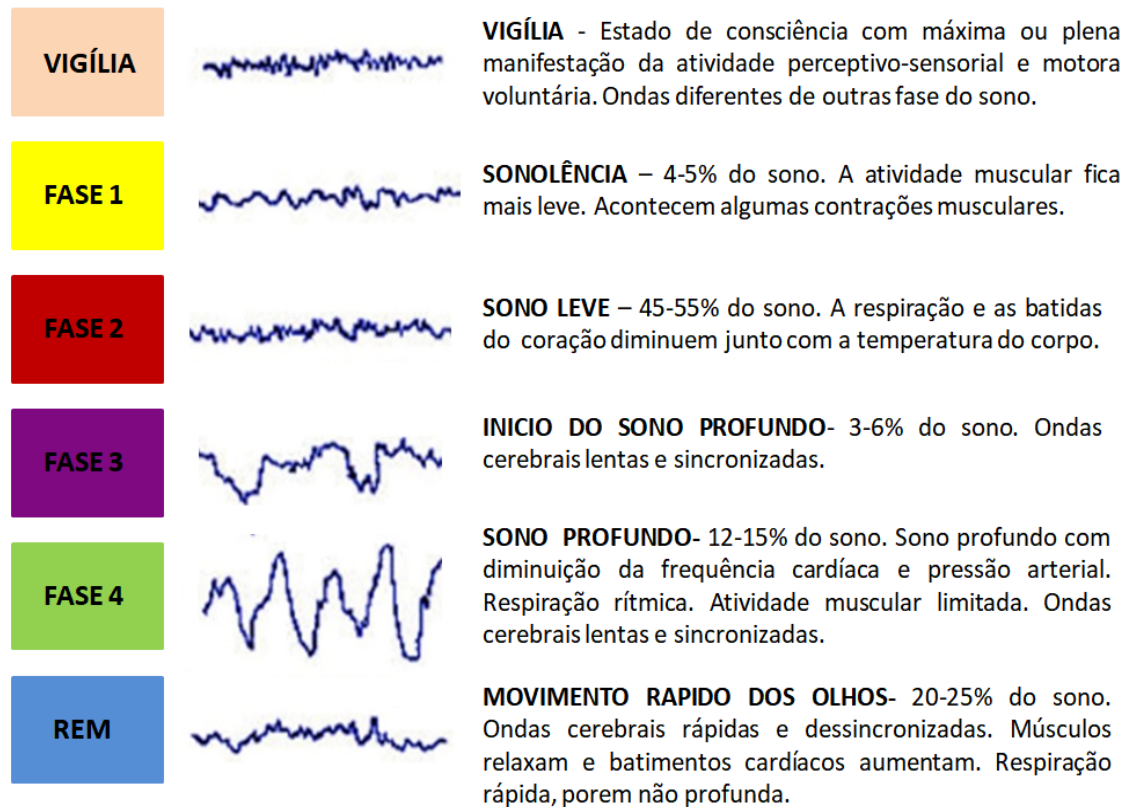
Já o sono, outra parte desse ciclo, é um fenômeno vital conservado filogeneticamente, presente em animais que vão desde vermes a mamíferos (RAIZEN et al., 2008). Este processo era considerado até meados do século XX, por uma grande parcela da sociedade, como apenas uma parte passiva do nosso cotidiano. Entretanto, já é visto que o nosso cérebro na verdade se mantém ativo nesse período, e que também é a fase em que são executados processos de recuperação e compensação de defeitos energéticos e bioquímicos ocorridos durante os períodos de atividade (JANSEN et al., 2007).

O sono é regulado por um processo homeostático (que reflete a necessidade de sono) e um processo circadiano (que reflete o tempo circadiano endógeno) (BORBÉLY et al., 2016). Esse período pode ser definido como um estado fisiológico complexo, necessitando de uma integração cerebral, em que ocorrem alterações nos processos fisiológicos e comportamentais. Sabe-se que esse estado descontínuo é organizado em fases e estas podem ser diferenciadas através de traçados eletroencefalográficos (TROEN, 2003). Essas características elétricas, comportamentais e funcionais nos permitem classificar o sono em duas fases distintas (AC; MA; E, 2000 apud GEIB et al., 2003, p.454):

- ***NREM (non rapid eye movement)***: É a fase inicial do sono e que o aprofunda de forma gradativa, à medida que as ondas cerebrais se tornam progressivamente mais lentas. Ele é considerado um sono capaz de restaurar as funções orgânicas, por estar associado "à restituição da estrutura protéica neuronal e ao aumento da secreção do hormônio de crescimento". (AC; MA; E, 2000 apud GEIB et al., 2003, p.454)
- ***REM (rapid eye movement ou sono ativo)***: É uma fase que ocorre em intervalos regulares de aproximadamente 90 minutos, após um ciclo completo de sono NREM, estando relacionado com a ocorrência de sonhos e ocupando de uma a duas horas do total de sono no adulto. (SMITH, 2001).

A arquitetura de uma noite de sono é constituída por ciclos com duração média de 70 a 100 minutos, que se repetem de 4 a 5 vezes. Um ciclo típico é constituído dos estágios do sono NREM seguidos por um período de sono REM (GEIB et al., 2003).

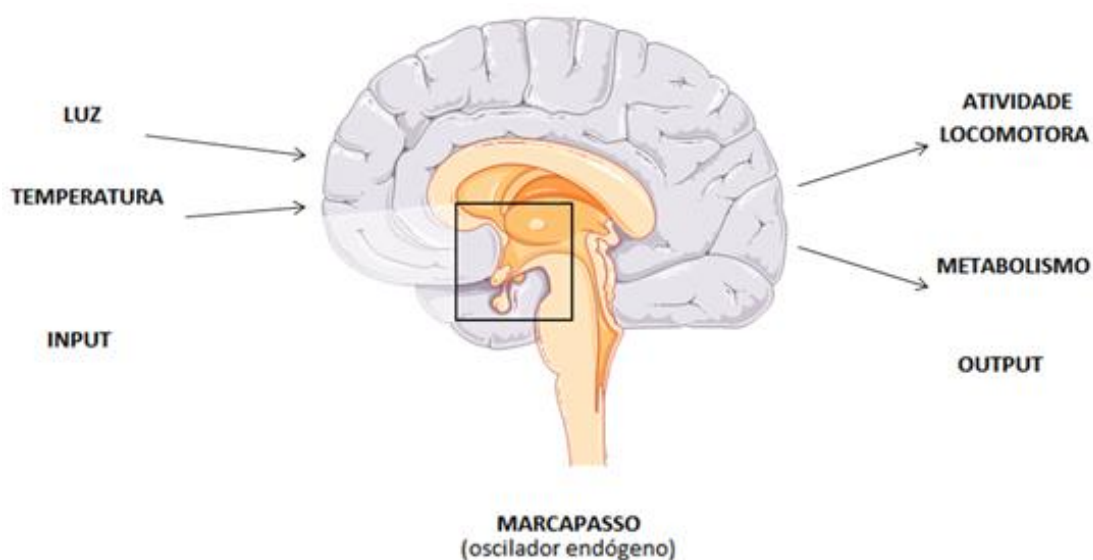
Figura 3 - As fases da vigília e sono. O número de ciclos por tempo (frequência), a unidade de tempo em que a onda cerebral se repete (sincronia) e o tamanho da onda (amplitude) são capazes de alterar a cognição e os movimentos corpóreos.



Fonte: Adaptado de (CAMPOS; KIHARA; PASCHON, 2014).

Um dos modelos centrais da Cronobiologia propõe a existência de três componentes que controlam a ritmicidade circadiana: O zeitgeber, ou input, que se refere aos estímulos externos que são recebidos e transmitidos ao relógio interno para que eles entrem em sincronia; o relógio biológico que é uma estrutura de oscilação endógena, auto-sustentável e com compensação térmica, sendo um dos principais responsáveis pelo ritmo circadiano; e o output que congrega as alterações comportamentais e fisiológicas geradas pela interação entre o relógio e o zeitgeber (MOORE-EDE et al., 1982 apud MEIRELES FILHO, 2008, p. 20).

Figura 4 - Componentes que regulam os ciclos circadianos.



Fonte: Adaptado de (MEIRELES FILHO, 2008)

4.2.1 Zeitgeber

Existem muitos fatores ambientais denominados de pistas ou "zeitgebers", proveniente de "time-giver" (doadores de tempo), que estão envolvidos no arrastamento do relógio, como a alimentação, temperatura e sinais sociais (BLUM; BELL; WU, 2018), mas como apontado por Roenneberg et al., a mais dominante é a luz e está associada ao ciclo de luz-escurecimento determinado pelo ritmo diário da luz do dia (ROENNEBERG et al., 2013). A luz pode induzir mudanças de fase nos ritmos circadianos, uma vez que a exposição durante a noite é capaz de provocar um atraso de fase, enquanto a exposição matinal causa um avanço de fase (WIRZ-JUSTICE, 2003).

Quando dois fenômenos oscilatórios (ondas) de mesma direção apresentam os 'picos' de forma sincronizada, diz-se que eles se encontram 'em fase'. O mesmo ocorre no contrário, ou seja, quando há uma dessincronização eles se encontram em um estado 'fora de fase'. O zeitgeber é capaz de provocar o arrastamento da

situação 'fora de fase' para 'em fase', permitindo um ajuste entre os dois fenômenos (JANSEN et al., 2007).

Dessa forma algumas mudanças temporais influenciam diretamente o tipo e o tempo de diferentes atividades do nosso dia a dia. Por exemplo, em locais não próximos do equador o tempo e a duração da luz do dia estão sujeitos a variações sazonais perceptíveis devido ao movimento anual da Terra ao redor do Sol. Já nas áreas urbanas, estamos imersos em um ambiente cheio de pistas que podem influenciar o arrastamento do relógio circadiano. Iluminação artificial, práticas sociais e horários como o de trabalho e escola, podem ter uma influência perceptível no processo de arrastamento (MONSIVAIS et al, 2017).

A luz altera a fase do relógio circadiano através de uma cascata de eventos no interior das células do regulador endógeno (NSQ), o qual será explicado em detalhes adiante, incluindo a ativação do gene *mPer1*. A informação de claridade ou escuridão é transmitida via trato retino-hipotalâmico, da retina, que é o receptor da informação, para o NSQ (GEIB et al., 2003).

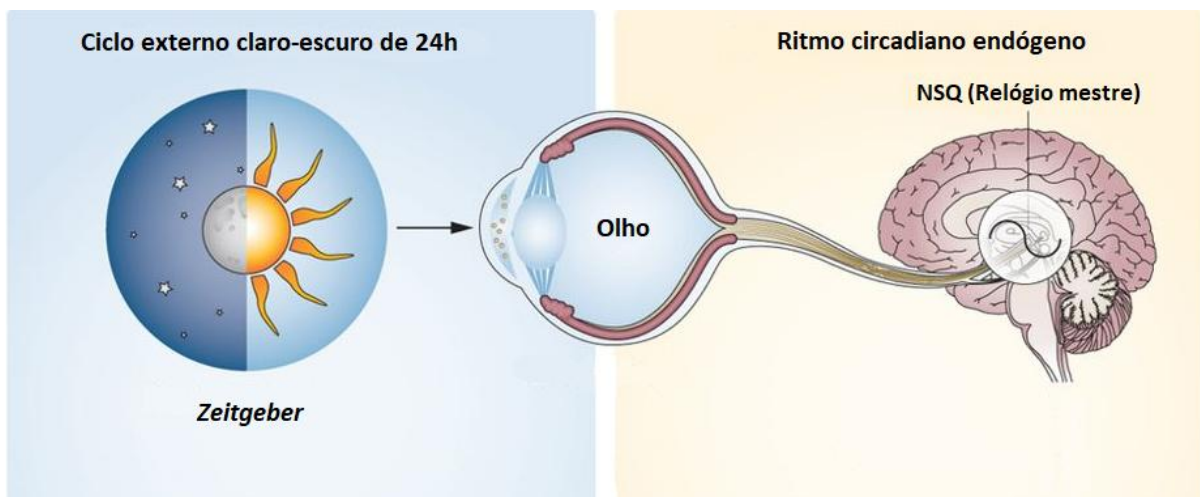
4.2.2 Núcleo Supraquiasmático

Os ritmos circadianos são orientados por um relógio molecular localizado em quase todas as nossas células, capazes de gerar uma periodicidade interna de aproximadamente 24 horas mesmo na ausência de sinais provenientes do meio externo. Os relógios moleculares localizados nos tecidos periféricos e distribuídos por todo o corpo são organizados em um sistema hierárquico coordenado por um relógio "mestre" localizado no NSQ do hipotálamo (KO; TAKAHASHI, 2006). O NSQ possui cerca de 20.000 neurônios que compõem uma rede circadiana unificada (MOHAWK; TAKAHASHI, 2011). Este núcleo é caracterizado como uma estrutura neurológica conectada a um órgão receptor de zeitgeber, que nos animais são provavelmente os olhos, estruturas capazes de receber a luz, promovendo ritmos oscilatórios, os quais na maior parte das vezes são circadianos. (JANSEN et al., 2007). Dessa forma acontecem sincronizações entre o tempo do relógio interno com o dia solar externo, que passam para os relógios periféricos através de sinais

sistêmicos e pela liberação hormonal (BUHR; YOO; TAKAHASHI, 2010; DIBNER; SCHIBLER; ALBRECHT, 2010).

Assim a luz é percebida pela retina e transmitida aos núcleos (LIMA; VARGAS, 2014). Estes, localizados bilateralmente na base do hipotálamo, recebem informação da luminosidade diretamente do ambiente por meio do feixe nervoso retino-hipotalâmico (MOORE; EICHER, 1972; WEAVER, 1998 apud PEREIRA; TUFIK; PEDRAZOLLI, 2009, p.62).

Figura 5 - Zeitgeber influenciando no relógio circadiano interno.



Fonte: Adaptado de (BUTTGEREIT et al., 2015)

A partir disso, o núcleo supraquiasmático trabalha como um relógio mestre que fornece o sinal para a sincronização da ordem temporal interna do ciclo claro/escuro (MOORE; EICHER, 1972; WEAVER, 1998 apud PEREIRA; TUFIK; PEDRAZOLLI, 2009, p.62). Na década de 80, estudiosos descobriram que lesionar o NSQ elimina a sincronização dos ritmos e também a existência dos mesmos, como Sono/Vigília, frequência cardíaca, temperatura entre outros. (JANSEN, 2007).

A foto-sincronização do NSQ se inicia nas células ganglionares retinianas, as quais possuem receptores melatonina tipo I (ML-I) e dois fotopigmentos específicos: criptocromo e melanopsina, que são responsáveis pela fotorrecepção e transdução

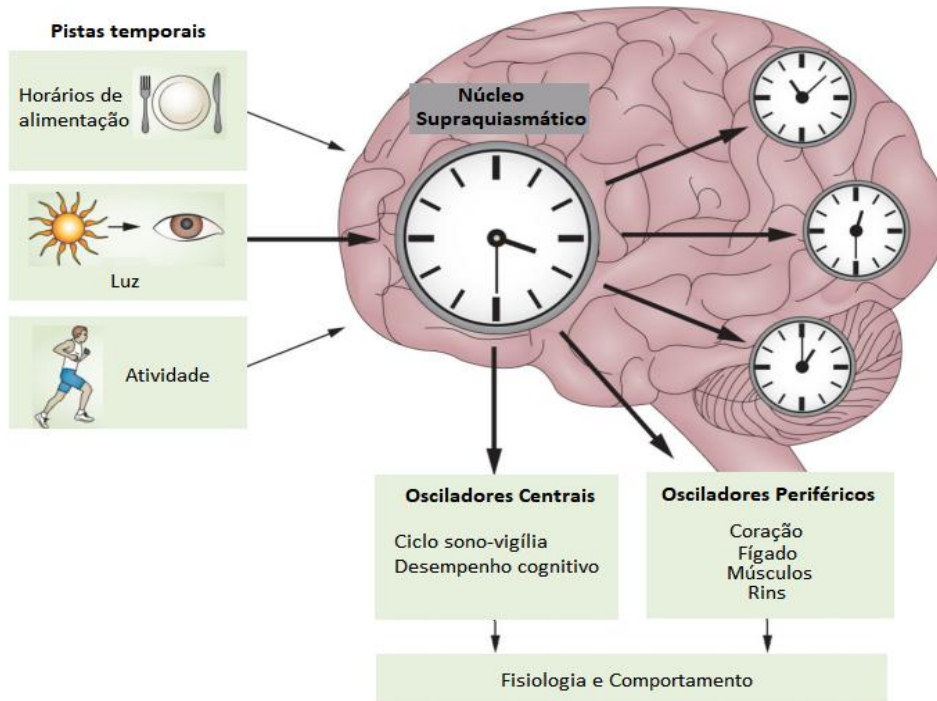
do estímulo luminoso através da via glutamato pelo trato retino-hipotalâmico até o NSQ (VAN GELDER, 2004). As células do NSQ propagam a informação para outros núcleos hipotalâmicos adjacentes que coordenam diversas periodicidades como: secreção de hormônios, variações da temperatura, ingestão alimentar, o ciclo sono-vigília e secreção de melatonina (ALOE; AZEVEDO; HASAN, 2005).

A arquitetura molecular e a alta capacidade de gerar ritmos circadianos sustentados são compartilhados igualmente tanto pelo NSQ, quanto pelos tecidos periféricos (JANSEN et al., 2007). Os neurônios do NSQ formam uma rede resistente a perturbações de fase a partir de sinais internos (BUHR; YOO; TAKAHASHI, 2010), enquanto que a fase dos relógios periféricos são suscetíveis ao ajuste do relógio via sinais metabólicos, hormônios (YANG; LAMIA; EVANS, 2007), alterações sistêmicas e temperatura corporal (SAINI et al., 2012).

As projeções dos NSQs, possuem, pelo menos, quatro alvos neuronais: neurônios endócrinos, neurônios autonômicos do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), outras estruturas hipotalâmicas, e áreas externas ao hipotálamo (COLWELL, 2011). Enquanto o principal sincronizador do NSQ é a alternância do claro-escuro, os relógios periféricos podem ter seus ritmos arrastados por outros estímulos, sem que o período do relógio central seja modificado (STOKKAN et al., 2001).

A atividade metabólica dos órgãos periféricos é informada ao hipotálamo pelos hormônios, através de axônios do núcleo do trato solitário (NTS) ou de forma indireta por projeções dos núcleos parabraquiais. Ambos possuem como alvos estruturas hipotalâmicas inervadas pelos NSQs, dessa forma acredita-se que o ritmo dos relógios periféricos sejam sincronizados tanto pelo NSQs quanto por alças de autorregulação, e ambos atuam sobre o hipotálamo (BUJIS; KALSBECK, 2001). Essas conexões permitem ao organismo uma sincronização entre os estímulos provenientes do ambiente com as informações metabólicas dos relógios periféricos (LIMA; VARGAS, 2014).

Figura 6 - Representação esquemática do sistema circadiano, onde se observa que tal ritmo é sincronizado tanto pela rotação da Terra, quanto por diversos fatores externos e internos. Esses estímulos são chamados de zeitgebers, sendo a luz o mais potente de todos. Além dela, atividades físicas, alimentação e a melatonina também são grandes influenciadores, regulando o relógio central (NSQ). A partir dessas sinalizações, ele controla ritmos diários como a temperatura corporal, atividade psicomotora e ciclo sono-vigília. Dessa maneira, a dessincronização desse sistema leva a consequências negativas no sono e em diversas funções biológicas.



Fonte: Adaptado de (VIDENOVIC et al., 2014).

4.2.3 Aspectos Hormonais que regulam o ciclo sono-vigília

Grande parte das funções biológicas do ser humano sofre influência contínua do sistema nervoso central, que mantém uma ritmicidade via núcleo supraquiasmático do hipotálamo, sincronizando os sinais externos do dia e da noite com as variações sofridas pelo organismo no que diz respeito a temperatura corpórea, volume sanguíneo, balanço hídrico e sono. Sendo assim, fica fácil compreender que os peptídeos e os hormônios secretados por glândulas como adrenal e hipófise sejam influenciados pelo ritmo circadiano. Os hormônios acabam recebendo influências do sono, do relógio biológico e também via secreção de

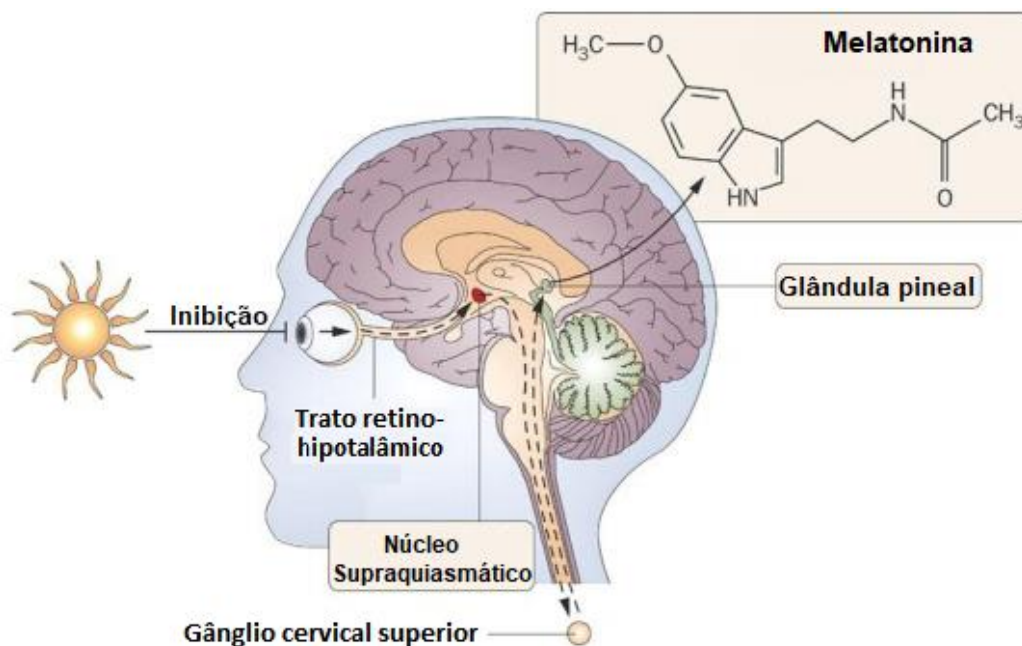
melatonina. A transição entre vigília e sono está associada a mudanças fisiológicas significativas do sistema endócrino, como forma adaptativa para reduzir a atividade orgânica no período da noite. Possuímos hormônios e neurotransmissores relacionados a esse ciclo, que servem como facilitadores da vigília ou do sono (JANSEN et al., 2007)

4.2.3.1 Melatonina

A melatonina (MEL) é sintetizada pela epífise, uma pequena estrutura centralizada entre os dois hemisférios cerebrais, localizada à frente do cerebelo (TUFIK, 2008), sendo referência base de inúmeros ritmos como os circadianos e sazonais (SPIEGEL et al., 2004). Também chamada de glândula pineal, a epífise foi descrita pela primeira vez em um estudo feito por Aaron Lerner et al., em 1958. O propósito do estudo era descobrir uma característica presente na glândula pineal capaz de clarear a pele de girinos. O fator clareador foi isolado, fizeram o seu mapeamento e por fim compararam com a substância isolada da glândula pineal dos bovinos. Eles observaram que se tratava de uma indolamina, a N-acetil-5-metoxitriptamina, ao qual a nomearam de melatonina (*mel* pela melanina, e tonina, por ser derivada da serotonina) (TUFIK, 2008).

Controlado pelo NSQ do hipotálamo, o ritmo circadiano de sua liberação, é feito por meio de uma via indireta seguida de uma sinapse noradrenérgica do gânglio cervical localizado acima da glândula pineal (ZEE; MANTHENA, 2007). A noradrenalina, atua sobre receptores Beta 1 adrenérgicos, aumentando os níveis intracelulares de AMPc nos pinealócitos ao longo da noite (AXELROD, 1974). Essa alta quantidade de AMPc leva por fim a expressão de N-acetiltransferase, a enzima do estágio final da síntese de melatonina, que exhibe um ritmo circadiano (ZEE; MANTHENA, 2007).

Figura 7: Esquemática da produção circadiana do hormônio melatonina através da glândula pineal, sofrendo influência da luz e controlada pelo núcleo supraquiasmático.



Fonte: (MARCOS, 2012)

Em mamíferos, às células específicas da glândula pineal (pinealócitos pós-natais) têm caráter exclusivamente endócrino, sendo responsáveis pela produção de melatonina distribuída tanto na circulação, quanto no líquido cefalorraquidiano (TUFIK, 2008). Ela possui alta solubilidade em lipídios, o que facilita seu acesso através das membranas celulares, podendo ultrapassar até mesmo a barreira hematoencefálica (CLAUSTRAT; BRUN; CHAZOT, 2005).

A MEL não é estocada e sua distribuição ocorre em concentrações baixas tornando-a um hormônio extremamente difícil de detectar (TUFIK, 2008; ZEE; MANTHENA, 2007). Evidências demonstram que a síntese de MEL e seus níveis plasmáticos diminuem junto ao envelhecimento (ARENDDT; SKENE, 2005). As concentrações máximas de melatonina são até 5 vezes maiores em adultos do que em idosos. E contrário a senescência, o estresse assim como exercício físico elevam os níveis de síntese da MEL (MOTA, 2010).

Após liberada, seus níveis plasmáticos seguem um padrão programado, influenciado pela luminosidade ambiental, começam a se elevar próximo de duas horas antes do horário de dormir e permanecem altos durante as horas de escuridão, participando dessa maneira da tendência do indivíduo a iniciar o sono (FERNANDES, 2006).

Já no período de luz, com o NSQ ativo, o que observamos é uma inibição gabaérgica sobre o núcleo paraventricular, assim a glândula pineal não é estimulada noradrenérgicamente (KLEITMAN, 1963). Durante a fase escura, se expostos à luz, a produção de MEL é inibida de forma aguda. Até mesmo luz de baixa intensidade, como as do interior de residências, são capazes de provocar a inibição da produção de melatonina (ZEITZER et al., 2000). E em casos de repetidas exposições à luz, o que vemos é um atraso de sua liberação, conhecido como atraso de fase (CLAUSTRAT; BRUN; CHAZOT, 2005).

A produção, portanto, é exclusivamente noturna, ou seja, ocorre somente durante a noite, e o tempo em que se concentra fora da glândula depende da duração do período escuro da alternância dia-noite. A partir da correlação entre produção e secreção de melatonina, podemos concluir que a glândula pineal tem o papel de sinalizar internamente o organismo acerca da presença ou não de melatonina na corrente sanguínea e nos líquidos corpóreos, e conseqüentemente indicar se é dia ou noite no meio externo (TUFIK, 2008). Assim, com níveis basais adequados de melatonina e conseqüente funcionamento dentro da homeostase, todos os órgãos do corpo são capazes de receber informações acerca da hora do dia e do ano, implicando por fim no controle da ritmicidade circadiana e na sazonalidade (ÇALIYURT, 2017).

De todas as funções da melatonina, a melhor demonstrada é a cronobiológica. A MEL trabalha como um “tradutor neuroendócrino” do ciclo dia-noite. Normalmente, tanto a produção como a secreção da MEL apresentam maiores picos no inverno (noites longas) que no verão (noites curtas), esse fator atua como um sinal temporal para organizar funções que dependem da duração do dia (ARENDDT; SKENE, 2005). Assim, a mais importante substância sincronizadora

endógena, exerce controle sob os padrões de secreção de inúmeras substâncias, como por exemplo, o cortisol (PANDI-PERUMAL et al., 2007).

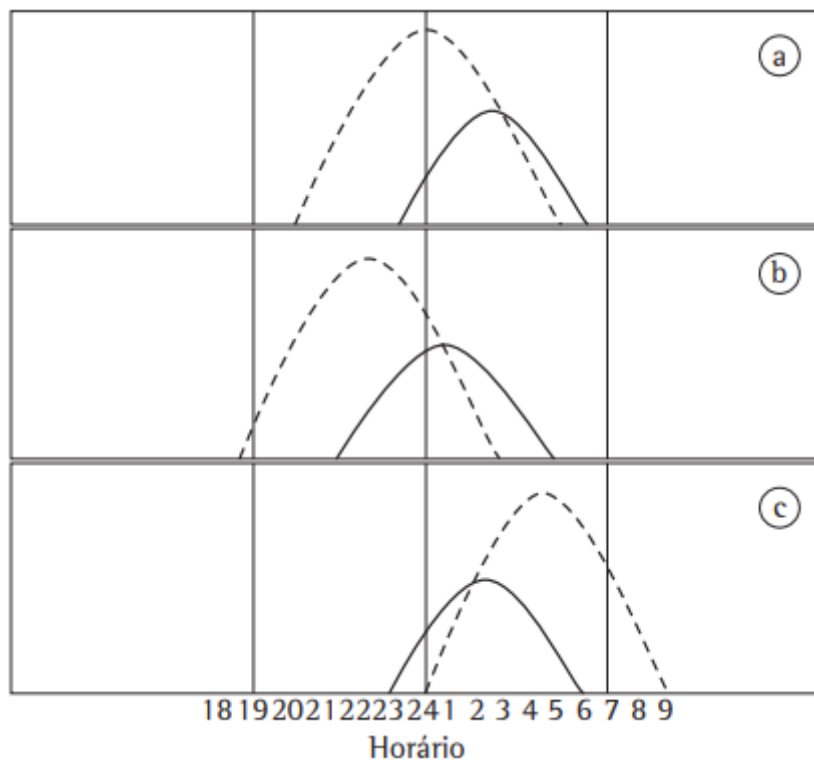
Desprendendo-se de especulações, a melatonina não é de fato o hormônio do sono, pois tanto animais de hábitos diurnos, quanto de hábitos noturnos mantém o padrão de secreção igual. Ela seria contrariamente ao que muitos diziam o “hormônio da escuridão”, fornecendo informações de que é noite. Arendt e Skene foram os primeiros a caracterizá-la como um necrobiótico, ou seja, uma substância sincronizadora dos ritmos biológicos intrínsecos (ARENDDT; SKENE, 2005).

Se administrada em horários fora da normalidade (quando não está presente endogenamente), observamos uma prevalência maior de sonolência, fadiga e redução da temperatura corpórea. (GORFINE et al., 2006). Semelhante a isso, caso haja inibição da MEL pela luz, percebemos que o indivíduo fica com menos sono e apresenta altas temperaturas corporais (SOUZA NETO; CASTRO, 2008). Isso mostra a relação direta entre cessar a liberação da melatonina por intermédio da luz e a melhoria na capacidade de permanecer em estado de alerta na escuridão (CAJOCHEN et al., 2000).

Mendelson et al. em 1980, propôs que a melatonina tem a capacidade de induzir o comportamento noturno adequado para cada espécie, sendo elas de hábitos noturnos ou diurnos. Administrá-la em ratos, que são animais noturnos, induziu seu despertar, e no homem e em galinhas, animais de hábitos diurnos, promoveu sonolência (MENDELSON et al., 1980).

A MEL, portanto trabalha como um zeitgeber importante (ÇALIYURT, 2017). Em humanos e outras espécies, facilita o sono. A melatonina exerce esse efeito soporífero caso, de dia, seu nível na circulação for mínimo e se sua administração de manhã adiar o início da sonolência noturna, por promover um atraso de fase no ritmo circadiano, como observado na figura abaixo (PANDI-PERUMAL et al, 2006).

Figura 8 - Diagramas mostrando a secreção de MEL (tracejado) e o período de sono (linha cheia) em indivíduos normais (a), indivíduos com a fase de sono avançada (b) e indivíduos com a fase atrasada (c). Em indivíduos normais a secreção de MEL tem início ao anoitecer e atinge o pico máximo em torno de meia-noite, quando a pessoa deita e adormece sem dificuldade; ao levantar, o efeito do hormônio já se encerrou e a pessoa acorda sem sono. Nos indivíduos com a fase de sono avançada, o pico de MEL é atingido às 22 horas, levando a um quadro de muita sonolência, sendo fim de sua ação às 4 h, e conseqüentemente um acordar precoce. Por fim na fase atrasada, se o indivíduo deitar às 23 horas, apresentará dificuldade para iniciar o sono, uma vez que a melatonina ainda não começou a se elevar; ao levantar de manhã, a melatonina estará próxima ao seu pico e a sonolência será alta, resultando em sintomas que levam a confusão com os transtornos respiratórios do sono.



Fonte : (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008).

Assim, durante o dia podemos induzir o sono em humanos saudáveis por meio da administração de MEL (SOUZA NETO; CASTRO, 2008). A promoção de uma melhor qualidade de sono em pessoas que apresentam distúrbios como a insônia também pode ser observada (ZHDANOVA, 2005). A hipótese mais aceita para isso, é que a MEL induz a sonolência por meio da vasodilatação periférica

quando atua sobre receptores presentes em vasos sanguíneos da pele. O calor é dissipado e como consequência a temperatura corporal diminui, posteriormente desencadeia uma atividade nos centros do sono presentes no hipotálamo, e assim observamos o aumento da propensão ao estado de sono (VAN SOMEREN, 2000).

Os efeitos biológicos da MEL são produzidos através dos receptores que às reconhecem (MOORE; EICHLER, 1972). Diversas estruturas, como os núcleos cerebrais, expressam receptores que são capazes de se ligar a ela (ZEE; MANTHENA, 2007). A partir de diversos estudos conseguiram descrever a presença de dois receptores nos neurônios do núcleo supraquiasmático, o MT1 e o MT2, que apresentam papéis funcionais característicos nessa região (REPERT; WEAVER; GODSON, 1996). Já se encontra disponível um medicamento agonista desses receptores aprovado nos EUA para tratar pacientes com insônia, o que demonstra a relação deles com o sono (ROTH; STUBBS; WALSH, 2005).

E em relação à funcionalidade, podemos observar além do controle da regulação fisiológica do sono, o controle também do sistema neuroendócrino, do sistema anti-apoptótico e principalmente a gestão dos ritmos circadianos de inúmeros processos fisiológicos por meio das transmissões de informações fotoperiódicas (ÇALIYURT, 2017).

Estudos demonstram que a melatonina age como um removedor de antioxidantes e radicais livres, atuando de maneira eficaz na diminuição dos efeitos promovidos pelo estresse oxidativo, também protegendo o organismo contra os danos que ele causa (BRAAM et al., 2018).

É visto também, interações do hormônio com diferentes células quinases (SCHUSTER et al., 2005), atuando de maneira direta no aumento da atividade de células NK (natural killer), estimulando também a produção de IL-2 e IL-6, e protegendo precursores hematopoiéticos do efeito tóxico da radioterapia e quimioterapia (MAESTRONI, 2001).

4.2.3.2 Outros hormônios que regulam o ciclo circadiano do sono e vigília

Algum tempo depois de iniciarmos nosso sono noturno há um aumento na produção do hormônio do crescimento ou GH (GONÇALVES, 2013). A secreção deste é regulada por dois outros hormônios: o GHRH (hormônio liberador de GH) e a somatostatina (hormônio inibidor de liberação de somatotropina). Ambos são influenciados por vias neurais, metabólicas e hormonais, resultando em uma discreta secreção pulsátil de GH, relacionadas a atividades físicas, refeições, e também ao padrão noturno de sono (JANSEN et al., 2007). O seu pico de secreção é observado durante o período de sono NREM (de ondas lentas), o que ocorre de forma semelhante com a testosterona (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). A importância dessa secreção noturna tem sido elucidada quando associamos aos transtornos que levam à fragmentação do sono em crianças (como asma brônquica e distúrbios respiratórios do sono) tendo em vista a possibilidade dessas enfermidades levarem a repercussões negativas no crescimento pâncreo-estatural (RCPE) das mesmas (FERNANDES, 2006).

O hormônio antidiurético ou ADH também possui um pico de secreção noturna, com níveis elevados em torno de meia noite, permanecendo até a manhã, fato esse que pode ser relacionado a necessidade de redução na produção de urina enquanto dormimos, evitando assim o despertar. Existem ainda alguns peptídeos do trato gastrointestinal que são indutores de sono NREM, como é o caso da colecistocinina e bombesina, sendo uma das explicações para a sonolência pós prandial (FERNANDES, 2006; JANSEN et al., 2007).

Dessa forma, as diversas fases do sono vão se sucedendo até que antes de acordarmos nossa temperatura corporal atinge seus valores mais baixos, e outro hormônio se eleva: o Cortisol (GONÇALVES, 2013). Este é um hormônio glicocorticóide sintetizado no córtex das glândulas supra-renais. A síntese ocorre a partir do colesterol, e envolve uma série de reações a nível mitocondrial e do retículo endoplasmático, e após sintetizado difunde-se para a corrente sanguínea (LEVY; KOEPPEN; STANTON, 2005). O cortisol é indispensável à vida, sendo que sua ação

geral é catabólica, promovendo a degradação proteica, a lipólise, a gliconeogênese, o apetite, entre outros (SARAIVA et al., 2005).

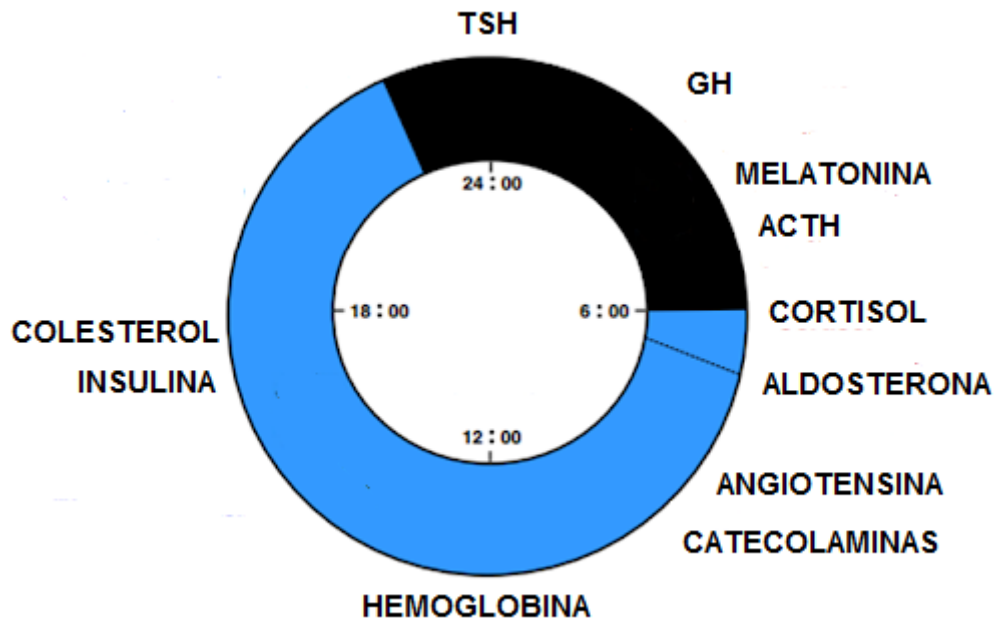
Alterações no sono podem modificar o ritmo circadiano do cortisol, sendo que em sua normalidade o seu pico de secreção ocorre por volta do acordar, e no início da noite apresenta seus níveis mais baixos. A regulação deste ritmo depende tanto de estímulos internos, como do SNC, quanto de estímulos ambientais, como a luz (SARAIVA et al., 2005). Um dos exemplos clássicos de alteração do ritmo circadiano do cortisol é o jet lag causado por viagens longas de avião. Indivíduos nessas situações demonstraram um aumento dos níveis de cortisol e uma desregulação do padrão de sua secreção (CHO et al., 2000).

É visto que, em indivíduos que trabalham à noite esses ritmos também estão desregulados. Porém os níveis de cortisol durante o dia (período em que estão dormindo) eram superiores aos níveis de cortisol no período de sono noturno da maioria dos indivíduos, representando assim uma certa resistência à inversão do ritmo circadiano (WEIBEL; BRANDENBERGER, 1998).

Além dele, no início da manhã observamos um aumento na secreção de hormônio tireoidiano e insulina, os quais exercem papéis facilitadores do estado de vigília, através de um aumento na taxa metabólica auxiliando nas atividades do dia, e pelo aumento da glicemia bem como da utilização de glicose pelas células do corpo (CULEBRAS, 1996).

A corticotrofina ou ACTH também possui uma concentração plasmática que varia de acordo com o ritmo circadiano, com picos de secreção pouco antes do despertar, apresentando baixa secreção entre 23h e 24h e elevação nas primeiras horas o dia, no período de 4h e 6h da manhã. Sua liberação é estimulada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e pela vasopressina (AVP), ocorrendo de forma pulsátil, tendo um controle inibitório via feedback negativo do cortisol (JANSEN et al., 2007).

Figura 9- Influência do ciclo circadiano na secreção hormonal.



Fonte: Adaptado de (LIN; KAWASHIMA, 2012)

4.2.4 Aspectos Genéticos

A ritmicidade circadiana do sono-vigília é também regulada por estímulos exógenos, os quais posteriormente se traduzem na expressão de genes e suas respectivas proteínas, com a função de regular alguns processos fisiológicos, além de atuar diretamente no ciclo celular e em mecanismos que interfiram neste (RANA; MAHMOOD, 2010).

Sabe-se que cada indivíduo tende a apresentar uma preferência em realizar suas atividades diárias em determinados períodos, seja esta pela manhã, tarde ou noite. Esta preferência é denominada como cronótipo, sendo esta uma condição considerada normal de sincronização circadiana (WITTMANN et al., 2006) A parte da população denominada de matutinos corresponde àquela que tem preferência em levantar cedo e realizar suas atividades no período da manhã. Os vespertinos preferem acordar tarde e realizar seus compromissos diários durante à tarde ou à

noite. No entanto, a maioria da população é considerada intermediária, ou seja, se adequa em horários entre os dois extremos (PEREIRA; TUFIK; PEDRAZOLI, 2009).

Um indivíduo que se denomina vespertino tem seu desempenho prejudicado caso acorde muito cedo para realizar suas atividades cotidianas, como ir ao trabalho e sua habituação a este evento temporal não será totalmente satisfatório (WITTMANN et al., 2006). Estudos demonstram que essa preferência matutina e vespertina, ou os cronótipos, são resultantes da temporização circadiana. Essas características são herdadas geneticamente e sofrem uma adaptação às condições do ambiente ao qual o indivíduo faz parte (PEREIRA et al., 2005).

A influência genética nos ritmos circadianos teve suas primeiras evidências publicadas na década de 70, em estudos de Konopka e Benzer (KONOPKA; BENZER, 1971). Estes analisaram moscas do gênero *Drosophila* e observaram três linhagens mutantes diferentes para o fenótipo de locomoção: mutantes arrítmicos, com período circadiano curto (19h) e com período longo (28h), indicando assim que mutações no DNA poderiam gerar anormalidades na marcação de tempo pelo relógio biológico (PEREIRA; TUFIK; PEDRAZZOLI, 2009).

O próximo estudo de que se tem conhecimento foi o de Ralph e Menaker, no qual eles evidenciaram a regulação genética do ritmo circadiano do ciclo sono-vigília em mamíferos. Os pesquisadores comprovaram que, exatamente como nas moscas drosófilas, mas no organismo do mamífero, mutações em um único gene poderiam alterar a regulação da ritmicidade circadiana (RALPH; MENAKER, 1988).

Vitaterna et al. foram os responsáveis por identificar de fato o primeiro gene desse sistema de temporização nos mamíferos, responsável por regular o padrão de atividade e repouso (VITATERNA et al., 1994). Este gene foi denominado de CLOCK (do inglês, Circadian Locomotor Output Cycle Kaput), caracterizado como um componente essencial da maquinaria do relógio circadiano, sendo uma grande descoberta para a compreensão das bases moleculares da função circadiana celular (BRAY; YOUNG, 2009).

Após a caracterização do gene CLOCK outros genes foram descobertos: PER (period), CLK (clock), CYK (cycle) e TIM (timeless), comprovando a complexidade deste sistema na regulação dos ritmos circadianos, como o ciclo sono-vigília. Sabe-se hoje que os relógios de mamíferos e de *Drosophila* compartilham dos mesmos mecanismos e da maioria das moléculas, no entanto existe uma diferença importante que é o uso de CRY (cryptochrome), em vez de TIM, junto ao gene PER. (SEHGAL, 2017; PEREIRA; TUFIK; PEDRAZZOLI, 2009; JANSEN, 2007)

Todos estes que foram descritos possuem características comuns entre si, o que os denominam como genes relógio. Além de a maioria possuir um perfil robusto de oscilação no NSQ com duração de 24 horas, também foi visto que mutações em qualquer um destes genes podem refletir em uma regulação circadiana conturbada acarretando em fenótipos de períodos endógenos mais curtos ou mais longos e até mesmo a perda da ritmicidade e um prejuízo na sincronização pela luz (PEREIRA; TUFIK; PEDRAZZOLI, 2009).

Os componentes deste mecanismo podem ser agrupados em duas famílias de genes: PER (period) e CRY (cryptochrome). A expressão de três genes do Period (Per1, Per2 e Per3) e dois genes do Cryptochrome (Cry1 e Cry2) é ativada por um heterodímero entre as proteínas CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) e BMAL1 (Brain-Muscle Arnt-Like protein 1), que são fatores transcricionais, sendo que a indução dessa expressão ocorre através da ligação a seus promotores em E-box (UEDA et al., 2005)

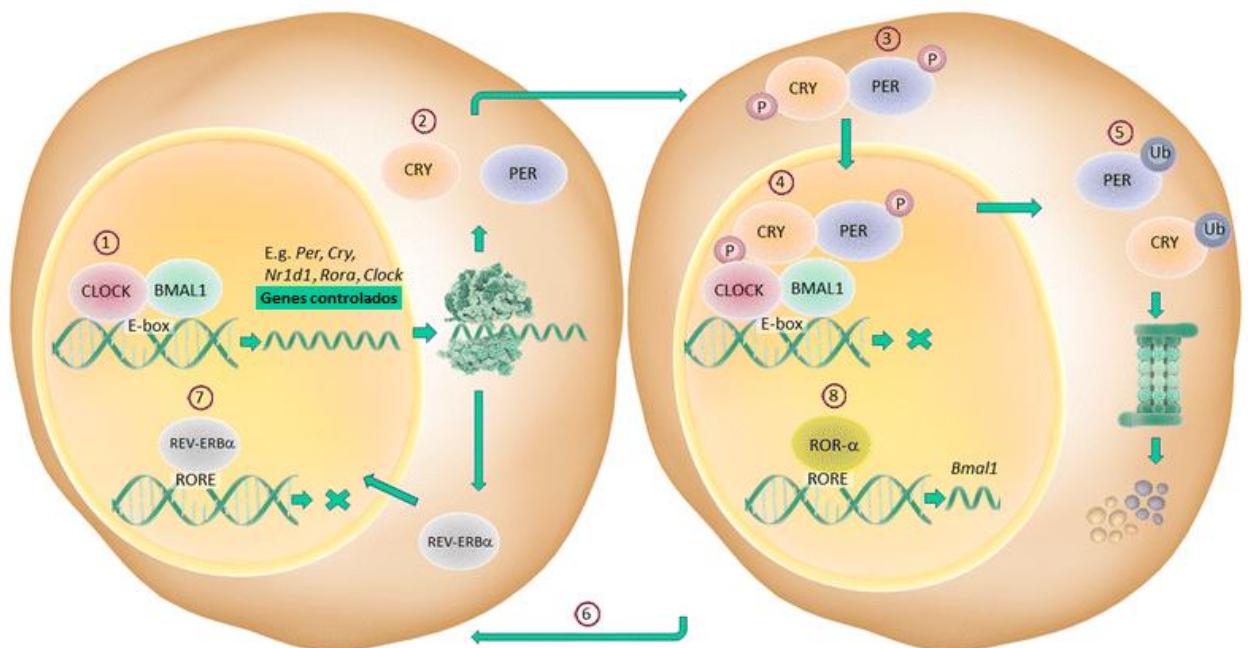
As proteínas PER e CRY por sua vez são sintetizadas no citoplasma e se associam formando dímeros momentos antes de retornar ao núcleo. No núcleo, os CRYs reprimem a atividade dos fatores transcricionais e, dessa maneira, eles geram um feedback negativo de sua própria expressão (SATO et al., 2006).

Os heterodímeros são responsáveis também pela indução da transcrição de Rev-Erba e ROR α (retinoic acid related orphan nuclear receptors) (RANA; MAHMOOD, 2010), onde o Rev-Erba age como um regulador negativo de Clock e Bmal1 (PREITNER et al., 2002), e o gene ROR α funciona como um ativador da transcrição do gene Bmal1 no NSQ, funcionando como um regulador positivo (SATO

et al., 2004). Além desses, duas enzimas também estão envolvidas nesse mecanismo: CKI ϵ e CK δ , e o seu papel é regular, por meio da fosforilação, a atividade de PER (LOWREY et al., 2000).

Para finalizar é importante saber que alguns polimorfismos são responsáveis pela determinação de cronotipos individuais. Alguns estudos mostram, por exemplo, a existência de uma associação entre o alelo C do polimorfismo T3111 do gene Clock, levando a uma característica vespertina (ARENDRT, 2005). Já outros como os realizados por Archer et al. e Pereira et al. identificaram que um polimorfismo de repetição (VNTR - Variable Number of Tandem Repeat) no gene Per3 está relacionado a preferência diurna (ARCHER et al., 2003; PEREIRA et al., 2005). Ambos viram que a frequência do alelo curto (quatro repetições) é maior em grupos de vespertinos do que em grupos de matutinos (LOWREY et al., 2000).

Figura 10 - Esquema representando a célula do núcleo supraquiasmático de um mamífero, mostrando a sequência de eventos do relógio circadiano molecular sob condições normais de arrastamento durante um período de 24 h. (1) As proteínas CLOCK e BMAL1 formam um heterodímero que ativa a transcrição de genes que codificam outros componentes do núcleo do loop: Criptocromo (Cry1 e Cry2), Período (Per1 e Per2), REV-ERB- α ou Ror- α . CLOCK e BMAL1 também regulam a transcrição dos genes controlados por relógio. (2) Os mRNAs Cry e Per são traduzidos nas proteínas CRY e PER com níveis que aumentam durante a noite, formando um heterodímero. (3) CK1 δ e CK1 ϵ fosforilam as proteínas CRY e PER, permitindo a sua translocação para o núcleo. (4) No núcleo, o heterodímero CRY / PER reprime a atividade de BMAL1 / CLOCK, inibindo assim sua própria transcrição. (5) As proteínas CRY e PER são ubiquinadas, levando à sua degradação via proteossomo 26S (6) Os níveis de CRY e PER diminuem e, com isso, sua repressão sobre o BMAL1 / CLOCK, permitindo que um novo ciclo seja iniciado novamente e a conclusão do loop de feedback de 24 horas. O BMAL1 / CLOCK também regula a expressão dos receptores nucleares REV-ERB- α ((7) REV-ERB- α proteína) e Ror- α ((8) ROR- α proteína) que, por sua vez, reprimem ou ativam a transcrição de Bmal1.



Feedback Loop dura 24 horas quando arrastado para um ciclo externo de 24 horas

Fonte: Adaptado de (COMAS, 2017).

4.3 Interferências no ciclo circadiano do sono

Com a industrialização, o mundo passou a ser cronicamente privado de sono, sendo assim, hoje o sono insuficiente pode ser considerado um problema de saúde pública (CHONG et al., 2018). O sono é parte imprescindível em diversos processos do nosso organismo, como na consolidação da memória, termorregulação, conservação e restauração energética e do metabolismo energético cerebral (REIMÃO, 1996; FERRARA; GENNARO, 2001). Normalmente um adulto requer cerca de 7 a 8 horas de sono em um período de 24 horas para que seu estado de vigília seja ótimo (RIBEIRO; SILVA; OLIVEIRA, 2014).

Uma série de estudos mostra que a sincronização com o meio ambiente e a ordem temporal interna é necessária para a expressão fisiológica e comportamental normal do nosso organismo (ALMONDES; ARAÚJO, 2003), dessa forma, possíveis perturbações no sono podem levar a alterações importantes, sejam elas biológicas, mentais ou sociais, influenciando significativamente a qualidade de vida (POYARES; TUFIK, 2002).

Essas perturbações externas do sono induzem a uma perda na sincronização entre o oscilador central e os periféricos levando a algumas doenças características a essa dessincronização, como: insônia, problemas cardiovasculares, gastrointestinais, flutuações no humor (ansiedade, estresse e até mesmo depressão), redução na concentração, distúrbios nos ritmos metabólicos ou endócrinos e algumas formas de câncer (LIMA; VARGAS, 2014; ALMONDES; ARAÚJO, 2003).

Esses distúrbios do ritmo circadiano podem ser classificados como: persistentes (Fase atrasada do sono, fase avançada do sono e o padrão irregular de sono-vigília), periódicos (transtorno do ciclo sono-vigília diferente de 24 horas, mais comuns em indivíduos cegos) ou então como transitórios (síndrome de jet lag e trabalho em turnos) (ZISAPPEL, 2001).

O primeiro problema de dessincronização que podemos citar se refere aos aspectos sociais humanos, que impõe uma temporalidade na qual realizamos a

maioria de nossas atividades no período entre 8h e 18h, principalmente se falarmos em trabalho e estudo. Dessa forma, aqueles que estão sincronizados a esse período possuem um melhor desempenho de suas atividades, enquanto a parte da população que está sincronizada a horários diferentes desenvolvem um estado de Jet lag social, estando sempre dessincronizados (PEREIRA; TUFIK; PEDRAZZOLI, 2009).

A insônia, por sua vez, é um dos distúrbios do sono que mais afeta a população, sendo definida por um período de sono inadequado ou de baixa qualidade, onde o indivíduo encontra dificuldades em iniciar e manter o sono, podendo despertar muito cedo. Acreditava-se que a insônia fosse apenas um sintoma, porém hoje já sabemos que ela também pode ser uma desordem por si só. Podemos ainda classificá-la em aguda ou crônica, onde a aguda é aquela proveniente de uma situação atípica, como o jet lag. Já a crônica, persiste por maior tempo e pode ser resultado de causas clínicas, físicas, psíquicas, de outros distúrbios do sono ou do uso de medicamentos (JANSEN et al., 2007).

Já no chamado CRSD (transtorno do sono relacionado ao ritmo circadiano), encontramos duas categorias de transtornos: primários e secundários. Dentre os transtornos primários observamos duas síndromes de fase muito bem conhecidas: a síndrome da fase atrasada do sono e a da fase avançada do sono (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008).

Indivíduos com a fase atrasada tem dificuldade para iniciar o sono e dessa maneira acabam despertando mais tarde que o convencional, atrasando em pelo menos duas horas o período que deveriam realizar suas atividades. O sono não é afetado, somente o horário do indivíduo fica desregulado. Quando esse atraso se torna algo crônico e persistente, a vida social e até mesmo a saúde do paciente pode sofrer sérias consequências (DUFFY; CZEISLER, 2002).

Apesar de afetar uma média de 7 a 16% da população, essa síndrome geralmente é mais comum entre adolescentes e jovens adultos, em torno de 20 anos, e em boa porcentagem dos casos existe um histórico familiar presente (DUFFY; CZEISLER, 2002). São inúmeros os motivos para que os jovens

apresentem esse atraso, atrativos na rua ou no ambiente doméstico como TV e internet levam os jovens a adiarem seu horário de dormir, enquanto que os horários escolares exigem um despertar precoce. Assim está criado o “padrão sanfona” do ciclo vigília/sono: a armadilha temporal que comprime o sono, em que observa-se um sono insuficiente durante a semana e um prolongado nos finais de semana (VALDEZ; RAMIREZ; GARCIA, 1996). Isso leva a uma privação crônica de sono, que afeta o humor, a concentração e até mesmo a memória e aprendizado (DAHL; LEWIN, 2002).

Alguns fatores genéticos, como polimorfismos no gene *Per3* podem estar associados a esses atrasos, e além deles também podemos citar fatores ambientais e sociais, como a exposição à luz artificial após o entardecer, incluindo estímulos luminosos provenientes de celulares, televisões e video-games. Podemos também citar como um fator as mudanças bruscas de turnos de trabalhos e jet lags causados por mudanças de fusos horários. Nesse transtorno o problema será iniciar o sono, uma vez que a melatonina demora para se elevar. Assim sendo, ao despertar o indivíduo apresentará um estado de sonolência, devido a um pico máximo de secreção desse hormônio (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008).

Já na síndrome de fase avançada, indivíduos apresentam uma característica de dormir e acordar precocemente. Geralmente suas maiores queixas são de sonolência pela tarde e início da noite, além de perderem o sono despertando mais cedo do que o convencional. Assim como na síndrome de fase atrasada, algumas mutações também propiciam essa condição. Um exemplo é a mutação do gene *Per2*, correlacionada à hereditariedade. Sabe-se que nessas pessoas a melatonina apresenta um pico às 22h, causando sono imediato. Porém por volta das 4h essa secreção diminui, levando ao despertar (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008).

Além dessas síndromes, compõem também os transtornos primários: o padrão irregular do ciclo sono-vigília e o transtorno do ciclo sono-vigília diferente de 24 hrs (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008). Nesse primeiro transtorno, observamos uma prevalência maior em pacientes com demência grave (OKAWA et

al., 1991). E no caracterizado por ser diferente de 24 horas, onde observa-se ausência de sincronia entre o ritmo endógeno e o dia externo de 24 horas, encontramos uma quantidade rara de indivíduos, sendo que 40% deles são cegos e não possuem percepção de luz (PORTH, 2004).

Já algumas situações são classificadas como transtornos secundários. Uma das mais conhecidas são as causadas por mudanças rápidas de fusos horários, conhecidos como Jet Lag (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008), o qual é definido como um conjunto de sintomas que são causados por mudanças nos padrões normais de ritmicidade do corpo. Essa síndrome ocorre no momento em que o indivíduo cruza rapidamente muitos fusos horários durante uma viagem, levando assim a um rompimento dos ritmos normais, de forma que ele encontra dificuldade em reajustar-se às mudanças. Seus efeitos vão além do cansaço, incluindo transtornos no sono com dificuldades para iniciar e manter o mesmo, fadiga, perda da concentração e irritabilidade (JANSEN et al., 2007). Geralmente seus sintomas se iniciam nos primeiros dias após a viagem, desaparecendo em uma semana, por conta disso é visto como uma condição temporária e autolimitada de dessincronização (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008). Tem sido um desafio para os pesquisadores encontrarem uma cura ou diminuição desse mal-estar que caracteriza esse estado de dessincronização. Surgiram propostas de reverter essa condição nos últimos anos, como a utilização de luz, ingestão de melatonina e a prática de exercícios físicos, uma vez que este problema não é passageiro para aqueles que viajam frequentemente, como no caso das tripulações de avião (MARQUES; MENNA-BARRETO, 2003).

Ainda nos transtornos secundários, podemos citar o CRSD secundário ao trabalho em horário irregular, que é um dos mais prevalentes nos dias de hoje. Ocorrem quando o indivíduo tenta dormir enquanto o relógio endógeno está promovendo a vigília, e precisa desempenhar suas atividades enquanto o mesmo está promovendo o sono (ZISAPEL, 2001). Sendo assim, queixas de insônia ou sonolência excessiva são suas principais características, possuindo maior prevalência em trabalhadores noturnos ou que começam sua jornada de trabalho muito cedo (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008). Inúmeras pesquisas nos

Estados Unidos e na Europa demonstram que esses trabalhadores possuem menos horas de sono (de 5 a 7 horas por semana) do que aqueles que exercem seu trabalho durante o dia (ÅKERSTEDT; TORSVALL; GILLBERG, 1982).

Além disso, estudos recentes mostram que esse transtorno está presente como um dos fatores cruciais para o desenvolvimento de algumas doenças, como hipertensão, câncer de colo e mama os quais ainda serão abordados com mais detalhes neste trabalho (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008).

Existem ainda alguns CRSDs, secundários à algumas doenças e ao uso de drogas ou medicamentos, que levam à uma má qualidade de sono e vida, assim como os anteriores (MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008).

Vale ressaltar, que na senescência, o ciclo de sono-vigília é caracterizado por distintos padrões daqueles observados nos adultos. Modificações são observadas no sistema de temporização e também na interação do indivíduo com as pistas temporais (PANDI-PERUMAL et al., 2002). O horário de sono nessa condição se inicia mais cedo e esse avanço também ocorre em outros ciclos do organismo como de temperatura e hormonal (MENNA-BARRETO; WEY, 2007).

A falta de sono também pode ser relacionada ao desenvolvimento de outras síndromes como as metabólicas (MAURY; HONG; BASS, 2014). Naylor et al. demonstraram que camundongos homozigotos para uma mutação no gene Clock apresentaram um aumento de duas horas no tempo de despertar e concomitantemente uma redução do sono REM seguida de privação de sono. Foi visto o desenvolvimento de uma série de alterações no metabolismo energético desses animais, como hiperfagia, obesidade, hiperlipidemia, esteatose hepática e hiperglicemia com risco aumentado de Diabetes Mellitus tipo 2 (NAYLOR et al., 2000). Nos trabalhadores noturnos, por exemplo, já foi visto que essas privações de sono, além de alterações nos horários de refeições, estão fortemente ligadas à obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares, sustentando os resultados encontrados no estudo com camundongos (KARLSSON; KNUTSSON; LINDAHL, 2001).

4.4 Melatonina e câncer

Como foi visto, maus hábitos e até mesmo algumas enfermidades podem trazer consequências para o ciclo natural de sono-vigília levando a problemas de saúde. Uma das relações feitas, que está presente em diversos estudos e será discutida neste trabalho, ocorre entre o hormônio melatonina, já anteriormente abordado, e sua influência no aumento do risco de câncer, principalmente em trabalhadores noturnos.

Já sabemos que, desde os primórdios, os seres evoluíram sob um ciclo de claro e escuro, de modo que se tornaram dependentes de um nicho não só espacial mas também temporal que fosse favorável para sobreviverem e se reproduzirem. O que não poderia ser previsto é o fato de que a luz elétrica modificaria esse nicho temporal, de forma a permitir que os seres humanos pudessem realizar diversas atividades durante a noite. Assim como toda mudança, essa trouxe diversos benefícios, porém já começamos a observar os malefícios dessa iluminação artificial noturna (GASTON et al., 2017).

Os primeiros hábitos noturnos de que se tem conhecimento começam com a descoberta do fogo, que significou muito na vida dos povos nômades, e a partir disso começaram a surgir os primeiros trabalhadores noturnos, entre eles pastores e sentinelas das tribos. Com o passar dos anos esse hábito de trabalho noturno foi se estendendo a outras categorias de trabalhadores, devido a necessidade de comunicação, navegação e transporte terrestre. Porém a consolidação desse hábito só veio a acontecer em meados do século XX. Hoje já podemos abastecer nossos veículos, ir a caixas eletrônicas ou supermercados que funcionam durante 24 horas. (JANSEN, 2007)

Uma das grandes desvantagens desse estilo de vida da sociedade é que estamos reduzindo cada vez mais nosso tempo de sono, ignorando por completo os seus efeitos restauradores, importantes para nossa saúde e bem estar. Portanto, enquanto esse ritmo acelerado pode ser ótimo para os negócios, ele também piora a qualidade de vida, elevando os riscos de acidentes, distúrbios psíquicos e até mesmo reduzindo a expectativa de vida desses trabalhadores (JANSEN, 2007).

Os trabalhadores de turnos, que geralmente dormem durante o dia, possuem cerca de 2 a 3 horas a menos de sono, quando comparado com um indivíduo que possui sono regular durante a noite. Nosso organismo precisa de mais ou menos 10 dias para se ajustar a esse tipo de trabalho, porém, como os trabalhadores alternam essa rotina com dias de folga, o ritmo circadiano tende a se tornar instável (JANSEN, 2007).

Sabe-se hoje que esse estilo de vida pode estar associado ao aparecimento de diversas doenças, e entre elas podemos destacar o câncer. A desregulação do ciclo circadiano do sono ocorre quando existe uma discrepância entre fatores externos e o relógio interno do indivíduo. Já vimos que muitos fatores podem ser responsáveis por essa desregulação, mas é a profissão que possui um grande papel, devido a grande quantidade de horas que ocupa no nosso dia a dia (MARCOS, 2012).

Há muito já se sabe que o câncer é uma doença celular, definida pelo crescimento descontrolado de células que possuem sua genética alterada, as quais são capazes de invadir outros órgãos e destruí-los. Esta doença ainda é uma das mais temidas na população, devido às fortes dores que causa e principalmente pela alta taxa de mortalidade, resultante de uma carência de tratamentos realmente eficazes e de uma demora na detecção (POLLOCK et al., 2006). Os fatores genéticos são grandes responsáveis pelo surgimento do processo neoplásico, porém é o próprio meio ambiente e os hábitos de vida que podem determinar a aparição desta doença (POLLOCK et al., 2006). Em decorrência do papel fundamental que os ritmos circadianos exercem, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), órgão que faz parte da Organização Mundial Da Saúde (OMS), já realizou uma classificação para os trabalhos em turnos no grupo 2A de prováveis carcinógenos para humanos (TOUITOU; REINBERG; TOUITOU, 2017).

A sincronização de funções fisiológicas circadianas e circanuais são extremamente dependentes de informações exatas de tempo. Uma vez que os hormônios interferem nas respostas de cada organismo a essas mudanças ambientais, podemos concluir que o sistema endócrino é um dos primeiros a ser

afetado, além de ser importante na redução de impactos negativos à saúde (OUYANG; DAVIES; DOMINONI, 2018). Diversos estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de encontrar a relação entre esse estilo de vida e o câncer, e o hormônio melatonina é apontado como o grande responsável por essa conexão (MARCOS, 2012).

Como já foi visto, esse hormônio produzido pela glândula pineal é um importante sinalizador biológico para o NSQ, alinhando o ciclo circadiano à luz do ambiente de acordo com as 24h do dia (HARDELAND, 2011). Por ter sua produção iniciada no anoitecer (período de escuridão), a exposição à luz artificial durante a noite ocasiona na sua supressão, podendo levar a um deslocamento de fase caso esse evento seja consecutivo (LUCAS et al., 2014). Dessa forma, indivíduos cuja profissão exige um trabalho noturno são considerados o grupo mais vulnerável a sofrer alterações no padrão normal de liberação da melatonina. (MARCOS, 2012).

E qual é a relação desse hormônio indutor do sono com o câncer? Diversos estudos realizados nos últimos anos, dedicados a explorar propriedades desse hormônio que são protetoras do câncer, mostram que a melatonina possui um forte poder antioxidante, antimitótico e antiangiogênico, de forma que atua em receptores de membrana que estão ligados ao crescimento e a proliferação celular (VISWANATHAN; SCHERNHAMMER, 2009).

Essa teoria se apoia em diversos estudos in vitro que provam que doses fisiológicas e farmacológicas da melatonina levam a redução do crescimento de células malignas na mama e em outros locais. Da mesma forma, experimentos com roedores pinealectomizados mostraram uma estimulação no crescimento tumoral, enquanto que aqueles que receberam melatonina exógena desenvolveram atividades oncostáticas em cânceres quimicamente induzidos (SCHERNHAMMER; SCHULMEISTER, 2007).

Tais propriedades oncostáticas desse hormônio se dão a partir de diversos fatores imunomoduladores, entre eles suas propriedades antioxidantes e antimitóticas, como também uma modulação no comprimento do ciclo celular através da via p53-p21 (SCHERNHAMMER; SCHULMEISTER, 2007).

Supõe-se que sua atividade antimitótica está relacionada com seu efeito sobre a proliferação dependente de hormônios, pela interação com receptores nucleares. Além disso, a melatonina pode elevar a expressão do gene p53, o qual é um supressor de tumor, pois células com sua ausência tendem a ser geneticamente instáveis. Alguns relatos ainda demonstram que esse hormônio possui um efeito inibidor no crescimento de células de endométrio (KANISHI et al, 2000), carcinoma de ovário (PETRANKA et al, 1999) carcinoma pulmonar de Lewis (MOCCHIGIANI et al, 1999) entre outros. E por último, hoje já utiliza-se a melatonina, de forma isolada ou juntamente com outras terapias, para o tratamento de diversos cânceres humanos (VIJAYALAXMI et al, 2002).

Tal teoria também recebeu contribuição de Stevens e Davis, que sugeriram que a deficiência de melatonina, decorrente da exposição à luz, levava ao aumento de hormônios reprodutivos, como é o caso do estrogênio, conduzindo assim a tumores sensíveis a hormônios, principalmente na mama (STEVENS; DAVIS, 1996).

Além da melatonina individualmente, não podemos deixar de citar que a luz tem grande influência na expressão dos ciclos e retroalimentação dos genes relógio, um dos responsáveis por coordenar os ritmos circadianos (REPPERT, 2000). Portanto, a ruptura na função do gene relógio também está associada a um aumento no risco de câncer, o qual foi visto em estudos recentes com animais. Ou seja, perturbações nos ciclos circadianos são por si só prejudiciais a nossa fisiologia (ARENDRT, 2005).

São diversos os estudos que já foram e ainda são desenvolvidos sobre o tema, fazendo com que essa relação ganhe cada vez mais espaço e aceitação na comunidade científica, onde já se sabe que a incidência de câncer de mama é comprovadamente maior em mulheres que trabalham em turnos. Um dos estudos mais conhecidos é o chamado Nurses "Health Study", que demonstrou a associação entre o trabalho em turnos e o risco de câncer de mama. Durante 10 anos de acompanhamento com enfermeiros, foi possível relatar 2441 casos de câncer de mama entre 78562 mulheres, observando-se que tal incidência aumentava de acordo com os anos de trabalho (SCHERNHAMMER; SCHULMEISTER, 2007).

Deming et al, por sua vez, notou a existência de um polimorfismo em receptor de melatonina em boa parte das pacientes com câncer (DEMING et al., 2012).

Não só as mulheres são afetadas, mas já é comprovado que os homens também podem sofrer algum tipo de prejuízo, como é o caso do câncer de próstata, mais frequente em trabalhadores de turnos, como pilotos de avião (MARCOS, 2012).

A IARC realizou em 2007 uma avaliação da relação entre trabalhos de turno e câncer, analisando diversos aspectos como epidemiologia e experimentos com animais. Até essa época apenas 8 estudos haviam sido realizados, sendo três coortes e cinco estudos de caso-controle. Entre os mais populares estão dois estudos prospectivos de coorte, sobre enfermeiras nos EUA, demonstrando um acréscimo significativo no risco de câncer, principalmente após 20-30 anos de trabalho noturno (HANSEN, 2017).

Um fato interessante é que tais efeitos prejudiciais não estão relacionados apenas ao câncer, mas também com distúrbios metabólicos, psiquiátricos e comportamentais (MORTAZAVI, 2018). Apesar de podermos considerar outros fatores como influenciadores do câncer no trabalho noturno (como a perda da variação normal de cortisol durante o dia), a melatonina ainda é considerada a principal responsável. Novas pesquisas devem surgir confirmando cada vez mais essa teoria, e avaliando não só o risco de câncer de mama como de outros tipos, e analisando características individuais de tais pacientes (SCHERNHAMMER; SCHULMEISTER, 2007).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por muitos anos atribuíam-se ao sono apenas aspectos místicos. Através de diversos estudos, experimentais e teóricos, foi possível chegar ao que sabemos hoje: o sono é indispensável para a saúde e bem estar. Os seres humanos necessitam de um padrão de sono adequado para equilibrar as diversas funções e sistemas do seu organismo, permitindo assim que seu período de vigília se restaure adequadamente.

Mesmo sabendo que tal período é de extrema importância, a luz do sol deixou de ser um fator limitante para realizar as atividades a partir da chegada da luz artificial em nossas vidas, fazendo com que a sociedade tenha uma tendência a ignorar a gravidade que a falta de sono acarreta. Reduzir o tempo de sono trouxe aos indivíduos benefícios em relação ao seu rendimento, no entanto a qualidade de vida diminuiu drasticamente e de forma preocupante.

Os prejuízos causados por esse novo estilo de vida vão muito além de uma sonolência ou cansaço físico, uma vez que desregular a ritmicidade interna do sono em decorrência de perturbações externas altera a função fisiológica e comportamental do organismo.

Dentre essas alterações, um tópico de grande relevância envolve a relação entre o hormônio melatonina e uma maior predisposição ao surgimento de tumores. As funções desse hormônio são fundamentais não somente quando falamos do sono mas como também suas características imunomoduladoras, entre elas antimitóticas, antioxidantes e de regulação de fatores genéticos relacionados ao ciclo celular. Portanto, sua ausência causada por um período irregular de sono, ocasiona no aumento da propensão a desenvolver alguns tipos de câncer, principalmente o de mama.

Portanto manter uma rotina de sono adequada garante a manutenção de nossa homeostase, nos prevenindo de diversos problemas de saúde, sejam eles mais simples ou mais graves. Afetar o ritmo circadiano do sono e o controle hormonal, em especial da melatonina, aumenta o risco de acidentes de trabalho,

trânsito, doenças emocionais como a depressão e ansiedade, além dos distúrbios fisiológicos, sendo alguns deles com alto risco de mortalidade como o câncer.

No entanto é importante ressaltar que apesar dos estudos acerca do sono já possuírem um grande embasamento teórico, ainda há muito o que se descobrir sobre as consequências de sua ausência. Sendo necessário então mais pesquisas e dados para complementar as teorias já existentes, como também sustentar o surgimento de novas hipóteses.

6 REFERÊNCIAS

ÅKERSTEDT, Torbjörn; TORSVALL, Lars; GILLBERG, Mats. Sleepiness and Shift Work: Field Studies. **Sleep**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.95-106, set. 1982. Disponível em: <<http://psycnet.apa.org/record/1983-26855-001>>. Acesso em: 22 ago. 2018.

ALBRECHT, Urs; EICHELE, Gregor. The mammalian circadian clock. **Current Opinion In Genetics & Development**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.271-277, jun. 2003. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959437X03000558?via%3Dihub>>. Acesso em: 04 ago. 2018.

ALMONDES, Katie Moraes de; ARAÚJO, John Fontenele de. Padrão do ciclo sono-vigília e sua relação com a ansiedade em estudantes universitários. **Estudos de Psicologia**, [s.i.], v. 1, n. 8, p.37-43, abr. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/epsic/v8n1/17233.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

ARCHER, Simon N. et al. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. **Sleep**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 413-415, 2003. Disponível em: <http://epubs.surrey.ac.uk/2847/5/Archer_Sleep_26_4.pdf> Acesso em: 02 ago. 2018

ARENDDT, Josephine. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. **Journal of Biological Rhythms**, [s.l.], v. 20, n. 4, p. 291-303, 2005. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0748730405277492>> . Acesso em: 12 ago. 2018

ARENDDT, Josephine; SKENE, Debra Jean. Melatonin as a chronobiotic. **Sleep medicine reviews**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 25-39, 2005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079204000474>> Acesso em: 01 nov. 2017

AXELROD, Julius. The pineal gland: a neurochemical transducer. **Science**, [s.l.], v. 184, n. 4144, p. 1341-1348, 1974. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/pdf/1738874.pdf>> Acesso em: 01 nov. 2017

BLUM, Ian D.; BELL, Benjamin; WU, Mark N.. Time for Bed: Genetic Mechanisms Mediating the Circadian Regulation of Sleep. **Trends In Genetics**, [s.l.], v. 34, n. 5, p.379-388, maio 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952518300015>>. Acesso em: 29 mar. 2018.

BORBÉLY, Alexander A. et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. **Journal Of Sleep Research**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.131-143, 14 jan. 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jsr.12371>>. Acesso em: 02 nov. 2017.

BRAAM, W.et al. Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children. **Research in Developmental Disabilities**. Holanda. Feb., 2018. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0891422218300428/1-s2.0-S0891422218300428-main.pdf?_tid=2b27e63e-552b-477e-b5f8-0a01bdf67c9a&acdnat=1536675899_3911b0f76524f188638a0c3128a1e1d4> Acesso em: 12 Jun. 2018

BRAY, M. S.; YOUNG, M. E.. The role of cell-specific circadian clocks in metabolism and disease. **Obesity Reviews**, [s.l.], v. 10, p.6-13, nov. 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1467-789X.2009.00684.x>>. Acesso em: 13 abr. 2018.

BUHR, Ethan D.; YOO, Seung-hee; TAKAHASHI, Joseph S.. Temperature as a Universal Resetting Cue for Mammalian Circadian Oscillators. **Science**, [s.l.], v. 330, n. 6002, p.379-385, 14 out. 2010. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/330/6002/379>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

BUIJS, Ruud M.; KALSBECK, Andries. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 2, n. 7, p. 521, 2001. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/35081582>> Acesso em: 12 mar. 2018

BUTTGEREIT, Frank et al. Clocking in: chronobiology in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**. [s.l], p. 349-356. 24 mar. 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrrheum.2015.31#f1>>. Acesso em: 27 ago. 2018.

CAJOCHEN, C. ET al. Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. **Behav Brain Res**. 2000, 115, pp. 75-83. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10996410>>. Acesso em: 11 jul. 2018

ÇALIYURT, Okan. Role of Chronobiology as a Transdisciplinary Field of Research: Its Applications in Treating Mood Disorders. **Balkan Medical Journal**, Edirne, v. 34, n. 6, p. 514-521, out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785655/pdf/BMJ-34-514.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

CAMPOS, Danilo; KIHARA, Alexandre; PASCHON, Vera. Sonhos lúcidos durante o sono: podemos conduzi-los?. **Nanocell News**. São Paulo, v.1, jun. 2014. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/274139482/download>> Acesso em: 03 set. 2018.

CHONG, SY Christin et al. Disorders of sleep and circadian rhythms. **Handbook of clinical neurology**, v. 148, p. 531-538, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044464076500034X>>. Acesso em: 02 Abr. 2018.

CLAUSTRAT, Bruno; BRUN, Jocelyne; CHAZOT, Guy. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. **Sleep medicine reviews**, [s;l], v. 9, n. 1, p. 11-24, 2005. Disponível: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079204000735>> Acesso em: 02 abr. 2018

COLWELL, Christopher S. Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l], v. 12, n. 10, p. 553, 2011. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrn3086>> Acesso em: 22 ago. 2018

COMAS, M. Et Al. A Circadian Based Inflammatory Response – Implications For Respiratory Disease And Treatment. **Sleep Science And Practice**. Sidney, v19-1-1, set. 2017. Disponível em: <<https://sleep.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s41606-017-0019-2>>. Acesso em: 22 ago. 2018

COSTA, Ana Luisa da; MONIZ, Almeida Matos Godinho Cardoso. **Depressão e Factores Cronobiológicos**. 2007. 194 f. Tese (Doutorado) - Curso de Psicologia Clinica, Universidade do Minho, Braga, 2007. Disponível em: <[https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/7820/1/tese de Ana godinho.pdf](https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/7820/1/tese_de_Ana_godinho.pdf)>. Acesso em: 25 nov. 2017

CULEBRAS, A. **Clinical handbook of sleep disorders**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996. p. 13-5.

DAHL, Ronald E.; LEWIN, Daniel S. Pathways to adolescent health sleep regulation and behavior. **Journal of adolescent health**, [s.l.], v. 31, n. 6, p. 175-184, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054139X02005062>>. Acesso em: 05 set. 2018

DEMING, Sandra L. et al. Melatonin pathway genes and breast cancer risk among Chinese women. **Breast cancer research and treatment**, [s.l.], v. 132, n. 2, p. 693-699, 2012. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-011-1884-5#citeas>>. Acesso em: 19 ago. 2018

DIBNER, Charna; SCHIBLER, Ueli; ALBRECHT, Urs. The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. **Annual Review Of Physiology**, [s.l.], v. 72, n. 1, p.517-549, 17 mar. 2010. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

DUFFY, Jeanne F.; CZEISLER, Charles A. Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. **Neuroscience letters**, [s.l.], v. 318, n. 3, p. 117-120, 2002.

FERNANDES, Regina Maria França. **O sono normal**. Medicina (ribeirao Preto. Online), [s.l.], v. 39, n. 2, p.157-168, 30 jun. 2006. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/372/373>>. Acesso em: 14 jan. 2018.

FERRARA, Michele; GENNARO, Luigi de. How much sleep do we need?. **Sleep Medicine Reviews**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.155-179, abr. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531052>>. Acesso em: 29 nov. 2017.

GASTON, Kevin J. et al. Impacts of artificial light at night on biological timings. **Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics**, [s.l.], v. 48, p. 49-68, 2017. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-ecolsys-110316-022745>>. Acesso em: 25 jan. 2018

GEIB, Lorena Teresinha Consalter et al. Sono e envelhecimento. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 25, n. 3, p.453-465, dez. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-81082003000300007&script=sci_arttext>. Acesso em: 23 fev. 2018.

GONÇALVES, M. Cronobiologia e psiquiatria - sono e qualidade de vida. **Journal Of Psychiatry**; V.18, n.2. 2013. Disponível em: <<http://www.polbr.med.br/ano13/prat0213.php>> Acesso em: 18 jun. 2018

GORFINE, Tali et al. Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain. **Neuroimage**, v. 31, n. 1, p. 410-418, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427787>> Acesso em: 18 jun. 2018

HANSEN, Johnni. Night shift work and risk of breast cancer. **Current environmental health reports**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 325-339, 2017.

HARDELAND, Ruediger et al. Melatonin—A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. **Progress in neurobiology**, [s.l.], v. 93, n. 3, p. 350-384, 2011.

JANSEN, José Manoel et al. **Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica**. 20. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2007. 340 p.

JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KANISHI, Yosuke et al. Differential growth inhibitory effect of melatonin on two endometrial cancer cell lines. **Journal of pineal research**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 227-233, 2000. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-079X.2000.280405.x>> Acesso em: 22 Abr. 2018

KARLSSON, Berndt; KNUTSSON, Anders; LINDAHL, Bernt. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27.485 people. **Occupational and environmental medicine**, [s.l.], v. 58, n. 11, p. 747-752, 2001.

KLEITMAN, N. **Sleep and wakefulness**. Chicago: The University of Chicago Press. 1963.

KO, Caroline H.; TAKAHASHI, Joseph S.. Molecular components of the mammalian circadian clock. **Human Molecular Genetics**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.271-277, 15 out. 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/15/suppl_2/R271/624758>. Acesso em: 15 nov. 2017.

KONOPKA, Ronald J; BENZER, Seymour. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**,. [s.l.], p. 2112-2116. 1971. Disponível em: < <http://www.pnas.org/content/68/9/2112.short>>. Acesso em: 18 fev. 2018.

KRYGER, Meir; ROTH, Thomas; DEMENT, William C. **Principles and practice of sleep medicine**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. 1778 p.

LEVY, M., KOEPPEN, B., STANTON, B. **Berne & Levy Principles of Physiology - 4th Edition**. Elsevier, 2005.

LIMA, Leila Eliza Barbosa; VARGAS, Natalí Nadia Guerrero. O Relógio Biológico e os ritmos circadianos de mamíferos:: uma contextualização histórica. **Revista da Biologia**, São Paulo, p.1-7, jul. 2014. Disponível em: <<http://www.ib.usp.br/revista/node/173>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

LIN, Shan-yang; KAWASHIMA, Yoshiaki. Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems. **Journal Of Controlled Release**, [s.l.], v. 157, n. 3, p.331-353, fev. 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365911008509>>. Acesso em: 03 set. 2018

LOWREY, Phillip L. et al. Positional syntenic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. **Science**, [s.l.], v. 288, n. 5465, p. 483-491, 2000. Disponível em: < <http://science.sciencemag.org/content/288/5465/483> > Acesso em: 02 ago. 2018

LUCAS, Robert J. et al. Measuring and using light in the melanopsin age. **Trends in neurosciences**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 1-9, 2014. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223613001975>> Acesso em: 29 mar. 2018

MAESTRONI, G.J. The immunotherapeutic potential of melatonin. **Expert Opin Investig Drugs**. 2001; 10(3): 467-76. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227046> >. Acesso em: 29 jun. 2018

MARCOS, Alexandra Filipa Sousa. **O ciclo circadiano na suscetibilidade para patologias oncológicas e na sua terapêutica**. 2012. 72 f. Tese (Doutorado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Algarve, Faro, 2012. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/3141/1/O%20Ciclo%20Circadiano%20na%20Suscetibilidade%20para%20Patologias%20Oncol.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2018.

MARQUES, N.; MENNA-BARRETO, L.. **Cronobiologia: princípios e aplicações**. 3. ed. São Paulo: Edusp, 2003.

MARTINEZ, Denis; LENZ, Maria do Carmo Sfreddo; MENNA-BARRETO, Luiz Silveira. Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Brasília. Brasília, p. 173-180. mar. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n3/v34n3a08>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

MAURY, E.; HONG, H. K.; BASS, J. Circadian disruption in the pathogenesis of metabolic syndrome. **Diabetes & metabolism**, [s.l.], v. 40, n. 5, p. 338-346, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1262363613002358>>. Acesso em: 07 mar. 2018

MEIRELES FILHO, Antonio Carlos Alves. **Análise Funcional Comparativa do Relógio Circadiano de Drosophila melanogaster e insetos vetores**. 2008. 140 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Celular e Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/5691/1/antonio_filho_ioc_dout_2008.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2017.

MENDELSON, W.B. et al. Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat. **Brain Res.** 1980, 201(1), pp. 240-244 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7417837>>. Acesso em: 11 jul. 2018

MENDOZA, Jorge et al. Food-reward signalling in the suprachiasmatic clock. **Journal Of Neurochemistry**, [s.l.], v. 112, n. 6, p.1489-1499, mar. 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-4159.2010.06570.x>>. Acesso em: 02 abr. 2018.

MENNA-BARRETO, Luiz; MARQUES, Nelson. O tempo dentro da vida, além da vida dentro do tempo. **Ciência e cultura**, Campinas, v. 54, n. 2, p. 44-46, 2002. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252002000200030&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 26 maio 2018

MENNA-BARRETO, Luiz; WEY, Daniela. Ontogênese do sistema de temporização: a construção e as reformas dos ritmos biológicos ao longo da vida humana. **Psicologia USP**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 133-153, 2007. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/psicousp/article/view/41924>>. Acesso em: 5 jul. 2018.

MINATI, Alessandra; SANTANA, Marcos de; MELLO, Marco Tulio de. A influência dos ritmos circadianos no desempenho físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Brasília, v. 14, n. 1, p.75-86, mar. 2006. Disponível em: <<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/viewFile/681/686>>. Acesso em: 26 mar. 2018.

MOCHEGANI, E. et al. Melatonin administration in tumor-bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2. **International journal of immunopharmacology**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 27-46, 1999. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0192056198000678>> Acesso em: 22 Abr. 2018

MOHAWK, Jennifer A.; TAKAHASHI, Joseph S.. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. **Trends In Neurosciences**, [s.l.], v. 34, n. 7, p.349-358, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.003>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223611000749>>. Acesso em: 05 abr. 2018.

MONSIVAIS, Daniel et al. Tracking urban human activity from mobile phone calling patterns. **Plos Computational Biology**, [s.l.], v. 13, n. 11, p.1-25, 21 nov. 2017. Disponível em: <<https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1005824>>. Acesso em: 04 ago. 2018.

MOORE, R.Y.; EICHLER, V.B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. **Brain Res.** 1972 ; 42(1):201–6. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5047187>>. Acesso em: 31 jul. 2018

MORTAZAVI, Seyed Mohammad Javad. Women with hereditary breast cancer predispositions should avoid using their smartphones, tablets, and laptops at night. **Iranian journal of basic medical sciences**, [s.l], v. 21, n. 2, p. 112, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811748/>> Acesso em: 09 Set. 2018

MOTA, Daniela Patrícia Nogueira. **Importância dos ritmos circadianos na Nutrição e Metabolismo**. 2010. 57 f. Monografia (Especialização) - Curso de Nutrição, Universidade do Porto, Porto, 2010. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54799/3/138214_1020TCD20.pdf>. Acesso em: 15 out. 2017.

NAYLOR, Erik et al. The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. **Journal of Neuroscience**, [s.l], v. 20, n. 21, p. 8138-8143, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11050136>>. Acesso em: 30 abr. 2018

Neuroimage. 2006; pp. 410-418. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905024766?via%3Dihub>> Acesso em: 18 jun. 2018

NYDEGGER, Urs E. et al. Chronobiology and circadian rhythms establish a connection to diagnosis. **Diagnosis**, Berlin, v. 1, n. 4, p.295-303, ago. 2014. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/j/dx.2014.1.issue-4/dx-2014-0036/dx-2014-0036.xml>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

OKAWA, M. et al. Circadian rhythm disorders in sleep-waking and body temperature in elderly patients with dementia and their treatment. **Sleep**, [s.l], v. 14, n. 6, p. 478-485, 1991. Disponível em: <<https://academic.oup.com/sleep/article/14/6/478/2742815>>. Acesso em: 07 mar. 2018.

OUYANG, Jenny Q.; DAVIES, Scott; DOMINONI, Davide. Hormonally mediated effects of artificial light at night on behavior and fitness: linking endocrine mechanisms with function. **Journal of Experimental Biology**, [s.l], v. 221, n. 6, p. jeb156893, 2018. Disponível em: <

http://jeb.biologists.org/content/221/6/jeb156893?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=J_Exp_Biol_TrendMD_1>. Acesso em: 15 jan. 2018.

PANDI-PERUMAL, S. R. et al. Senescence, sleep, and circadian rhythms. **Ageing research reviews**, [s.l], v. 1, n. 3, p. 559-604, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163702000144>>. Acesso em: 25 set. 2017

PANDI-PERUMAL, S.R. et al. Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. **Prog in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 2007, 31, pp. 1-11. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16884842>>. Acesso em: 20 jun. 2018

PANDI-PERUMAL, S.R. et al. Melatonin - Nature's most versatile biological signal? **FEBS Journal**. 2006, 273, pp. 2813–2838. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16817850> >. Acesso em: 20 jun. 2018

PEREIRA, Danyella S. et al. Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it?. **Sleep**, [s.l], v. 28, n. 1, p. 29-32, 2005. Disponível em: <<https://academic.oup.com/sleep/article/28/1/29/2696714> >. Acesso em: 02 ago. 2018

PEREIRA, Danyella Silva; TUFIK, Sergio; PEDRAZZOLI, Mario. Moléculas que marcam o tempo: implicações para os fenótipos circadianos. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 31, n. 1, p. 63-71, Mar. 2009 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462009000100015&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 5 mai. 2018.

PETRANKA, John et al. The oncostatic action of melatonin in an ovarian carcinoma cell line. **Journal of pineal research**, [s.l], v. 26, n. 3, p. 129-136, 1999. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-079X.1999.tb00574.x>> Acesso em: 22 Abr. 2018

POLLOCK, R.E et al. **Manual de Oncologia Clínica da UICC**. 8. ed. São Paulo: Wiley, 2006.

PORTH, Carol Mattson. **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1451 p.

POYARES, D; TUFIK, S. I Consenso Brasileiro de Insônia. **Hypnos Journal Of Clinical And Experimental Sleep Research**. São Paulo, p. 1-45. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000197&pid=S0103-166X200700040001100053&lng=pt>. Acesso em: 08 maio 2018

PREITNER, Nicolas et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. **Cell**, [s.l.], v. 110, n. 2, p. 251-260, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867402008255>>. Acesso em: 02 ago. 2018

RAIZEN, David M. et al. Lethargus is a *Caenorhabditis elegans* sleep-like state. **Nature**, USA, v. 451, p. 569–572, 31 jan. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18185515>> Acesso em: 24 abr. 2018

RALPH, Mr; MENAKER, M. A mutation of the circadian system in golden hamsters. **Science**. [s.l.], p. 1225-1232. set. 1988. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3413487>>. Acesso em: 08 abr. 2018

RANA, Sobia; MAHMOOD, Saqib. Circadian rhythm and its role in malignancy. **Journal of circadian rhythms**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 3, 2010. Disponível em: <<https://jcircadianrhythms.biomedcentral.com/articles/10.1186/1740-3391-8-3>>. Acesso em: 02 ago. 2018

RANDLER, Christoph; SCHAAL, Steffen. Morningness–eveningness, habitual sleep–wake variables and cortisol level. **Biological Psychology**, [s.l.], v. 85, n. 1, p.14-18, set. 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030105111000116X>>. Acesso em: 13 abr. 2018.

REIMÃO, Rubens. **Sono: Estudo abrangente**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 442 p.

REPPERT, S.M., WEAVER, D.R., GODSON, C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. **Trends Pharmacol Sci** 1996; 17(3):100–2. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8936344>>. Acesso em: 10 ago. 2018

REPPERT, Steven M. Cellular and molecular basis of circadian timing in mammals. **Seminars in perinatology**. WB Saunders, [s.l], p. 243-24, 2000. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014600050080035X>>. Acesso em: 07 mar. 2018.

RIBEIRO, Cairon Rodrigo F.; SILVA, Yasmin Maria G. P. da; OLIVEIRA, Sandra Márcia C. de. O impacto da qualidade do sono na formação médica. **Rev Soc Bras Clin Med**, Rio Branco, v. 12, n. 1, p.8-14, mar. 2014. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n1/a4027.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

RICHTER, Curt P.. Biological clocks in medicine and psychiatry: shock-phase hypothesis. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.i], v. 46, n. 11, p.1506-1530, set. 1960. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC223074/?page=1>>. Acesso em: 21 ago. 2018.

ROENNEBERGT, Till et al. Light and the Human Circadian Clock. **Handbook Of Experimental Pharmacology**, Berlim, p.1-22, abr. 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Thomas_Kantermann/publication/236253090_Light_and_the_Human_Circadian_Clock/links/0046351a327b537b3e000000/Light-and-the-Human-Circadian-Clock.pdf?origin=publication_detail>. Acesso em: 21 ago. 2018.

ROTH, T., STUBBS, C., WALSH, J.K. Ramelton (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. **Sleep**. 2005, 28(3), pp. 303-307. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/16173650>>. Acesso em: 13 ago. 2018

RUSAK, Benjamin; ZUCKER, Irving. Neural regulation of circadian rhythms. **Physiological reviews**, [s.l.], v. 59, n. 3, p. 449-526, 1979. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physrev.1979.59.3.449>. Acesso em: 02 Abr. 2018

SAINI, C. et al. Simulated body temperature rhythms reveal the phase-shifting behavior and plasticity of mammalian circadian oscillators. **Genes & Development**, [s.l.], v. 26, n. 6, p.567-580, 29 fev. 2012. Disponível em: <<http://genesdev.cshlp.org/content/26/6/567.short>>. Acesso em: 25 nov. 2017.

SARAIVA, M. et al. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. **Revista Portuguesa de Psicossomática**, 2005. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28770207>> Acesso em: 11 set. 2018

SATO, T. et al.. Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. **Nat Genet**, [s.l.], p.312-319, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994933/pdf/nihms16815.pdf>> Acesso em: 1 jul. 2018

SATO, Trey K. et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. **Neuron**, [s.l.], v. 43, n. 4, p. 527-537, 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662730400460X>>. Acesso em: 02 ago. 2018

SCHERNHAMMER, Eva; SCHULMEISTER, Karl. Invited Review: Light at Night and Cancer Risk. **Photochemistry And Photobiology**, [s.l.], v. 79, n. 4, p.316-318, 1 maio 2007. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1751-1097.2004.tb00014.x>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

SCHUSTER, C. et al. The human MT1 melatonin receptor stimulates cAMP production in the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y cells via a calciumcalmodulin signal transduction pathway. **J Neuroendocrinol**. 2005; 17(3): 170-8. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796769>>. Acesso em: 10 ago. 2018

SEHGAL, Amita. Physiology Flies with Time. **Cell**, Philadelphia, [s.l], v. 171, n. 6, p.1232-1235, nov. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741731379X>>. Acesso em: 15 jan. 2018.

SILVA, Pedro Marques da; NOBRE, F. Lacerda. Biological rhythms in man: particular aspects in medicine. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 6, n. 2, p. 95-9, 1993. Disponível em: <<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/3054>>. Acesso em: 26 maio 2018.

SMITH, Im. Sleep in the Elderly. Virtual Hospital. **Iowa Health Book: Department of Internal Medicine**, 2001.

SOUZA NETO, J. A. ; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura. **Rev Bras Neurol**, 44 (1): 5-11, 2008. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n1/a5-11.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2018

SPIEGEL, Karine et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. **Annals of internal medicine**, [s.l], v. 141, n. 11, p. 846-850, 2004. Disponível em: <<http://annals.org/aim/article-abstract/717987/brief-communication-sleep-curtailment-healthy-young-men-associated-decreased-leptin>> Acesso em: 26 maio 2018.

STEVENS, Richard G.; DAVIS, Scott. The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer. **Environmental health perspectives**, [s.l], v. 104, n. Suppl 1, p. 135, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1469562/>> Acesso em: 23 Abr. 2018.

STOKKAN, Karl-Arne et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. **Science**, [s.l], v. 291, n. 5503, p. 490-493, 2001. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/291/5503/490>> Acesso em: 25 nov. 2017

TOSINI, Gianluca et al. The circadian clock system in the mammalian retina. **Bioessays**, [s.l.], v. 30, n. 7, p.624-633, 2008. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bies.20777>>. Acesso em: 15 out. 2017.

TOUITOU, Yvan; REINBERG, Alain; TOUITOU, David. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. **Life sciences**, [s.l.], v. 173, p. 94-106, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320517300450>>. Acesso em: 07 mar. 2018.

TROEN, Bruce R. The Biology of Aging. **The Mount Sinai Journal Of Medicine**. New York, p. 1-20. jan. 2003. Disponível em: <[http://163.178.103.176/Fisiologia/Integra/Objetivo6/Biologia del envejecimiento.pdf](http://163.178.103.176/Fisiologia/Integra/Objetivo6/Biologia%20del%20envejecimiento.pdf)>. Acesso em: 12 nov. 2017.

TUFIK, Sérgio. **Medicina e biologia do sono**. São Paulo: Manole, 2008. 484 p.

UEDA, Hiroki R. et al. System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks. **Nature genetics**, [s.l.], v. 37, n. 2, p. 187, 2005. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ng1504>>. Acesso em: 24 jan. 2018

VALDEZ, Pablo; RAMÍREZ, Candelaria; GARCÍA, Aída. Delaying and extending sleep during weekends: sleep recovery or circadian effect?. **Chronobiology international**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 191-198, 1996. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07420529609012652>>. Acesso em: 24 fev. 2018.

VAN GELDER, Russell N.. Recent Insights into Mammalian Circadian Rhythms. **Sleep**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.166-171, fev. 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/sleep/article/27/1/166/2707924>>. Acesso em: 23 mar. 2018.

VAN SOMEREN, E.J. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. **Chronobiol Int.** 2000, 17(3), pp. 313-354. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10841209>>. Acesso em: 31 jul. 2018

VIDENOVIC, Aleksandar et al. The clocks that time us: circadian rhythms in neurodegenerative disorders. **Nature Reviews Neurology**, [s.l.], v. 10, n. 12, p.683-693, dez. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344830/pdf/nihms665286.pdf>>. Acesso em: 29 ago. 2018.

VIJAYALAXMI et al. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 20, n. 10, p. 2575-2601, 2002. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2002.11.004>> Acesso em: 22 Abr. 2018

VISWANATHAN, Akila N.; SCHERNHAMMER, Eva S. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. **Cancer letters**, [s.l.], v. 281, n. 1, p. 1-7, 2009. Disponível em: <<https://sapiencia.uaig.pt/bitstream/10400.1/3141/1/O%20Ciclo%20Circadiano%20na%20Suscetibilidade%20para%20Patologias%20Oncol.pdf>> Acesso em: 28 mar. 2018

VITATERNA, Mh et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. **Science**. [s.l.], p. 719-744. abr. 1994. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v31n1/a15v31n1.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2018.

WEIBEL, L., BRANDENBERGER, G. Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. **J Biol Rhythms**. 1998; 13: 202-8. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9615284>> Acesso em: 20 set. 2018

WETTERBERG, Lennart. Light and biological rhythms. **Journal of internal medicine**, [s.l.], v. 235, n. 1, p. 5-19, 1994. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01027.x>> Acesso em: 26 maio 2018.

WIRZ-JUSTICE, Anna. Chronobiology and mood disorders. **Dialogues In Clinical Neuroscience**. Paris, p. 315-325. dez. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181777/>>. Acesso em: 05 abr. 2018.

WITTMANN, Marc et al. Social jetlag: misalignment of biological and social time. **Chronobiology International**. [s.l.], p. 497-509. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687322>>. Acesso em: 27 jun. 2018.

YANG, X.; LAMIA, K. A.; EVANS, R. M.. Nuclear Receptors, Metabolism, and the Circadian Clock. **Cold Spring Harbor Symposia On Quantitative Biology**, [s.l.], v. 72, n. 1, p.387-394, jan. 2007. Disponível em: <<http://symposium.cshlp.org/content/72/387.abstract>>. Acesso em: 21 nov. 2017.

ZEE, Phyllis C.; MANTHENA, Prasanth. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. **Sleep medicine reviews**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 59-70, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079206000530>> Acesso em: 21 nov. 2017

ZEITZER, J.M. et al. Absence of detectable melatonin and perservation of cortisol and thyrotropin rhythms in tetraplegia. **J Clin Endocrinol Metab**. 2000, 85, pp. 2189-2196. Disponível em: < <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.85.6.6647> >. Acesso em: 13 abr. 2018

ZHDANOVA, I.V.Melatonin as a Hypnotic: Pro. **Sleep Med Rev**. 2005, 9, pp. 51-65. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649738>>. Acesso em: 18 jul. 2018

ZISAPEL, Nava. Circadian Rhythm Sleep Disorders. **Cns Drugs**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.311-328, 2001. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.2165/00023210-200115040-00005>>. Acesso em: 29 nov. 2017.

