

# RITMOS DA VIDA

Mirian David Marques

Museu de Zoologia/USP

Nelson Marques

Faculdade de Medicina/USP

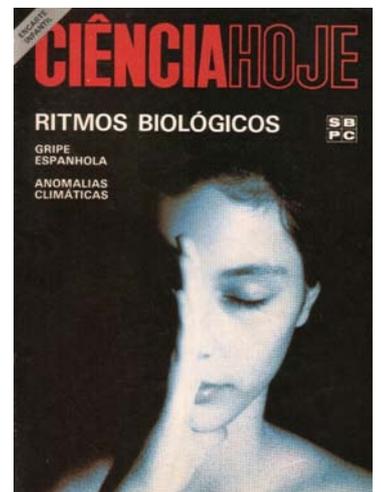
Luiz Menna-Barreto

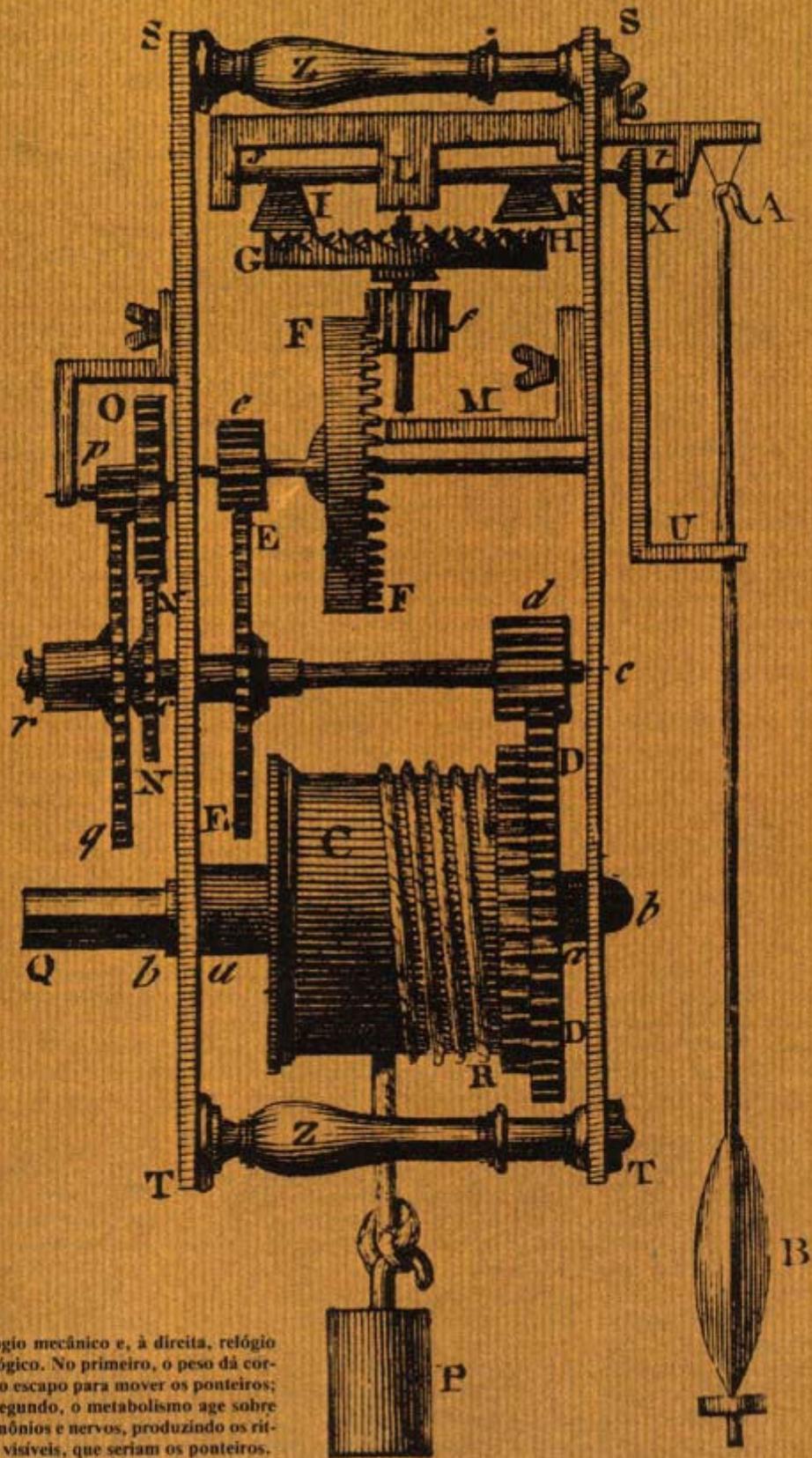
Ana Amélia Benedito Silva

José Cipolla-Neto

Instituto de Ciências Biomédicas/USP

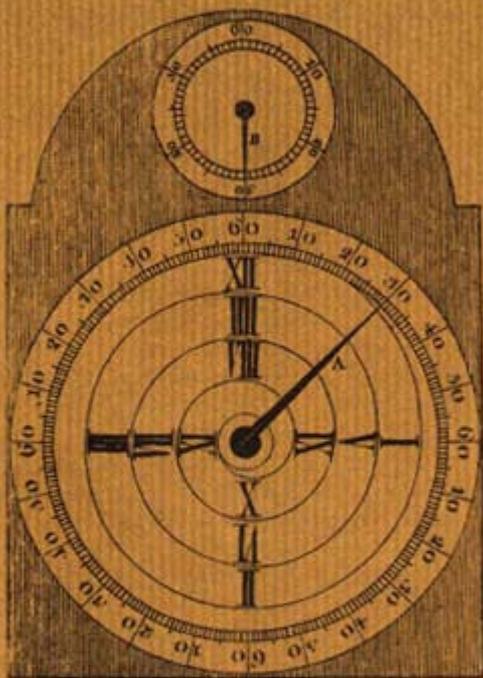
Artigo publicado em Ciência Hoje  
Revista de divulgação científica da  
Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência  
Vol. 10 Nº 58 outubro de 1989





Relógio mecânico e, à direita, relógio biológico. No primeiro, o peso da corda ao escapo para mover os ponteiros; no segundo, o metabolismo age sobre hormônios e nervos, produzindo os ritmos visíveis, que seriam os ponteiros.

# Ritmos da vida



**Mirian David Marques**

Museu de Zoologia,  
Universidade de São Paulo

**Nelson Marques**

Faculdade de Medicina,  
Universidade de São Paulo

**Luiz Menna-Barreto  
Ana Amélia Benedito Silva e  
José Cipolla-Neto**

Instituto de Ciências Biomédicas,  
Universidade de São Paulo

Todos os processos vitais que se oferecem aos nossos olhos, seja o ritmo das marés, o acasalamento dos animais, a floração das plantas, exibem uma regularidade cíclica que parece repetir a que preside os fenômenos naturais, o céu, as estações do ano, e as funções do nosso próprio corpo.

Essa constatação levou os povos antigos a buscar nas estrelas uma explicação para o que se passava na Terra. Hoje experiências comprovam que o ritmo interno de cada organismo se ajusta ao ritmo externo da natureza, por meio de verdadeiros relógios biológicos. Ao estudo dessa sincronicidade, denominamos cronobiologia. Uma ciência com inúmeras aplicações práticas.

**P**or que as passaradas acontecem no raiar do dia e ao cair da tarde? Como podem espécies diferentes, inclusive presas e predadores, compartilhar a mesma fonte de água? Por que os vãos transmeridianos provocam tamanho mal-estar? O trabalho em turnos alternantes afeta a saúde?

São questões dispare, que admitem várias respostas aceitáveis, mas envolvem um fator comum: o tempo. Todas se relacionam a fenômenos que ocorrem de maneira regular e periódica, como inúmeros outros processos naturais. Essa recorrência é uma clara manifestação da organização da natureza na dimensão temporal. Na Terra, a sucessão dos dias e das noites, das estações do ano, das fases da Lua e das marés confere aos ambientes características temporais especiais, a que os seres vivos não são indiferentes. Ao contrário: com raras exceções, eles exibem funções e expressões comportamentais cíclicas, em harmonia com seu meio (ver 'O tempo e a vida', em *Ciência Hoje* n° 29, p. 19).

Pode-se dizer que, ao longo do processo evolutivo, os organismos que melhor se adaptaram foram aqueles que, de diferentes maneiras, conseguiram acompanhar e expressar a estrutura rítmica do ambiente. Mais ainda: flutuações periódicas regulares do meio parecem ter tido papel importante na organização da matéria viva. A prova é que observamos, em nossos dias, um sem-número de ritmos biológicos sincrônicos aos ciclos ambientais. A floração e frutificação das plantas, o abrir e fechar das flores, a migração das aves, o dormir e o acordar dos animais — inclusive o homem — são apenas alguns exemplos.

Há outros fenômenos rítmicos que, embora não apresentem relação tão evidente com os ciclos geofísicos ambientais, também participaram do processo de seleção natural. Ocorrem, na maioria dos casos, com frequências próprias da espécie (sendo por isso chamados espécie-específicos), como os batimentos cardíacos, os ritmos respiratórios, a atividade elétrica das células do sistema nervoso, o ciclo menstrual. Alguns exibem periodicidades intrigantes: a cigarra-americana eclode de 17 em 17 anos, e o bambu-chinês floresce a intervalos de 90 a cem anos...

Formas de expressão rítmica são exibidas por todas as espécies vivas, desde organismos unicelulares até o homem. E é essa dimensão temporal da matéria viva que constitui o objeto de um novo ramo das ciências biológicas: a cronobiologia.

A nova disciplina suscita uma questão interessante no plano teórico da biologia: as inúmeras evidências do caráter endógeno da ritmicidade biológica e suas manifestações nas mais variadas espécies sugerem que essas flutuações regulares são uma ca-

racterística fundamental da matéria viva. Pode-se mesmo supor que a capacidade de promover tais flutuações e ajustá-las a oscilações ambientais tenha desempenhado papel relevante na seleção das espécies. Este raciocínio, contudo, parece entrar em choque com os modelos mais difundidos na biologia moderna, cuja base é o princípio da homeostase. Segundo esse princípio, a tendência central dos sistemas vivos é preservar um estado de equilíbrio constante — no qual as variações ocorrem dentro de determinados limites — na sua relação com o ambiente, nas relações internas entre os vários sistemas que os compõem e entre os componentes destes. Portanto, esse princípio, que atribui aos sistemas vivos a tendência à constância, não se ajusta bem com o princípio básico da cronobiologia, segun-

do o qual o organismo vivo se caracteriza justamente pela flutuação.

Um exemplo pode ilustrar essas duas diferentes compreensões. Segundo o modelo homeostático, a flutuação de um sinal biológico (como a temperatura, o pulso ou a pressão arterial) é considerada uma 'perturbação' decorrente de causas externas ao sistema que controla o sinal; ajustes automáticos internos tenderiam a manter constante o nível do sinal, contrapondo-se à ação do agente perturbador externo. Para a cronobiologia, no entanto, a flutuação — pelo menos aquela que se repete regularmente — expressa a própria organização temporal do sistema biológico. Não é entendida como perturbação, nem atribuída a um agente externo. Traduz, ao contrário, uma propriedade essencial dos se-

## Três séculos de pesquisa

A natureza se prepara lentamente para a mudança das estações. Quando se anuncia um inverno rigoroso, alguns animais recorrem à hibernação enquanto outros se apressam a migrar em bandos para regiões distantes. Do mesmo modo, quando se aproxima um verão muito quente, certas plantas acumulam água a fim de enfrentar a estiagem. Plantas e animais se valem de inúmeras estratégias para sobreviver a uma estação adversa que se aproxima. Tudo se passa como se uma estranha preocupação os alertasse sobre os perigos que se avizinham. A mesma percepção faz com que hormônios corticosteróides adrenais, de extrema importância na percepção do organismo para a vigília, sejam secretados ainda durante o sono, imediatamente antes de despertar. Ajustes desse tipo, que precedem a ocorrências de mudanças no ambiente externo ou no meio interno, demonstram que os seres vivos possuem estruturas biológicas marcadoras de tempo.

A idéia da existência desses marcadores não é nova: tem quase 300 anos. Ocorreu pela primeira vez ao astrônomo Jean-Jacques D'Ortous de Mairan (1675-1774), no início do século XVIII. Intrigado pelo movimento diário e regular de abertura e fechamento das folhas de uma sensível — provavelmente *Mimosa pudica* —, que crescia num vaso situado junto de seu telescópio, resolveu encerrar a planta num baú, no porão de sua casa. Constatou então que os movimentos permaneciam inalterados, mesmo sob penumbra constante. As observações do astrônomo foram publicadas pela Academia Real de Ciências de Paris em 1729. A existência de um

marcador interno de tempo, sugerida por esse experimento, entrava em choque, contudo, com a noção muito difundida de que os ritmos biológicos eram meros reflexos das flutuações ambientais. Sugeriram-se assim explicações alternativas para os movimentos regulares da sensível, como vazamentos de luz ou flutuações de temperatura, sem no entanto fundamentá-las em experiências bem controladas.

O naturalista sueco Karl Linneu desenhou em 1745 um 'relógio' que mostrava o ciclo diário de certas flores (figura 1). Ainda no século XVIII, em 1759, o engenheiro e agrônomo francês Henri Louis Duhamel du Monceau (1700-1782) demonstrou que o movimento das folhas em *Mimosa pudica* não dependia de flutuações da temperatura ambiente. Em 1832, o botânico suíço Augustin Pyrame de Candolle (1778-1841) replicou a abordagem experimental de Mairan e não só confirmou seus achados como demonstrou que, em condições constantes de baixa luminosidade, o ciclo de abertura e fechamento das folhas era de 22 a 23 horas, e não de 24.

Em 1935, estudando o movimento diário das folhas primárias da planta do feijão, *Phaseolus multiflorus*, Erwin Bünning, botânico alemão, notou diferenças na duração do período desse movimento segundo a linhagem a que a planta pertencia. Cruzando linhagens, obteve indivíduos cujos movimentos obedeciam a períodos diferentes dos das espécies originais. Esses resultados sugeriam que os relógios biológicos eram geneticamente determinados, o que foi confirmado por estudos feitos em outros sistemas. Demons-



Extrato de 'The rhythms of life'. Reproduções Beto Fallico.

Fig. 1. O 'relógio floral', idealizado por Karl Linneu em 1745, baseia-se nos tempos (em horas em relação ao Sol) de abertura e fechamento das flores de determinadas espécies de plantas. O semicírculo à esquerda mostra espécies cujas flores abrem entre seis horas e meio-dia; o semicírculo à direita, as plantas em que as flores fecham à tarde, entre 13h e 18h. De acordo com Linneu, um botânico experiente, mesmo sem relógio, andando pelo campo, poderia calcular a hora do dia somente observando se as flores de certas plantas estavam abertas ou fechadas.

traram-se assim, entre linhagens de uma mesma espécie, diferenças na duração de vários tipos de ciclo, como nos ciclos de atividade/repouso de diversos roedores, no ciclo de emergência do adulto em alguns insetos, no tempo de formação assexuada de esporos do fungo *Neurospora crassa* e no ritmo de crescimento da alga *Chlamydomonas reinhardi*, para mencionar apenas alguns exemplos bastante significativos.

Nos mutantes mencionados, verificam-se alterações de diferentes tipos de periodicidade, encontrando-se mesmo, por vezes, indivíduos aparentemente arritmicos. Técnicas de ácido desoxirribonucléico (ADN) recombinante e de engenharia genética — importantes ferramentas para o estudo da herança da ritmicidade biológica — foram recentemente incorporadas com sucesso à identificação, ao desenvolvimento e à análise genética de mutantes (ver 'A genética dos ritmos biológicos', em *Ciência Hoje* n° 39, p. 16).

A constatação da existência desses mutantes, cujos processos vitais apresentam

variações de período ou amplitude com relação aos processos vitais da espécie, deu lugar à hipótese de que a expressão fenotípica (isto é, a expressão particular do genótipo em cada indivíduo, determinada pelas circunstâncias do meio) do relógio biológico estaria submetida ao controle de diversos genes.

Estudos de mutantes de duas espécies de *Drosophila* (a mosca-do-vinagre) — *D. pseudo-obscura* e *D. melanogaster* — confirmaram essa hipótese, mostrando que tanto o cromossomo X quanto cromossomos autossômicos, que se apresentam com a mesma forma e número em machos e fêmeas, abrigam genes envolvidos no controle da ritmicidade. No cromossomo X estão os *loci clock* e *andante* e o *locus período*, todos ligados a ritmos circadianos. Nos cromossomos autossômicos encontram-se os *loci ângulo de fase* e *gate*, responsáveis pelo ritmo de emergência do adulto. Também em *N. crassa* e *C. reinhardi* foram descritos vários *loci* gênicos que conferem aos organismos suas características rítmicas.

res vivos: atuação de mecanismos de marcação de tempo — os 'relógios biológicos' — indispensáveis à adaptação ao meio e, portanto, à sobrevivência. Nessa concepção, os seres vivos apresentam flutuações que obedecem a comandos endógenos, o que aliás se verifica em todos os organismos eucariotos.

A cronobiologia parte de dois pressupostos básicos: (1) os seres vivos estão organizados no espaço-tempo; (2) ao longo do processo evolutivo eles se adaptaram, através de modificações anatômicas e bioquímicas, não só à dimensão espacial mas à dimensão temporal do ambiente. Desse ponto de vista, acrescentou-se à biologia uma profícua abordagem.

Os modelos biológicos clássicos apóiam-se em descrições espaciais de estruturas e sistemas, buscando mostrar suas inter-relações e seu papel no funcionamento do conjunto do organismo. Nesses modelos, o tempo nada mais é que um pano-de-fundo para o funcionamento e a eventual transformação dessas estruturas. Na cronobiologia, ele passa de componente do cenário a personagem: elemento essencial para a expressão do fenômeno vital, agente diretor e organizador da matéria viva. O tempo biológico passa a ser entendido como uma sucessão de transformações da matéria viva em qualquer nível de sua organização. Quando, nessa sucessão de transformações, os eventos biológicos apresentam recorrência periódica, caracteriza-se um ritmo biológico.

Hoje sabemos que os mecanismos internos de marcação de tempo existem e são capazes de gerar ciclos funcionais, constituindo verdadeiros relógios biológicos (também conhecidos como marca-passos ou osciladores endógenos), presentes nos mais diversos níveis da organização dos seres vivos, a partir do subcelular (ver 'Três séculos de pesquisas').

A sincronização entre a ritmicidade endógena e exógena é indispensável, uma vez que a mera existência de ritmos internos não asseguraria aos organismos uma convivência harmônica com o meio. Como se dá esse processo? Trata-se de uma questão complexa, uma vez que o próprio ambiente comporta vários fatores cíclicos, de diversas ordens. E de fato as oscilações internas dos seres vivos revelam periodicidades semelhantes — embora não idênticas — às dos ritmos ambientais.

Para determinar a frequência dos osciladores internos (ou endógenos) é preciso pôr o organismo em condições de isolamento, privando-o de qualquer indicação das flutuações cíclicas do ambiente. Nessa situação, a expressão vital do organismo continuará sendo rítmica, mas segundo uma

## Biorritmos: mais uma ilusão

“Amanhã você estará bem para fazer exercícios físicos, mas cuidado com suas emoções e evite situações que exijam muito da sua criatividade.” E mais: “Não saia de casa quarta-feira; você estará num período crítico.”

São exemplos de projeções feitas por aqueles que comercializam o chamado ‘biorritmo’, produto lançado há algum tempo no mercado, em concorrência com os mapas astrais, o tarô e outras tantas fórmulas rápidas de acesso às profundidades do eu, ao passado e ao futuro. Neste caso, são curvas que identificariam os melhores (e piores) momentos de uma pessoa com base em três ciclos: o da força física (de 23 dias), o da emoção (de 28) e o da criatividade (de 33). Tendo por marco inicial o dia do nascimento, as curvas se projetam de maneira regular e invariável por toda a existência, permitindo as mais inusitadas conclusões.

Os conhecimentos já acumulados sobre os fenômenos ligados à ritmicidade biológica invalidam os fundamentos sobre os quais se traçam essas curvas e seu

valor preditivo. Nenhum ritmo biológico conhecido tem a regularidade absoluta pressuposta pelo modelo dos biorritmos; por isso se fala, por exemplo, de ritmo circadiano (*circa*, em latim, significa ‘ao redor’, ‘próximo’) e não de ritmo diário ou de 24 horas. Por outro lado, não se conhece ritmo biológico que comece a se expressar no dia do nascimento: alguns existem desde a vida intra-uterina, outros só aparecem mais tarde. Como se não bastasse, os três ciclos considerados não têm fundamento. O de 28 dias tem um equivalente no ciclo menstrual, mas este não tem a precisão requerida pelo modelo, não começa no nascimento e dificilmente poderia ser considerado o ciclo da emoção para toda a espécie humana.

Como acontece nesses casos, as interpretações feitas a partir do biorritmo são tão vagas e generalizáveis que sempre possibilitam alguma dose de acertos, ao gosto do eventual consumidor. Mas, infelizmente, isso nada tem a ver com previsão do futuro. E nem deve ser confundido com cronobiologia.

Mas os seres vivos estão expostos a muitos outros ritmos, de periodicidades muito diferentes, e exibem, para todos eles, sensibilidade diversa. As flutuações regulares da gravitação lunar, por exemplo, geram os ciclos de aproximadamente 12 horas, que regem as marés, ou os de cerca de 15 dias, correspondentes às luas nova e cheia. O ciclo lunar gera ainda um outro ritmo, de cerca de 28 dias, cuja característica principal é a iluminação noturna proporcionada pela lua cheia. Cabe ainda lembrar os ciclos anuais gerados pela sequência recorrente e periódica das estações.



Os vários seres vivos respondem de maneira própria a esse conjunto de fatores ambientais recorrentes e são diferentemente sensíveis a eles: o que constitui um *Zeitgeber* para o relógio de uma espécie não afeta necessariamente o de outra. O caranguejo chama-maré (*Uca sp.*), por exemplo, reage ao ciclo claro-escuro diário e, além disso, tem o ritmo de suas atividades sincronizado pelas marés: enterra-se na cheia e sai em busca de alimento na vazante. É um caso de ritmo ‘circamaré’ endógeno, pois, em situação de livre-curso, continua a exibir dois pulsos de atividade alternados com dois de repouso, cada um com a duração de 12 horas e 15 minutos (figura 3).

Também endógeno e ligado às fases da Lua é o ritmo de emergência de alguns insetos de vida curta (efemerópteros): os adultos emergem em conjunto, num processo desencadeado pela lua cheia. Esses insetos têm também atividades ligadas ao dia e à noite, mas é o ritmo ‘circalunar’ que sincroniza a maturação de toda uma população e resulta na emergência mensal de enxames e no encontro dos sexos.

freqüência controlada exclusivamente pelos osciladores endógenos (os chamados ‘ritmos em livre-curso’).

Quando animais de hábitos diurnos — inclusive o homem — são postos em situação de livre-curso, observa-se que o relógio biológico se atrasa com relação ao tempo solar, passando a apresentar uma periodicidade de cerca de 25 horas. Nas mesmas condições, animais noturnos tendem a se adiantar e exibem uma periodicidade de cerca de 23 horas. No entanto, quando todos esses animais estão em contato com o meio, seus osciladores internos voltam a ser sincronizados por determinados ciclos ambientais. Este fenômeno — isto é, o fato de o relógio biológico tender a ajustar sua freqüência segundo aquele dos ritmos ambientais — é chamado de ‘arrastamento’. Os diversos ciclos ambientais capazes de regular o período e a fase dos osciladores internos são chamados de *Zeitgebers*, neologismo alemão que significa ‘doador de tempo’ (*Zeit* = tempo; *Geber* = doador), ou ainda ‘sincronizadores’, ‘agentes arrastadores’ ou ‘cronadores’.

Diversos fatores ambientais, desde que sejam cíclicos, podem atuar com o *Zeitgeber*. Tendemos a pensar, em primeiro lugar, nos fenômenos geofísicos oscilatórios. De fato, entre eles está o mais importante agente arrastador para os seres vivos, uma

vez que regula os osciladores endógenos da maioria deles: a alternância claro-escuro correspondente à sucessão dos dias e noites. Os ritmos biológicos com período de aproximadamente 24 horas, ou seja, aqueles sincronizados pelo ciclo claro-escuro ambiental, são chamados ‘ritmos circadianos’ (figura 2).

### ALGUNS TIPOS DE RITMO BIOLÓGICO E MÉTODOS DE ANÁLISE

Domínio de freqüências	Período ( $\tau$ ) e limites
ultradiano	$\tau < 20$ h
circadiano	$20 \text{ h} < \tau < 28$ h
infradiano	$\tau > 28$ h
circasseptano	$\tau = 7 \pm 3$ dias
circadisseptano	$\tau = 14 \pm 3$ dias
circavigintano	$\tau = 21 \pm 3$ dias
circatrigintano	$\tau = 30 \pm 5$ dias
circannual	$\tau = 365 \pm 60$ dias

Fig. 2. Freqüências que comportam mais de um ciclo em 20 horas são chamadas ultradianas; as que têm menos de um ciclo por 28 horas são ditas infradianas. O termo circatrigintano é preferível a menstrual, porque essa periodicidade não caracteriza apenas esse fenômeno fisiológico. O termo circannual, por sua vez, é mais abrangente que sazonal. O prefixo latino *circa* (próximo, em volta) denota que a oscilação endógena tem um período natural ( $\tau$ ) próximo ao do *Zeitgeber*, mas não necessariamente igual a ele.

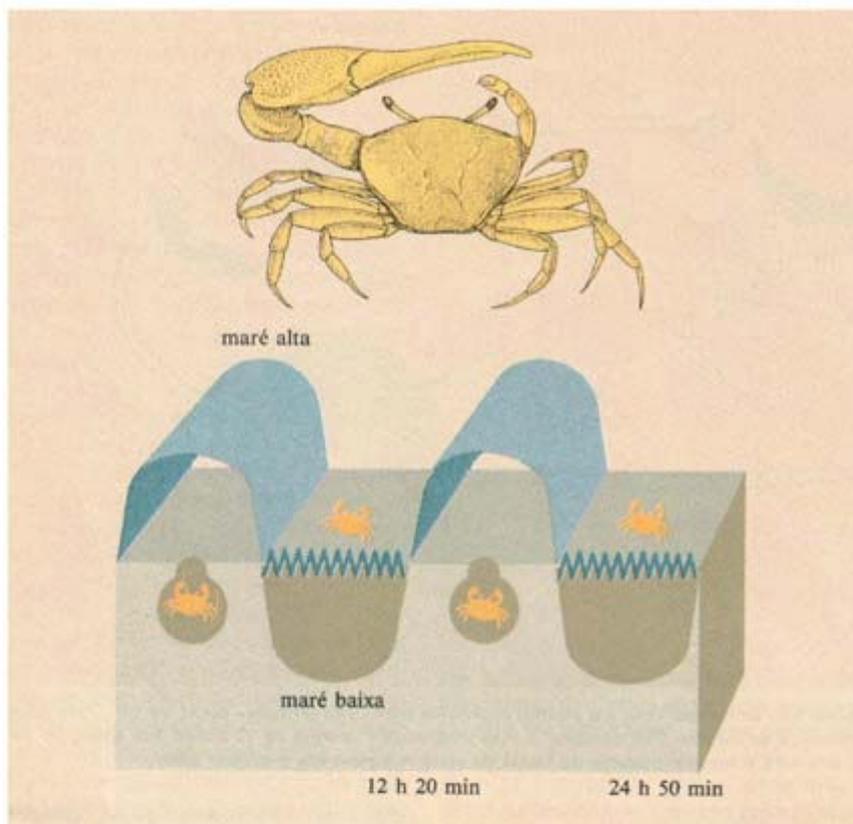


Fig. 3. As atividades de locomoção, alimentação e acasalamento do chama-maré (*Uca* sp) concentram-se nas fases de maré vazante. Esta coincidência poderia ser devida a um controle exercido pelo movimento de marés. Mas em condições constantes de laboratório, mantidas durante 25 dias, observa-se também um ciclo de atividade alternado com um de repouso, demonstrados pela linha horizontal do gráfico. A duração de cada um destes pulsos é maior que 24 horas, o que concorda com o dia 'tidal' que é de 24 h 50 min. A periodicidade do ritmo em livre-curso de atividade do caranguejo também não tem a duração exata de uma maré, o que vem confirmar sua endogenicidade.

Há também os ritmos 'circanuais', responsáveis por um mecanismo de arrastamento bastante particular: os seres vivos antecipam o advento das estações e se preparam para elas. Assim, na transição outono-inverno, as aves migradoras não esperam que cheguem as baixas temperaturas ou os ventos fortes para demandar terras de clima mais ameno; as plantas perdem as folhas já no outono; espécies hibernantes começam a apresentar alterações metabólicas antes que o inverno chegue e outras espécies deflagram surtos sazonais de reprodução. De que pista ambiental se serviriam esses organismos para detectar a mudança das estações? Não é a diminuição da temperatura nem a mudança no regime dos ventos, que são fatores pouco regulares e, portanto, pouco confiáveis. Pistas temporais bem mais constantes, que se repetem ano após ano, são a diminuição ou o aumento progressivo dos períodos de claridade, gerados pelos movimentos da Terra. De fato, verificou-se que todas essas espécies têm mecanismos capazes de medir, dia a dia, a duração do período de iluminação solar (fotoperíodo). Os relógios circadianos internos evitam enganos com

dias nublados ou escuros, permitindo que mesmo a luz de intensidade muito baixa seja percebida. Assim, o fotoperiodismo é um conjunto de fenômenos cronobiológicos que permite aos organismos distinguir os dias longos (ou noites curtas) do verão dos dias curtos (ou noites longas) de inverno (figura 4).

Podemos dizer, portanto, que a propriedade que têm os seres vivos de responder às variações sazonais advém de processos adaptativos do relógio circadiano. Atividades sazonais de organismos tão diferentes quanto árvores decíduas (que perdem as folhas), insetos, aves e mamíferos repousam sobre mecanismos basicamente extraordinariamente semelhantes: todas são arrastadas pela duração do fotoperíodo.

Cada espécie está sujeita à ação simultânea de diversos *Zeitgebers*, e muitos ritmos, com diferentes periodicidades, convivem em cada organismo. A interação e a superposição desses vários ritmos constituiu o padrão temporal da espécie.

Na ritmicidade humana, o ciclo de iluminação é um importante *Zeitgeber*, mas fatores cíclicos decorrentes da organização social do trabalho e do lazer também o são.

Em condições controladas de isolamento prolongado em laboratório, ou em situações especiais, como as enfrentadas por exploradores de cavernas, observa-se que o conjunto da ritmicidade circadiana se divide em dois grandes blocos de períodos com diferentes durações: um tem aproximadamente 25 horas e engloba, entre outros, os ritmos de temperatura central, a concentração plasmática do hormônio cortisol produzido pelas glândulas adrenais e a incidência de sono com movimentos oculares rápidos; outro, com aproximadamente 30 horas, inclui, por exemplo, o ciclo de atividade/repouso, o desempenho em atividades que demandam força muscular ou cálculo, ritmos fisiológicos como o da secreção do hormônio de crescimento, a excreção de cálcio e a incidência de sono de ondas lentas. Essa recorrência simultânea de ritmicidades com períodos diferentes num mesmo organismo pode ser encontrada em praticamente todos os seres vivos, o que levou à postulação de que existem não só múltiplos *Zeitgebers* mas também vários osciladores internos.

Do ponto de vista cronobiológico, portanto, cada animal ou planta pode ser considerado um conjunto de relógios que atuam em diferentes níveis de organização — organelas celulares, células, tecidos, órgãos, sistemas —, todos acoplados e hierarquicamente organizados. Essa organização hierárquica, multioscilar, traduz-se na ordenação temporal interna responsável pelo estabelecimento de uma relação de fase entre as ritmicidades de todos os sistemas do indivíduo.

Essa ordem temporal interna característica obedece a um equilíbrio delicado, que pode ser rompido quando as relações temporais entre o organismo e o meio são perturbadas abruptamente. Após um vôo transmeridiano ou noites em claro, por exemplo, além de uma indisposição generalizada, sentimos dificuldades em nossas relações com o ambiente. O ajuste do relógio biológico é lento e, até que ele se complete, o organismo fica em descompasso com o meio. Fadiga, irritabilidade, perda do apetite e queda do desempenho nas mais variadas tarefas são alguns dos sintomas mais freqüentes nessas situações. O conjunto das indisposições tipicamente experimentadas no caso dos vôos transmeridianos, envolvendo portanto mudança de fuso horário, é chamado de dessincronose ou, mais popularmente, *Jetlag*.

Quando o fator da perturbação é uma viagem esporádica, as conseqüências resumem-se a uma indisposição passageira. Mas se o indivíduo é obrigado a suportar longos períodos de dessincronização com o ambiente, elas podem configurar distúrbios graves. É o que se observa entre os trabalhadores em turnos alternantes, subme-

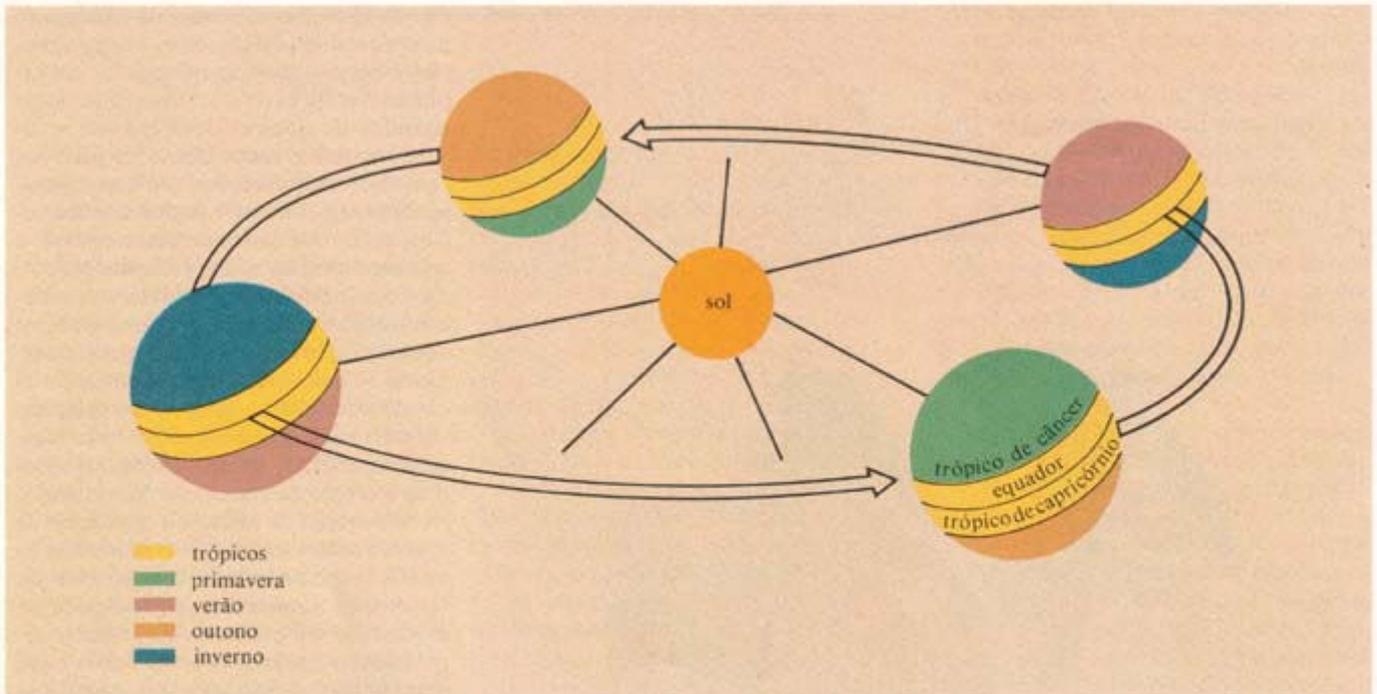


Fig. 4a. A duração da fase clara do dia muda ao longo do ano de acordo com um padrão específico para cada latitude, norte ou sul. Para plantas e animais este ritmo anual é o sinal mais seguro da mudança de estação. No equador a fase iluminada é sempre de 12 horas. Em qualquer outro lugar há variações sazonais: o mesmo dia do mesmo mês terá o mesmo número de horas de claro e escuro em qualquer ano.

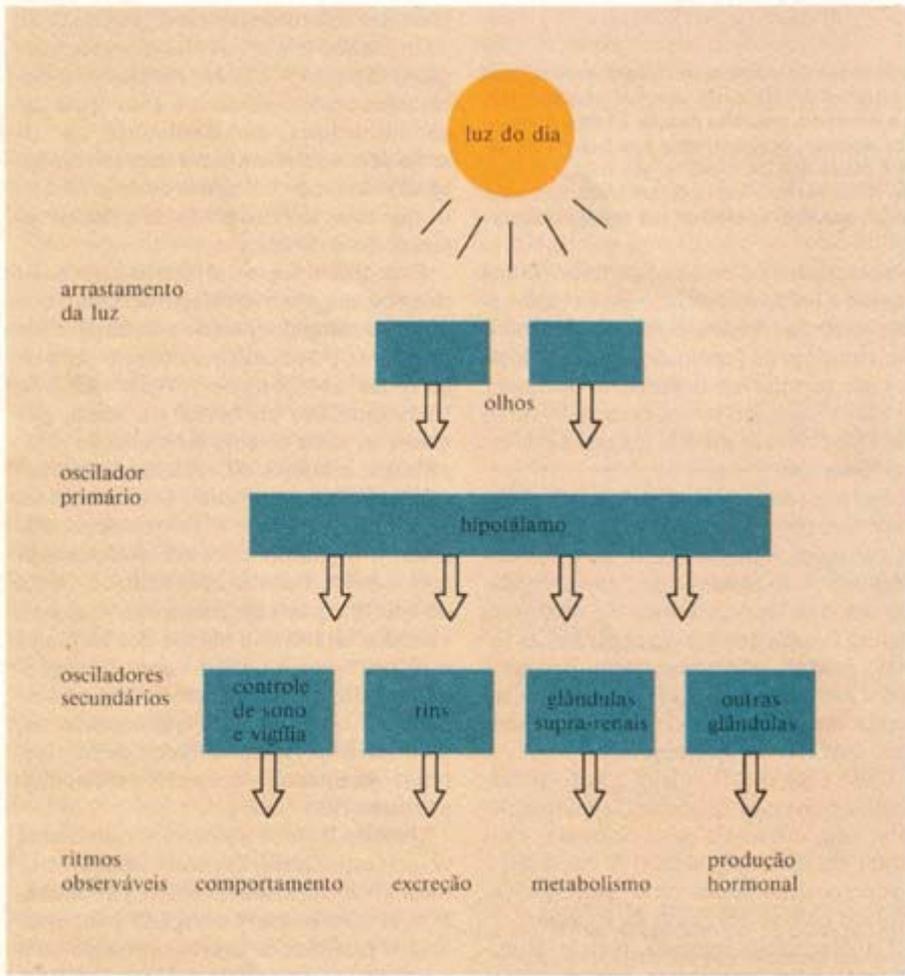


Fig. 4b. No caso de um mamífero, os fenômenos observados são resultado do funcionamento em cadeia de vários componentes (relógios ou osciladores), hierarquicamente organizados.

tidos a um descompasso quase permanente entre sua estrutura temporal interna e o ambiente.

Tanto no caso dos viajantes como no dos trabalhadores noturnos ou em turnos alternantes, seria desejável uma lenta e progressiva adaptação aos novos horários, em conformidade com o 'passo' do relógio biológico. Cabe observar porém que, no caso desses trabalhadores, por mais que o período de adaptação se prolongue, os malefícios continuarão a se fazer sentir, porque estarão em permanente desacerto com o meio social e natural.



O fato de cada espécie animal ou vegetal ser suscetível a diferentes *Zeitgebers* e possuir relógios biológicos com características próprias confere a seus habitats uma ordenação temporal. Entre indivíduos, espécies e mesmo entre a fauna e a flora que compartilham um mesmo nicho, estabelecem-se relações extremamente interessantes.

No caso dos insetos que visitam flores para coletar néctar e pólen, por exemplo, verifica-se um ajuste perfeito entre os tempos de abertura e fechamento da flor, de ascensão do néctar e do ritmo da atividade forrageira do inseto. Quando o nicho é compartilhado por presas e predadores, as várias espécies têm ritmos circadianos de atividade/reposo, mas as duas fases se expressam em momentos diferentes do fotoperíodo: as presas circulam enquanto os predadores dormem e vice-versa. Há, no entanto, faixas de interseção parcial das fa-

ses de atividade, o que permite que a presa e o predador se encontrem na natureza.

Igualmente importantes são as relações temporais que se estabelecem entre indivíduos de uma mesma espécie, seja ela social ou não. *Folsomia candida*, um inseto primitivo gregário, tem a periodicidade de seus ritmos de muda e oviposição drasticamente alterada — torna-se mais longa — quando um indivíduo é isolado da colônia. O significado biológico e o mecanismo dessa regulação são desconhecidos, mas é provável que o fenômeno tenha equivalentes em outras espécies. Talvez casos extremos de interação da ritmicidade de diversos indivíduos ocorram inclusive entre os homens. Trabalho, eventos sociais, costumes culturais, hábitos religiosos são alguns dos fatores que agem como poderosos *Zeitgebers* para populações inteiras. Esses fenômenos demonstram que, além dos ciclos geofísicos, as influências que os seres vivos exercem uns sobre os outros não podem deixar de ser incluídas entre os fatores ambientais capazes de atuar como agentes arrastadores da ritmicidade biológica.

Embora a preocupação com o tempo seja antiga na pesquisa científica, a cronobiologia é um ramo novo, em que há muito por fazer no campo experimental. O ramo de conhecimento por ela inaugurado não se esgota na constatação de que a matéria viva está temporalmente organizada ou na demonstração de que as diferentes espécies exibem ritmos biológicos. Inúmeras aplicações práticas imediatas podem ser derivadas dessa nova disciplina. Entre elas, destacam-se a avaliação de esquemas temporais na organização do trabalho humano e no campo da medicina.

Neste último campo, a abordagem cronobiológica deve ser vista como um elemento extremamente importante no diagnóstico, na compreensão fisiopatológica e no tratamento das doenças. Cabe ressaltar que a consideração e a análise temporal dos fenômenos fisiológicos acarretam uma alteração qualitativa do próprio raciocínio médico, a começar pelo modo como certos sinais, sintomas e dados laboratoriais passam a ser valorados.

Na concepção clássica, os valores de normalidade são estabelecidos com base em variáveis como sexo e idade, definindo-se para cada caso um valor médio com o respectivo intervalo de confiança estatístico. Quando, além disso, conhecem-se as flutuações regulares das diferentes variáveis nas 24 horas do dia, torna-se possível definir valores médios acompanhados das respectivas dispersões estatísticas para cada hora e construir uma senóide de normalidade como a mostrada na figura 5. A grande vantagem dessa abordagem é que se passa a dar importância a valores antes indevidamente desconsiderados ('falsos-nega-

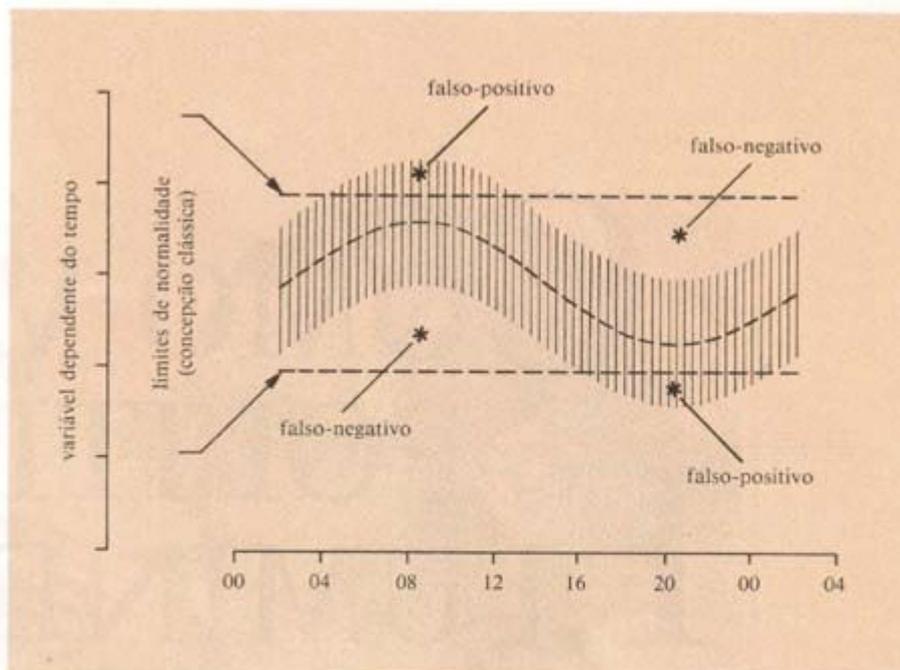


Fig. 5. Limites de normalidade na concepção clássica e na concepção cronobiológica. Note-se que a introdução dos limites de variação ponto a ponto ao longo das 24 horas tem alto valor diagnóstico, uma vez que permite eliminar vários casos de falsos-positivos ou falsos-negativos.

tivos') e a desprezar outros, antes indevidamente levados em consideração ('falsos-positivos').

O conceito de ordenação temporal interna fornece um elemento a mais para a formulação de hipóteses fisiopatológicas. Já se pode demonstrar, por exemplo, que certas doenças, como a depressão primária e alguns tipos de insônia têm, entre suas causas, alterações da ritmicidade circadiana humana. Como mencionamos, situações como os vôos transmeridianos ou o trabalho em turnos alternantes podem ter consequências que vão de distúrbios passageiros a patologias neurológicas (sobretudo distúrbios do sono), psiquiátricas (disforia), gastrointestinais (gastrite e úlcera péptica) e cardiovasculares (hipertensão e maior risco de enfarte do miocárdio). Quando as situações de perturbação da ritmicidade circadiana se prolongam, a própria expectativa de vida é diminuída.

A compreensão de que o organismo é fisiologicamente diferente a cada momento do dia faz entender que ele terá também, a cada momento, capacidade diferente de reagir aos estímulos ambientais (físicos, químicos, biológicos e sociais). A magnitude de uma resposta estressante, por exemplo, é menor pela manhã que à noite; os mesmos nutrientes seguem vias metabólicas diferentes segundo sejam consumidos de manhã ou à noite; a capacidade de metabolização hepática e de excreção renal, para diferentes agentes, varia ao longo do dia.

Essa abordagem levou ao desenvolvimento de dois amplos campos no âmbito da ciência farmacêutica e da terapêutica

contemporâneas: a cronofarmacologia e a cronoterapêutica. Neles, demonstra-se com crescente clareza que é possível discriminar temporalmente, nas 24 horas do dia, os efeitos desejados e os efeitos tóxicos de várias drogas; que certas dosagens, mantidas constantes ao longo do dia, podem em certos momentos ser excessivas e em outros insuficientes. Uma outra verificação pode ter inúmeros desdobramentos: no caso de alguns fármacos ou substâncias de reposição, uma única administração diária pode ser suficiente. Isto acontece não porque sua eliminação seja lenta, mantendo-se sua concentração plasmática por mais tempo, mas porque a administração foi feita no exato momento em que o organismo lhe era mais sensível.



#### SUGESTÕES PARA LEITURA

- ASCHOFF J., *Biological Rhythms*, in *Handbook of behavioral neurology* (J. Aschoff, org.), vol. 4, Nova York, Plenum Press, 1981.
- MOORE-EDE M.C., SULZMAN F.M. e FULLER C.A. (orgs.) *The clocks that the time us, physiology of the circadian timing system*. Cambridge, Harvard University Press, 1982.
- SAUNDERS D.S., *An introduction to biological rhythms*. Londres/Glasgow, Black, 1977.
- CIPOLLA-NETO J., MARQUES N. e MENNABARRETO L.S. (orgs.) *Introdução ao estudo da cronobiologia*. São Paulo, Icone/Edusp, 1988.
- MOORE-EDE M.C., 'Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis', in *American Journal of Physiology*, 250 (Regulatory Integrative Comp. Physiology, 19): R735-R752, 1986.