

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento



Melissa Alves Braga de Oliveira

Impacto da exposição precoce a diferentes sistemas de iluminação e
fotoperíodo sobre o desenvolvimento do comportamento animal

Porto Alegre
2018

Melissa Alves Braga de Oliveira

Impacto da exposição precoce a diferentes sistemas de iluminação e
fotoperíodo sobre o desenvolvimento do comportamento animal

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Professora Doutora Maria Paz Loayza Hidalgo

Co-orientador: Professora Doutora Maria Elisa Calcagnotto

Porto Alegre
2018

CIP - Catalogação na Publicação

Oliveira, Melissa Alves Braga
Impacto da Exposição Precoce a Diferentes Sistemas
de Iluminação e Fotoperíodo sobre o Desenvolvimento do
Comportamento Animal / Melissa Alves Braga Oliveira.
-- 2018.
67 f.
Orientadora: Maria Paz Loayza Hidalgo.

Coorientadora: Maria Elisa Calcagnotto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Cronobiologia. 2. Iluminação artificial. 3.
Comportamento de atividade/repouso. 4. Ritmos
biológicos. I. Hidalgo, Maria Paz Loayza, orient.
II. Calcagnotto, Maria Elisa, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Tania e Solano, e à minha irmã Maíra, pelo amor, pelos exemplos, pelo suporte, pelos esforços e investimentos na minha educação e no meu crescimento até hoje. E aos demais familiares, em especial, à vó Darcy e à vó Marieta, por todas as orações e apoio incondicionais. Amo todos vocês!

À minha orientadora Maria Paz, pela confiança em mim depositada, por despertar em mim a paixão pela pesquisa, pelo investimento no meu crescimento, por toda a disponibilidade para orientar e ensinar, e por ter me tornado uma mulher muito mais confiante e consciente das minhas capacidades.

À minha co-orientadora, Maria Elisa, pelo apoio, por todos os ensinamentos e por me apresentar à eletrofisiologia.

Às amigas Juliana e Carol pelo companheirismo durante todos esses anos no laboratório. Sinto-me muito sortuda de tê-las ao meu lado, desde a graduação e agora para a vida (se bem que a Ju me persegue desde o Colégio Militar...rsrs).

À Alicia, pela amizade, pela sociedade, pelos conselhos e incentivos que me deram forças para seguir firme até o final.

À Luísa, pela disposição para dar aquele help na análise estatística, para revisar com o mais alto nível de TOC as figuras do trabalho, pelas ótimas sugestões e, claro, por ser uma pessoa tão querida, de fácil convivência e de ótimas sugestões de leituras.

Aos colegas do Laboratório de Cronobiologia e Sono, pela convivência alegre, sadia e divertida de todos os dias. É sempre um prazer lotar a sala do nosso laboratório no CPC ao lado de todos vocês!

Aos profissionais da Unidade de Experimentação Animal, especialmente à Marta, Daniela, Ana, Tuane, Rosa, Sônia, Maria e Vera por todo auxílio e suporte durante a realização dos experimentos. Tive a tranquilidade de realizar o meu projeto com a certeza de que o melhor para o bem-estar dos animais estava sendo feito, e de que as condições exemplares da Unidade dão todo o respaldo para que pesquisas sejam conduzidas com qualidade técnica e compromisso ético.

À Cláudia Grabinski e Everaldo Almeida pela solicitude e disposição para resolver os imprevistos do dia-a-dia.

Aos amigos que fiz no Colégio Militar, na dança, na UFRGS e na vida, pelo apoio durante essa jornada, pelas injeções de ânimo e por me fazerem sentir especial.

Ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da UFRGS e às instituições de fomento à pesquisa: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e à empresa Luxion Iluminações pelo incentivo fundamental à pesquisa científica e por oportunizarem a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES DA REVISÃO DE LITERATURA	9
LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA	10
LISTA DE ABREVIATURAS DA REVISÃO DE LITERATURA	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 O ser humano, suas tecnologias e a luz elétrica.....	12
2.2 Luz artificial e Poluição luminosa	15
2.3 Necessidade evolutiva dos ritmos e o Sistema Temporizador Circadiano	17
2.4 Luz: principal <i>zeitgeber</i> e modulador do ritmo de atividade/repouso	21
2.5 Luz artificial e repercussão na saúde	24
3. JUSTIFICATIVA.....	27
4. HIPÓTESE	28
5. OBJETIVOS.....	29
5.1 OBJETIVO GERAL	29
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
6. ARTIGO.....	30
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
8. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	53
9. ANEXO I.....	57
10. ANEXO II	61
11. ANEXO III.....	62

RESUMO

Relevância: O crescente avanço na diversidade tecnológica apresenta consequências que nem sempre constituem vantagens a nossa condição. A descoberta e as melhorias relacionadas à luz elétrica transformaram o estilo de vida humano e a disseminação global foi inevitável. As mudanças foram tão expressivas que, atualmente, estamos cercados por um ambiente de poluição luminosa generalizada. Diante das consequências do excesso de luz artificial, é necessário que busquemos outras opções para a luz elétrica disponível, pois apesar de a luz ser extremamente importante para a nossa fisiologia normal, especialmente para os ritmos biológicos, a exposição desnecessária e inadequada à luz artificial podem afetar a saúde humana de diversas formas. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da exposição precoce a diferentes sistemas de iluminação e fotoperíodo no comportamento de roedores durante as fases iniciais do desenvolvimento. **Métodos:** Considerando os modelos clássicos para estudo dos ritmos com exposição a condições constantes e variações naturais e sazonais de iluminação, ratos Wistar machos foram divididos em quatro diferentes grupos. Luz constante (LL); escuro constante (DD); luz circadiana acesa durante o fotoperíodo do ciclo claro/escuro 16:8h (CL); e luz padrão acesa durante o fotoperíodo do ciclo claro/escuro 16:8h (SL). A partir do dia do desmame, dados durante atividade e repouso foram coletados continuamente. Parâmetros para avaliação do comportamento de atividade/repouso foram obtidos através de análises de séries temporais. **Resultados:** Os animais dos grupos LL e DD apresentaram padrão típico *free-running* no ritmo de atividade/repouso, reproduzindo perfeitamente achados clássicos no campo da cronobiologia. Um pico de atividade foi detectado no grupo SL logo após o início da fase clara, o que não ocorreu no grupo CL. Isto indica que a mudança gradual na temperatura de cor da iluminação utilizada foi percebida pelos animais e isso influenciou o comportamento de atividade animal. As acrofases dos animais CL ocorreram antes em comparação com as dos animais SL, indicando a habilidade de predição do início da fase de atividade (escuro) em função da variação da luz. Os animais dos grupos DD, CL e SL exibiram o espectro de poder para os harmônicos do ritmo de atividade/repouso com o primeiro harmônico, o circadiano, sendo o mais forte durante praticamente todos os dias de registro. Por outro lado, os animais do grupo LL apresentaram uma evolução do harmônico mais forte sendo o ultradiano até o ponto onde o primeiro harmônico circadiano começou a se tornar o principal, o que ocorreu na terceira semana de avaliação. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que a luz circadiana é uma opção em potencial para minimizar os efeitos da poluição luminosa. De acordo com a nossa hipótese, a tentativa de simular as variações naturais de luz através da alteração gradual na temperatura de cor permitiu ao organismo antecipar as variações cíclicas do ambiente. Isto foi demonstrado pelas mudanças no comportamento de atividade de roedores. Para que o sistema de iluminação aqui proposto possa se tornar padrão para utilização em biotérios e para que seja utilizado em estudos clínicos, com o intuito de minimizar os efeitos da exposição excessiva à iluminação artificial em humanos, é necessário aprofundar os conhecimentos acerca dos efeitos deste sistema sobre o metabolismo, humor e ritmos cerebrais.

ABSTRACT

Relevance: The unrestrained advances in technology have consequences that not always constitute advantages to our lives. The discovery and improvement of electric light transformed the life style of humankind and its worldwide dissemination was inevitable. The changes were so impressive that today, we are surrounded by an environment of general light pollution. As we are facing global consequences of artificial light in excess, it is necessary to search for other options of available electric light. Although light is extremely important for normal physiology, especially for biological rhythms, the unnecessary and inadequate exposure to artificial light can affect human health in many ways. **Objectives:** The objective of this study was to evaluate the impact of early exposure to different lighting systems and photoperiods on behavior during the initial phases of development in rodents. **Methods:** Considering classical models to study rhythms with exposure to constant conditions and the seasonal and natural variations of lighting, male Wistar rats were divided into four different groups as follows. Constant light (LL); constant dark (DD); circadian light on during photoperiod of light / dark cycle 16: 8h (CL); and standard light on during photoperiod of light / dark cycle 16: 8h (SL). Data during activity and at rest were collected continuously from the day of weaning. Parameters for behavioral evaluation of the rest/activity rhythm during development were obtained through the time series analysis. **Results:** The animals of the LL and DD groups presented a typical free-running rest/activity rhythm, perfectly reproducing the classic findings in the chronobiology field. A peak of activity was detected in the SL group shortly after the beginning of the light phase, but not in the CL group. This indicates that the gradual change in the color temperature of the applied illumination was perceived by the animals and it influences in the animal activity behavior. The acrophases of CL animals occurred earlier when compared to SL animals, indicating the ability of the animals to predict the onset of the (dark) activity phase due to the light variation. The animals from DD, CL and SL groups presented the power spectrum for harmonics for rhythm of rest/activity with the first harmonic, the circadian, the strongest during practically all recording days. On the other hand, the animals from LL group presented an evolution of the stronger ultradian harmonics up to the point when the first circadian harmonic started to become the main one, at the third week of evaluation. **Conclusions:** Our results suggest that the circadian light is a potential option to minimize the effects of light pollution. According to our hypotheses, the attempt to simulate the natural variations of light through the gradual alterations of color temperature, allowed the organism to anticipate cyclical variations of the environment. This was demonstrated by changes in the behavior activity of rodents. For a future use of the proposed lighting system as standard in animal facilities and in clinical studies, pursuing to minimize the effects of excessive exposure to artificial lighting in humans, it is imperative to understand deeply the effects of this system on metabolism, mood behavior and on the rhythms of the brain.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Mapa mundial do brilho artificial do céu durante a noite.

Figura 2. Evolução do consumo de eletricidade no mundo.

Figura 3. Diagrama mostrando as principais conexões das subdivisões do NSQ.

Figura 4. Modelo molecular simplificado do relógio circadiano de mamíferos.

Figura 5. Circuitos cerebrais e da retina subjacentes aos efeitos da luz nas funções visuais não dependentes de formação de imagem.

Figura 6. Representação gráfica da atividade locomotora.

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1. Os três níveis de tecnologia de Allenby e Sarewitz aplicados à luz elétrica.

Tabela 2. Classificação dos ritmos biológicos de acordo com suas frequências.

LISTA DE ABREVIATURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

AVP – Arginina vasopressina

BMAL – do inglês, *Brain and Muscle ARNT like protein*

CFCs – Clorofluorcarbonetos

CK – do inglês, *Casein kinase*

CLOCK – do inglês, *Circadian Locomotor Output Cycle Kaput*

Cry – do inglês, *Cryptochromes*

GRP – Peptídeo liberador de gastrina

ipRGCs – Células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis da retina

NSQ – Núcleo supraquiasmático

Per – do inglês, *Period*

REV-ERB – Receptor nuclear NR1D1

ROR – do inglês, *Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor*

SAD – Transtorno afetivo sazonal

TRH – Trato retinohipotalâmico

VIP – Polipeptídeo intestinal vasoativo

1. INTRODUÇÃO

Ser humano, em uma era tecnológica, implica frequente adaptação às inovações que surgem a cada dia, mesmo que estas não sejam de fato necessárias ou que não possuam seus possíveis “efeitos colaterais” previstos. A descoberta da lâmpada incandescente, que ocorreu há um pouco mais de um século, revolucionou a vida do homem e de todos os outros seres vivos que coabitam a Terra (1). No entanto, não apenas vantagens podem ser destacadas a partir do advento da luz elétrica, já que o fenômeno de poluição luminosa é uma realidade (2). Em sua maioria, as luzes artificiais apresentam intensidade e frequência bem distintas da luz do Sol, o que, do ponto de vista fisiológico, é importante ser levado em consideração (3).

Toda forma de vida que se desenvolveu precisou se adaptar às variações de claro-escuro e por isso diz-se que houve uma necessidade evolutiva de ritmicidade. Em mamíferos, o sistema temporizador circadiano é responsável pela gênese e manutenção dos ritmos, tendo o núcleo supraquiasmático (NSQ) como marca-passo central capaz de sincronizar os nossos ritmos endógenos aos do meio ambiente (4). A luz é a principal pista externa capaz de encarrilhar os nossos ritmos pois, na retina, possuímos células especializadas em detectar luz, bem como suas características de espectro e intensidade e, através do trato retino hipotalâmico (TRH), essa mensagem chega ao NSQ. Com efeito, a luz é responsável por modular diversas funções no nosso organismo, dentre elas o ritmo de atividade/repouso (5).

Considerando a importância da luz para regulação dos nossos ritmos e as evidências mostrando os efeitos negativos da exposição indiscriminada à luz artificial para a saúde (6,7), se faz necessário aprofundar os conhecimentos acerca dos efeitos de diferentes sistemas de exposição à luz artificial.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O ser humano, suas tecnologias e a luz elétrica

Desde o surgimento da espécie *Homo sapiens*, as invenções e tecnologias, ainda que primárias, tinham o simples papel de satisfazer determinada necessidade, mas sem a relação de total dependência observada nos dias atuais. Atualmente, ela não se restringe a uma satisfação pessoal por ter a tecnologia à disposição, mas uma dependência que abrange relações muito mais complexas na medida em que não é possível imaginar o ser humano, as

sociedades e a Terra sem as tecnologias existentes. Segundo Harari (8), estamos vivendo uma era em que o significado do que é ser humano incorpora o conceito de complexidade e mudanças tecnológicas. Desta forma, Braden Allenby e Daniel Sarewitz propuseram uma classificação em três níveis dos possíveis efeitos da tecnologia e suas interações (9). O primeiro nível compreende a realidade da efetividade imediata da tecnologia usada por aqueles que anseiam por alcançar algo, e.g. um avião que carrega uma pessoa de forma bastante segura de um lugar para outro. A rede de transporte aéreo, que é um sistema sócio-tecnológico complexo, muito menos previsível e mais complicado que o próprio avião, ocupa o nível dois de tecnologia. Por fim, o nível três engloba os sistemas de tecnologia que com suas interações são tidos como *transformative Earth systems*.

Diante desta classificação e do vislumbre da crescente inserção da tecnologia nas nossas vidas, pode-se perceber que a grande questão é a constante problematização das nossas condições, que culmina em uma intensa busca por novas soluções. Como se houvesse um compromisso cultural para tornar o mundo melhor, criamos imensas quantidades de tecnologias que acabam produzindo interações difíceis de prever e controlar (9). O avanço desenfreado das mais diversas tecnologias traz consigo consequências que não representam somente vantagens a nossa condição, e que podem se transformar em outros “problemas”, que vão necessitar outras “soluções”. Com o intuito de tornar os desafios relacionados às tecnologias menos imprevisíveis, é essencial que comecemos a pensar em uma rede de opções, tanto tecnológicas como sociais, que possam estar disponíveis no caso das tecnologias existentes começarem a produzir efeitos indesejados. A partir da classificação destes dois autores, podemos refletir sobre o impacto de uma das principais descobertas do homem - a luz elétrica- bem como das demais tecnologias relacionadas a ela na vida dos seres que habitam a Terra.

A **Tabela 1** esboça três níveis de tecnologia, definidos por Allenby e Sarewitz, aplicados à luz elétrica.

Tabela 1 - Os três níveis de tecnologia de Allenby e Sarewitz aplicados à luz elétrica.

	Metas e Efeitos	Implicações para Ação
Nível I	Iluminação de casas e vias públicas;	Poder aquisitivo tanto do Estado para instalação das redes quanto dos usuários para pagar por seus consumos;
Nível II	Possibilidade de trabalhar em ambientes até então escuros e promover melhoria na segurança pública;	Pressão econômica para o trabalho noturno e investimento do Estado em segurança pública;
Nível III	Autonomia para escolha de quando é dia e quando é noite, sem limites para quando produzir (trabalho noturno), poluição luminosa tendo impacto tanto na saúde do ser humano quanto de outros seres vivos, modificando o ecossistema;	A cultura do “tempo é dinheiro” e “o que você faz de meia-noite às 6h”, somado ao custo da energia já se encarregam de assegurar que não haja empecilhos;

A tentativa de o homem eliminar o escuro vem desde a utilização do fogo, passando pelos lampiões abastecidos com óleo de baleia. A descoberta da luz elétrica é muito recente na história da civilização, mas já é quase impossível imaginar a vida sem ela. Historicamente, depois da recém-descoberta eletricidade, a primeira tentativa de utilizá-la para iluminação artificial foi feita por Sir Humphrey Davy em 1801 ao observar que um condutor energizado produzia incandescência. Mais tarde, Davy desenvolveu a primeira lâmpada de arco voltaico. Trinta anos depois, William Staite melhorou o design da Davy e, usando o gerador elétrico inventado por Michael Faraday, tornou a lâmpada mais eficiente e confiável. Em 1841, Frederick de Moleyns registrou a primeira patente para uma lâmpada incandescente e quatro décadas depois, Joseph Swan demonstrou a primeira lâmpada incandescente prática no UK. Embora Thomas Alva Edison não tenha inventado a lâmpada incandescente per se, era um ótimo homem de negócios e, adquirindo a patente da lâmpada incandescente, ele melhorou muito seu design, tornou-a mais eficiente, confiável e acessível e, neste mesmo ano (1879), fez sua primeira demonstração pública onde prometeu: “We will make electricity so cheap that only the rich will burn candles” (1).

Apesar do sistema de corrente contínua defendido por Edison para distribuição de eletricidade ter sido responsável por iluminar as casas nos Estados Unidos por alguns anos,

foram as descobertas de Nikola Tesla introduzindo os sistemas de geradores, transformadores, motores, fios e luzes a corrente alternada, mais flexíveis e eficientes que construíram o futuro para a distribuição de energia elétrica em larga escala que iluminaria o mundo a partir de meados de 1885 (10).

2.2 Luz artificial e Poluição luminosa

Com as melhorias que tornaram a luz elétrica barata e eficiente, a disseminação mundial foi inevitável e, atualmente, a realidade que nos circunda é a de poluição luminosa (2). O mais recente atlas de iluminação artificial no céu durante a noite (**Figura 1**) nos mostra que mais de 80% do mundo e mais de 99% da população dos Estados Unidos e da Europa vivem noites mais claras, ou seja, com níveis de poluição luminosa acima do normal (11). Além de as nossas noites serem iluminadas, outro problema relacionado à disponibilidade de luz artificial é o fato de dispendermos grande parte dos nossos dias em ambiente fechados expostos a elas. Já é bem sabido que a intensidade da iluminação ao ar livre varia de 2000 a 100.000 lux, enquanto a iluminação geralmente utilizada em escritórios tem em torno de 500 lux (3). Além disso, a iluminação fluorescente apresenta menor quantidade de comprimento de onda curto (espectro azul) que a luz natural, justamente o componente do espectro considerado altamente relevante para que os efeitos biológicos não visuais da luz sejam alcançados (5).

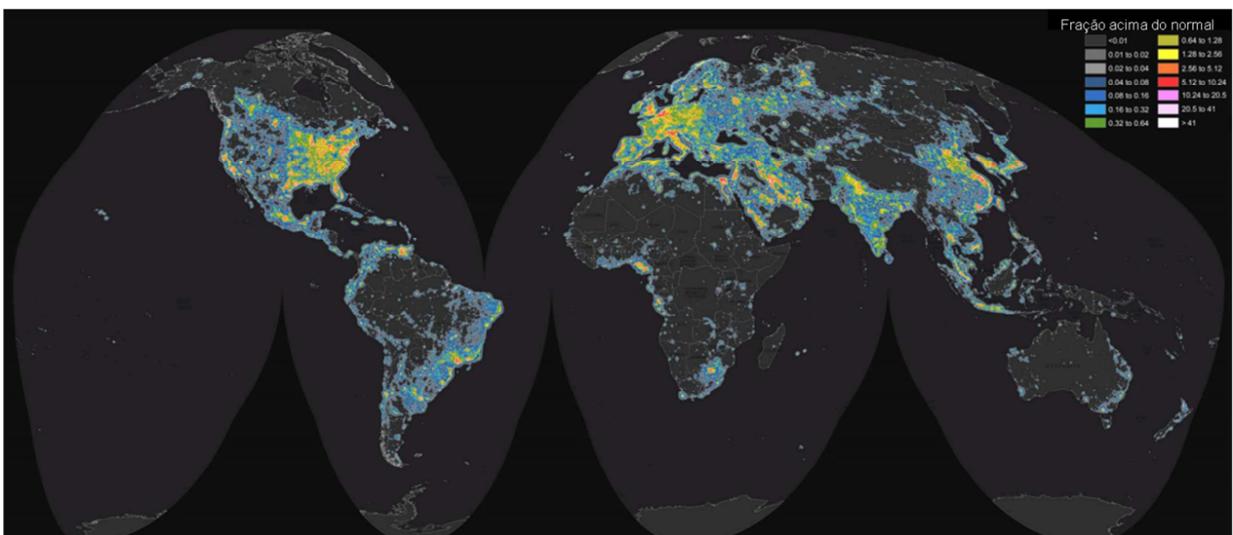


Figura 1 - Mapa mundial do brilho artificial do céu durante a noite. O mapa mostra o brilho do céu com origem em iluminação artificial com relação ao brilho natural.

Stephen Hawking, no livro “O universo numa casca de noz” (12), faz uma prospecção sobre o tamanho do problema a ser enfrentado baseado no crescimento do uso da iluminação artificial. Estima-se que se continuarmos no mesmo ritmo de crescimento populacional e de consumo de eletricidade, no ano de 2600, a população viverá em uma enorme aglomeração; e a eletricidade, principalmente na forma de luz, deixará a Terra com um brilho quase incandescente, não sendo possível ver as divisões dos diferentes continentes do espaço (Figura 2).

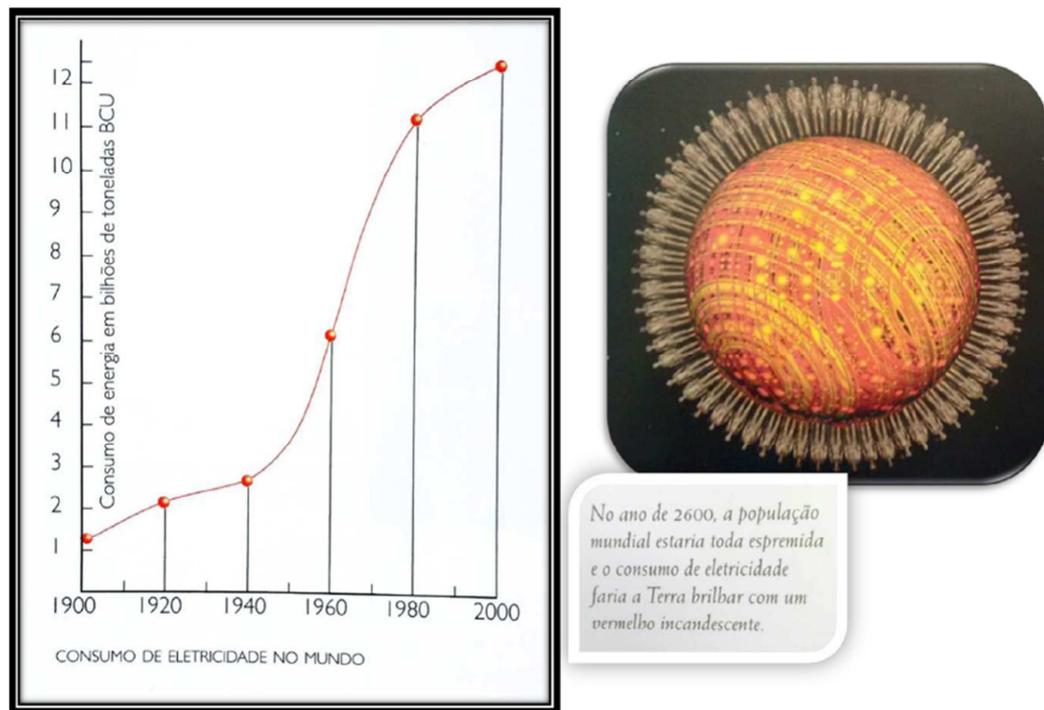


Figura 2. Evolução do consumo de eletricidade no mundo. Esquerda: Consumo de energia mundial total em bilhões de toneladas de BCU (*Bituminous Coal Unit*), onde 1 tonelada ~Unidade de Carvão Betuminoso = 8,13 MW-hr. **Direita:** Ilustração da estimativa de como será a visão da Terra em 2600.

Fonte: Adaptado de “O Universo numa Casca de Noz” 2001.

Diante do problema global de excesso de luminosidade artificial, que não era previsível quando a tecnologia relacionada à luz elétrica atingiu o nível III, se faz necessário que comecemos a pensar em outras opções para a luz elétrica disponível. Isso pois, como veremos a seguir, a luz possui extrema importância para a fisiologia dos organismos que habitam a Terra, especialmente no que se refere a regulação dos ritmos biológicos.

2.3 Necessidade evolutiva dos ritmos e o Sistema Temporizador Circadiano

À ciência que estuda os ritmos biológicos dá-se o nome de cronobiologia. Esses ritmos são identificados na imensa maioria dos seres vivos, apresentando durações e frequências diferentes dependendo do seu papel na fisiologia de cada ser vivo (13). Primeiramente é fundamental entender como e por que esses ritmos existem e sua relação para a manutenção do equilíbrio do nosso organismo.

Os sistemas das diversas formas de vida desenvolveram mecanismos para que fosse possível identificar as variações do ambiente, ou seja, um relógio biológico, e por isso, diz-se que houve uma necessidade evolutiva de ritmicidade (14). Todas as formas de vida que se desenvolveram na Terra precisaram adaptar-se às variações do ambiente que existem em função dos movimentos de rotação e translação do nosso planeta (15). Desta forma, prever as mudanças de claro/escuro, as variações de temperatura, os períodos de grande aridez bem como de chuvas torrenciais foram de extrema importância para a sobrevivência dos seres. Dispor deste relógio biológico permite ao organismo antecipar-se a determinados acontecimentos cíclicos e, desta forma, estar preparado para explorar determinadas situações ambientais desde o primeiro momento em que se manifestarem. Assim, se o organismo funciona de forma paralela ao ambiente, ele é capaz de sincronizar processos fisiológicos e comportamentais, a fim de otimizar a homeostase energética e aumentar a sobrevivência (13).

Um dos primeiros estudos desta área de cronobiologia é datado de 1729, quando o astrônomo francês Jean Jacques d'Ortous de Mairan observou o abrir e fechar das folhas da planta *Mimosa* e publicou o primeiro experimento no qual se demonstra a existência de ritmos circadianos em plantas. Durante o dia as folhas permaneciam abertas e durante a noite se fechavam, porém quando esta foi colocada em um ambiente escuro e sem contato com as variações de luz do ambiente, a planta continuava abrindo e fechando as folhas de maneira rítmica, conforme os dias e as noites (16). Ainda não se sabia qual estrutura era responsável por regular esse comportamento, mas conforme os estudos na área da cronobiologia avançaram, uma natureza altamente conservada no que se refere ao relógio através de diversos organismos, incluindo cianobactérias, fungos, plantas, *Drosophilas* e mamíferos foi sendo descoberta (17).

Os ritmos biológicos podem ser classificados de acordo com sua frequência em três grandes grupos: ritmos circadianos, ultradianos e infradianos. O termo *circadiano* foi aplicado

pela primeira vez por Franz Halberg em 1959, e de acordo com o seu significado os ritmos circadianos têm períodos de cerca de um dia, mais precisamente entre 20 e 28 horas (4). Os ritmos cujos períodos duram menos de 20 horas são ditos ultradianos e os que duram mais de 28 horas são chamados infradianos.

Na **Tabela 2** encontramos alguns exemplos de ritmos biológicos verificados em seres humanos e suas respectivas classificações (13,18).

Tabela 2 - Classificação dos ritmos biológicos de acordo com suas frequências.

Ritmo	Período	Exemplos
Circadiano	<u>1 CICLO POR DIA</u> ~24h (entre 20 e 28 horas)	Temperatura corporal Níveis de cortisol Níveis de melatonina Ciclo sono-vigília
Ultradiano	<u>MAIS DE 1 CICLO POR DIA</u> Menos de 20 horas	Respiração Batimentos cardíacos Secreção LH
Infradiano	<u>MENOS DE 1 CICLO POR DIA</u> Mais de 28 horas	Ciclo menstrual

LH - Hormônio luteinizante

Considerando que os seres vivos desenvolveram ritmos para sua adaptação e sobrevivência, os estudos que se seguiram a descobertas como a de Mairan buscaram descobrir como esses ritmos eram gerados. Nesse contexto, descobriu-se que o sistema temporizador circadiano, definido como uma rede de estruturas interligadas tem como finalidade coordenar os sistemas regulatórios hipotalâmicos impondo uma organização temporal de processos fisiológicos e estados comportamentais para promover adaptação ambiental. Desta forma, o sistema consiste em *inputs* que transmitem informação ao marca-passo circadiano, o próprio marca-passo e o mecanismo que permite expressão dos outputs rítmicos (4,19).

As evidências obtidas até hoje mostram que, em mamíferos, a figura central desse sistema ou marca-passo circadiano é o NSQ localizado no hipotálamo (20). O papel dessa estrutura na gênese dos ritmos foi descoberto em 1972, simultaneamente, por dois laboratórios de pesquisa dos Estados Unidos, coordenados pelos pesquisadores Robert Y. Moore e Irving Zucker (21). Nos artigos publicados por ambos naquele ano, roedores foram

submetidos a lesões hipotalâmicas, restritas aos NSQs, e alterações em ritmos de atividade motora, de consumo de água (22) e de corticosterona (23) foram detectadas.

O que denominamos NSQ na verdade são dois núcleos simétricos, com formato oval, situados na parte inferior do hipotálamo, ao lado das paredes inferiores do terceiro ventrículo e dorsalmente ao quiasma óptico. A denominação que por vezes trata esses núcleos como se fossem uma única estrutura se dá em razão de estarem interconectados através de muitos circuitos locais e funcionalmente atuarem como um só. De acordo com critérios anatômicos e neuroquímicos, é possível diferenciar duas zonas dentro de cada NSQ: a subdivisão situada acima do quiasma óptico e predominantemente preenchida por neurônios imunorreativos a polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e peptídeo liberador de gastrina (GRP) são designados como "core" e a subdivisão que está acima dela contendo neurônios imunorreativos a arginina vasopressina (AVP) é designada como "shell". Apesar de essa divisão ser comum tanto para o NSQ de seres humanos quanto para o de roedores, nos humanos a formação é mais difusa e é proporcionalmente muito menor (4). O conjunto das vias aferentes e eferentes que compõe o sistema temporizador circadiano estão descritos na **Figura 3**.

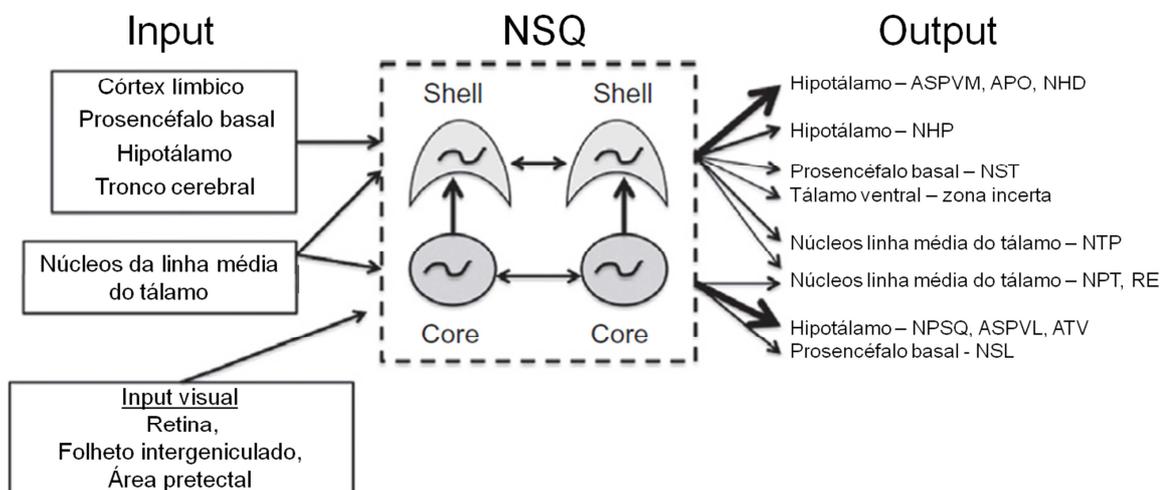


Figura 3. Diagrama mostrando as principais conexões das subdivisões do NSQ. NST, núcleo da estria terminal; NHD, núcleo hipotalâmico dorsomedial; NSL, núcleo septal lateral; APO, área pré óptica; NPT, parataenial nucleus; NPSQ, núcleo perisupraquiasmático; NHP, núcleo hipotalâmico paraventricular; NTP, núcleo paraventricular do tálamo; RE, núcleo reuniens; ASPVL, área subparaventricular lateral; ASPVM, área subparaventricular medial; ATV, área tegmental ventral; ZI, zona incerta.

Fonte: Adaptado de Moore 2013.

Com o aprofundamento e avanço das pesquisas, descobriu-se que no cerne do sistema temporizador está um mecanismo molecular que marca o tempo de forma específica em diversos tecidos pelo corpo. No entanto, esses ritmos, ainda que independentes, são sincronizados pelo NSQ, como um regente que organiza os diferentes instrumentos em uma orquestra, de acordo com o input fótico que ele recebe do meio externo. Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young foram os ganhadores do Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 2017 justamente pelas descobertas dos mecanismos moleculares que controlam os ritmos circadianos. Com os dados obtidos por estudos genéticos tanto em moscas quanto em camundongos, hoje podemos considerar que cada célula possui seu relógio interno, e o mecanismo intracelular que permite que isso ocorra envolve a interação de circuitos de retroalimentação transcricionais positivos e negativos (19,24). A maquinaria inclui os genes do relógio (do inglês *clock genes*) *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Cry1* e *Cry2*, que são essenciais para a geração de oscilações circadianas (**Figura 4**). A estabilidade das proteínas do relógio é regulada de forma que haja o ajuste das oscilações ao período de 24 h. Estas oscilações moleculares ocorrem tanto em neurônios do NSQ quanto de fora, e em células periféricas, sendo redefinidas por sincronizadores externos ou internos (25). Aos sincronizadores ou encarrilhadores externos, damos o nome de *zeitgebers*.

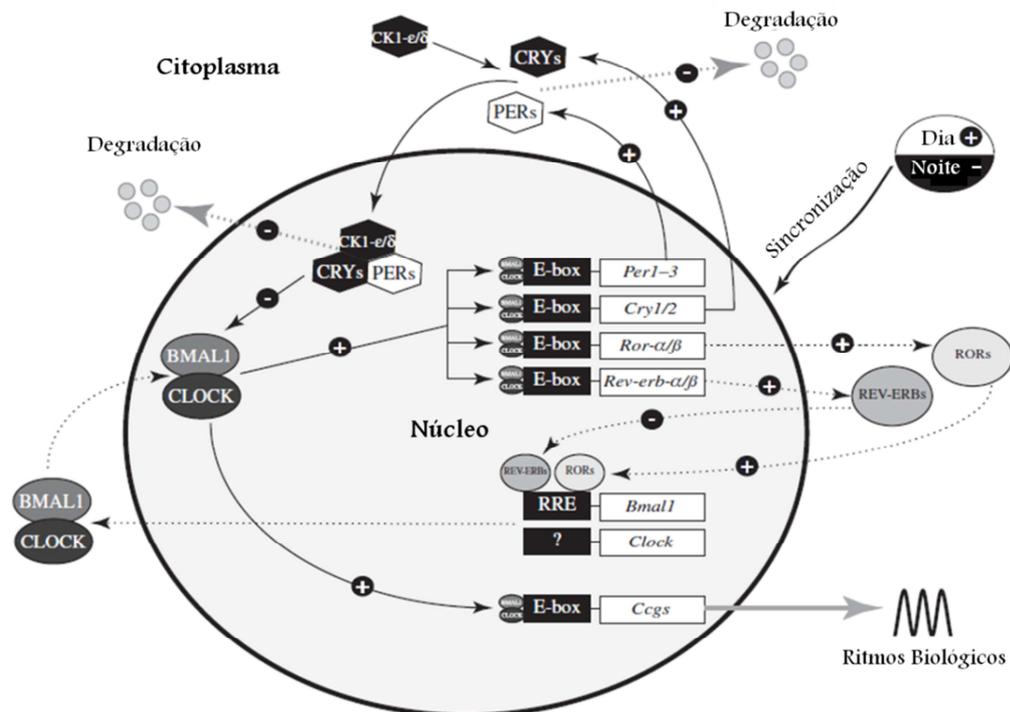


Figura 4. Modelo molecular simplificado do relógio circadiano de mamíferos. Alças de retroalimentação transcricionais-traducionais negativas (-) e positivas (+) marcam a ritmicidade circadiana. No núcleo do relógio (setas sólidas), os fatores de transcrição *Bmal1* e *Clock* formam um

heterodímero para regular a sua própria transcrição e de outros genes do relógio (e.g. famílias Per e Cry) através da ligação com promotores E-box. Os receptores nucleares Rev-erb- α/β e Ror- α/β , formam alças de retroalimentação auxiliares (setas tracejadas) para inibir e ativar a transcrição e tradução de Bmal1 e Clock respectivamente. Em geral, essas alças de retroalimentação positivas e negativas estão sincronizadas aos ciclos claro-escuro e estão diretamente envolvidas na regulação dos genes controlados pelo relógio molecular (Cggs) que geram uma grande variedade de ritmos biológicos circadianos. Caseína cinase 1 épsilon e delta (CK1- ϵ/δ) fosforila CRYs e PERs e, por fim, leva-os à degradação.

Fonte: Adaptado de Zubidat e Haim 2017.

2.4 Luz: principal *zeitgeber* e modulador do ritmo de atividade/repouso

Quando um organismo está sob condições ambientais periódicas, como é o caso de qualquer organismo na natureza, ele manifesta um ritmo circadiano, tendo o mesmo período do ambiente em função do encarrilhamento produzido por este. Neste caso, o ritmo externo não gera ritmo no organismo, mas o conduz (encarrilha) (13). Os elementos externos que o organismo utiliza como referências temporais para encarrilhar os seus ritmos são conhecidos pelo termo alemão *zeitgebers* (o que doa ou marca o tempo) (26). O *zeitgeber* com melhor nível de evidência até agora é a luz, na verdade, a alternância entre claro e escuro. Em função de sua força de encarrilhamento, a alternância claro-escuro constitui um *zeitgeber* universal, tendo seu papel sido demonstrado na maioria das espécies, inclusive seres humanos (15). Para uma dica ambiental ter o poder de sincronizar ou encarrilhar ritmos biológicos é necessário existir estruturas anatômicas ou vias fisiológicas que interliguem o ambiente à célula de forma sustentada, como por exemplo as aferências do trato retinohipotalâmico (TRH) ao NSQ (4).

Ao contrário do que se possa imaginar em relação ao papel da retina, não apenas funções relacionadas à visão são desempenhadas. Além da capacidade de detectar a luz para a formação das imagens e para rastreamento de objetos através de fotorreceptores clássicos como cones e bastonetes, a retina possui células especializadas com capacidade de regular várias funções comportamentais e fisiológicas independentes da formação da imagem (5). As células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis da retina (ipRGCs) parecem responder ao estímulo luminoso mesmo na ausência de sinalização proveniente dos fotorreceptores clássicos. No entanto, por serem células ganglionares, ou seja, responsáveis por reunir as sinalizações dos fotorreceptores da retina e convergi-las para o cérebro, as ipRGCs conseguem detectar luz de forma independente através de melanopsina e também podem mediar o input de cones e bastonetes (27). Além de apresentarem projeções para o NSQ, as ipRGCs possuem aferências em áreas responsáveis pela regulação de ritmos circadianos, sono

e humor (**Figura 5**). De forma geral, através delas, a luz é capaz de modular diversos comportamentos nos mamíferos.

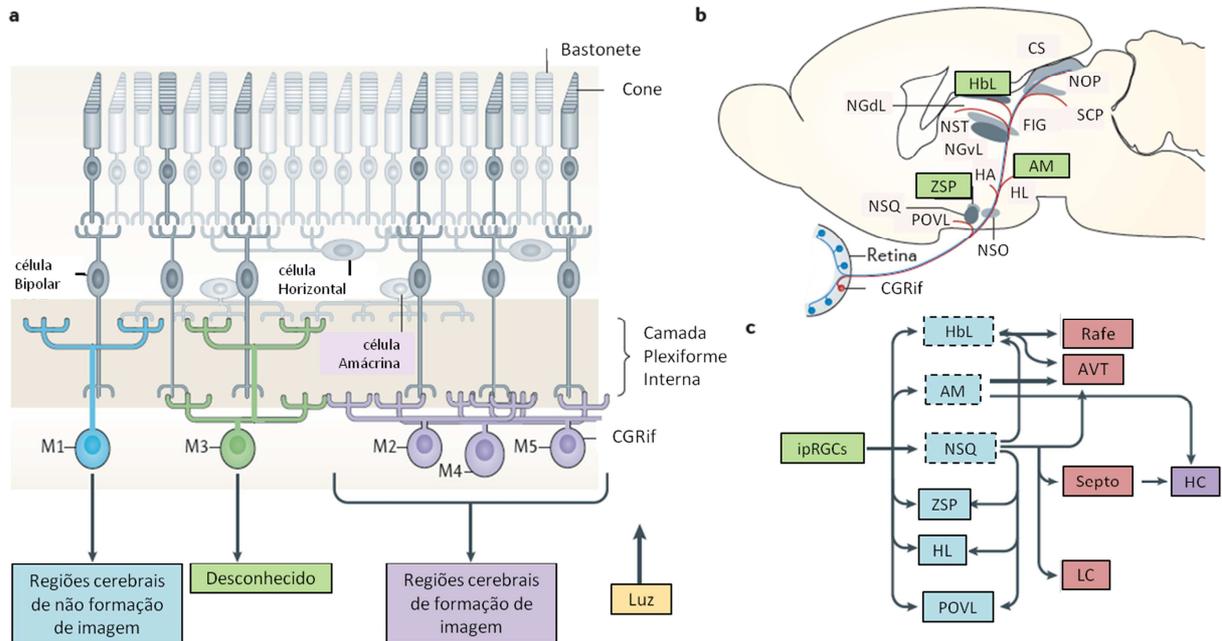


Figura 5. Circuitos cerebrais e da retina subjacentes aos efeitos da luz nas funções visuais não dependentes de formação de imagem. a | A luz detectada por cones e bastonetes é processada e sinaliza para as células ganglionares da retina (CGRs) através de células horizontais, amácrinas e bipolares. As CGRs são os únicos outputs neuronais da retina para o cérebro. Um subconjunto das CGRs (4-5% do número total de CGRs) são CGRs intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs). Existem pelo menos cinco subtipos de ipRGCs (M1-M5) com diferentes propriedades morfológicas e eletrofisiológicas que apresentam padrões de projeção difusos por todo o cérebro. **b** | As IpRGCs possuem projeções para inúmeras regiões cerebrais, incluindo muitas que têm papel nos comportamentos mediados pela luz, incluindo o encarrilhamento circadiano causado pela luz e o sono. Além disso, as IpRGCs também inervam núcleos envolvidos na depressão e / ou ansiedade, como a amígdala medial (AM), a habênula lateral (HbL) e a zona subparaventricular (ZSP) (destacadas em verde), indicando um possível papel direto da luz no humor. **c** | Vários dos alvos das ipRGC, incluindo a ZSP, a área pré-óptica ventrolateral (POVL), hipotálamo lateral (HL) e HbL, também recebem inervação do núcleo supraquiasmático (NSQ), aumentando a possibilidade de que, além da função do marcapasso, o NSQ possa também atuar como um condutor para informações de luz. Curiosamente, a AM e a HbL também são relógios periféricos do cérebro (os relógios centrais e periféricos são indicados por linhas tracejadas) que recebem inervação direta da retina direta. As áreas envolvidas na regulação do humor (área tegmental ventral (ATV) e rafe) e cognição (o hipocampo (HC)) podem ser influenciadas pela luz tanto através do NSQ ou em paralelo através da AM e HbL. HA, hipotálamo anterior; NST, núcleo da estria terminal; FIG, folheto intergenicular; LC, locus coeruleus; NGdL, núcleo geniculado dorso-lateral; NGvL, núcleo geniculado ventro-lateral; NOP, núcleo olivar pré-tectal; SCP, substância cinzenta periaquedutal; NSO, núcleo supra-óptico; CS, colículo superior.

Fonte: Adaptado de LeGates, Fernandez, e Hattar 2014.

Dentre os comportamentos rítmicos mais estudados está o ritmo de atividade/repouso que fornece dados importantes que podem refletir o estado de saúde/doença dos seres vivos (28). A forma gráfica mais conhecida e utilizada para representar os registros de atividade/repouso coletados nos estudos é por meio de actogramas (**Figura 6**).

No caso de pesquisas experimentais com roedores, o registro pode ser feito com base na locomoção do animal (sensores na caixa moradia); no consumo de água (sensores da garrafa de água); ou em vários parâmetros por meio de telemetria (eletrodos implantados em diferentes estruturas nos animais).

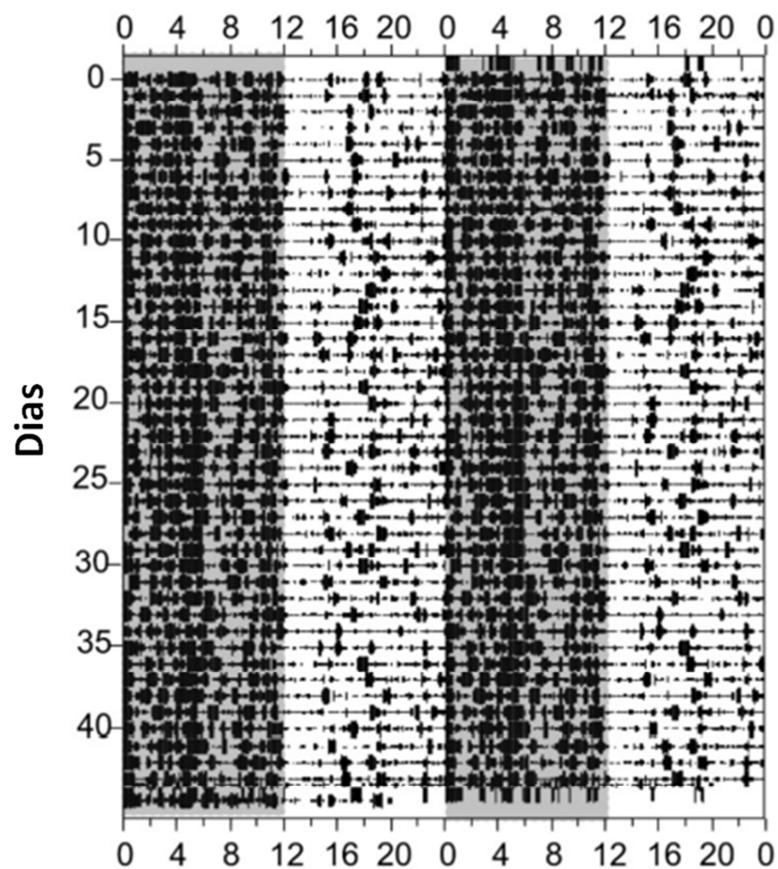


Figura 6. Representação gráfica da atividade locomotora. Neste actograma, cada linha representa os dados de um dia plotados duas vezes (“double-plotted”) para facilitar a visualização dos ritmos de atividade/repouso. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro de 12:12h. Sombreado cinza representa o período com as luzes apagadas.

Adaptado de Ben-Hamo et al. 2016 (29).

Dentre os fatores descritos como responsáveis por afetar a ritmicidade circadiana de atividade locomotora e temperatura corporal, o estresse ocupa importante posição (30,31). Os estudos com roedores que empregam privação de sono, atividade física forçada, exposição à luz durante a noite ou mudanças no período de disponibilidade de comida como modelos para mimetizar trabalho de turno também identificam alterações no ritmo de atividade locomotora dos animais (32). Dentre estas estratégias, as que utilizam luz durante o período de atividade dos roedores noturnos parecem ser mais efetivas em alterar o ritmo de atividade locomotora, o que é pertinente considerando que a luz é principal zeitgeber dentre os mamíferos.

Os estudos que submetem os animais a condições constantes de iluminação foram bastante importantes para a compreensão de toda a maquinaria responsável pela geração dos ritmos biológicos. Isso ocorreu pois, além dos resultados de dosagens hormonais apresentarem valores alterados, aspectos reprodutivos e também de atividade/repouso foram diferentes dos identificados em animais em condições de claro e escuro padrão (33–35). Esse modelo de exposição a condições ambientais constantes é bastante robusto e não se restringe apenas aos estudos de mamíferos, tanto que Rosbash e Hall utilizaram escuro constante para mostrar as comunicações intercelulares essenciais para manutenção das oscilações moleculares que são a base para sustentação dos ritmos de atividade locomotora circadiana em *Drosophila* (36). Ratos expostos tanto à iluminação constantemente ligada quanto apagada, não possuem a pista externa necessária para encarrilhar seus ritmos com o do ambiente, considerando que além da ausência do zeitgeber fótico, nenhum outro é apresentado em seu lugar. Neste caso, diz-se que o animal está em condição de livre curso (do inglês “free-running”) e que, deste modo, o NSQ e seus osciladores de autossustentação são responsáveis por manter os ritmos do organismo (37). Quando a pista fótica do ambiente está presente, ou seja, quando existe a variação em períodos de claro e escuro, o actograma é muito útil para identificação de quão encarrilhado ao zeitgeber fótico está o animal.

2.5 Luz artificial e repercussão na saúde

Neste ponto, podemos perceber o quanto e como a luz artificial influencia a fisiologia e o comportamento dos seres vivos. Como o uso irracional da iluminação artificial atingiu todos os níveis de tecnologia, houve uma ruptura na relação entre o nosso sistema temporizador endógeno e as variações claro/escuro do ambiente. Essa ruptura afeta a regulação dos ritmos

circadianos normais, na medida em que é o próprio ser humano, e não a luz do sol, que define quando começa e quando termina o dia. O que se percebe é uma maior exposição à iluminação artificial durante a noite e uma menor exposição à luz do sol durante o dia (7).

Como descrito anteriormente, tanto a intensidade quanto a frequência desta onda eletromagnética, que é a luz, são bastante diferentes quando provenientes de fontes artificiais comumente utilizadas ou de fonte solar. A ruptura de ritmos causada pela exposição inadequada a diferentes fontes de iluminação vem sendo associada a diversas condições patológicas. Isto acaba afetando processos biológicos importantes que estão sob controle circadiano, como ciclo sono/vigília, secreção de certos hormônios, função celular e expressão gênica (38). Dentre os efeitos negativos para a saúde, podemos citar as associações encontradas com alterações no humor, no metabolismo, no risco para desenvolver câncer e no sistema imunológico (39). Mure et al. publicaram recentemente na revista *Science* um atlas transcriptômico nos principais tecidos neurais e periféricos de primata, mostrando que mais 81% do genes que codificam proteínas apresentam ritmo diário de expressão, e que genes ubíquos que participam em função celulares essenciais exibem expressão rítmica de maneira específica conforme o tecido (40). Esses dados nos fazem pensar que talvez muitas outras doenças, transtornos e sintomas podem ter sim, em sua fisiopatologia, disrupção circadiana relacionada, considerando a expressão genética rítmica em grande parte dos tecidos do corpo.

Um exemplo bastante difundido de como a mudança de fotoperíodo pode provocar uma disrupção e, conseqüentemente, afetar a saúde é o transtorno afetivo sazonal (SAD), cuja ocorrência se dá em função das alterações na duração do dia e da noite conforme as estações do ano. Essa relação entre o SAD e o declínio do fotoperíodo foi atribuída à prevalência conforme a latitude de ocorrência dos casos, à regularidade de sua ocorrência no outono e inverno com remissão espontânea na primavera e no verão, e à eficácia da luz como forma de tratamento (41,42). Já se demonstrou a influência de variações de fotoperíodo semelhantes às sazonais nos ritmos biológicos de roedores, onde se viu que uma melhor adaptação dos ritmos se dá com transição de um fotoperíodo mais longo (16h30min de luz e 7h30min de escuro) para um fotoperíodo mais curto (7h30min de luz e 16h30min de escuro) do que o contrário (43). Outra condição que está associada a alterações no humor é a exposição à luz durante a noite pelos trabalhadores de turno, o que os torna mais suscetíveis a episódios depressivos (39). Além disso, a ausência de janelas possibilitando o mínimo contato com a luz natural no local de trabalho demonstrou possuir associação com sintomas depressivos (6). Estudos em modelos animais mostram que a ruptura dos ritmos circadianos através da exposição indevida

à luz pode afetar o comportamento através de seu impacto na plasticidade neuronal e na neurotransmissão, acarretando prejuízos na capacidade de memorizar e aprender e em humor deprimido (44–46).

A adoção generalizada da luz elétrica pelo ser humano permitiu aos homens maior flexibilidade no controle do ambiente, tornando as sociedades mais seguras, mais ricas e mais produtivas. Infelizmente, o impacto desta tecnologia na biologia circadiana dos organismos não foi algo previsto e muito menos priorizado, e só agora os efeitos à saúde estão começando a ser estudados e as alternativas para diminuí-los discutidas.

3. JUSTIFICATIVA

O estudo desenvolvido e descrito nesta dissertação justifica-se com base nos seguintes pontos:

- Elucidar papel da iluminação de forma geral nos ritmos de atividade-reposo se aplicada desde o início da gestação;
- Aprofundar os conhecimentos acerca da evolução dos ritmos de atividade-reposo em animais submetidos a condições constantes de iluminação;
- Preocupação em relação à influência dos hábitos modernos de escassez de luz natural durante o dia e falta de escuro durante a noite em processos saúde-doença;
- Aprofundar os conhecimentos a respeito da iluminação LED com características especiais de temperatura de cor no comportamento de atividade dos animais, por seu potencial como tecnologia de iluminação que possa diminuir os impactos negativos da iluminação utilizada atualmente.

4. HIPÓTESE

A hipótese deste estudo é que a exposição a diferentes tipos de fotoperíodo e sistemas de iluminação desde o início da gestação é capaz de influenciar o comportamento de roedores, com seus reflexos observados no ritmo de atividade/repouso. De forma mais específica, espera-se reproduzir os resultados já descritos na literatura em relação a condições constantes de iluminação, além de diferenciar os efeitos de um sistema de iluminação que procura mimetizar as variações naturais de luz durante o dia de um sistema padrão que não apresenta essas variações.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto de diferentes sistemas de iluminação e durações de fotoperíodo aplicados desde o início da gestação nos ritmos de atividade/repouso de ratos Wistar.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a evolução do ritmo de atividade/repouso entre os grupos de estudo através de actogramas;
- Identificar o período principal do ritmo de atividade/repouso de cada grupo com base no cálculo de Sokolove-Bushell;
- Comparar o ritmo de atividade/repouso entre os grupos de estudo através dos parâmetros: amplitude relativa, soma de atividade diária, *intradaily variability* (IV), *interdaily stability* (IS), média de atividade durante as cinco horas menos ativas (L5), média de atividade durante as dez horas mais ativas (M10) e acrofase;
- Comparar a força dos harmônicos que constituem o ritmo de atividade/repouso entre os grupos de estudo, bem como identificar se existe variação neste parâmetro de acordo com o tempo;

6. ARTIGO

Impact of early exposure to different lighting systems and photoperiod lengths on the development of Wistar rats' rest-activity behavior

Melissa A. B. Oliveira^{1,2*}, Maria Elisa Calcagnotto^{3,4,5}, Antoni Díez-Noguera⁶, Maria Paz Hidalgo^{1,2,7}

1 Laboratório de Cronobiologia e Sono, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

2 Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

3 Postgraduate Program in Biological Sciences: Biochemistry, Department of Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

4 Neurophysiology and Neurochemistry of Neuronal Excitability and Synaptic Plasticity Laboratory-NNESP Lab., Biochemistry Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

5 Postgraduate Program in Neuroscience, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

6 Department de Fisiologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

7 Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

*Corresponding Author

Melissa Alves Braga de Oliveira, Laboratório de Cronobiologia e Sono, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350 sala 12107, 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: +55 51 33596339. E-mail address: labcronoesono@hcpa.edu.br

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destacamos os seguintes achados do experimento realizados para esta dissertação:

- A luz circadiana é capaz de alterar o comportamento de atividade de roedores através da mudança gradativa de sua temperatura de cor que tenta mimetizar as variações naturais de iluminação do ambiente;
- O pico reativo de atividade no início da fase clara e a acrofase do ritmo de atividade/repouso foram os parâmetros capazes de diferenciar os grupos CL e SL.

Estes achados apresentam um potencial translacional, uma vez que:

- A iluminação com espectro de cor pode ser uma alternativa para minimizar os efeitos negativos da exposição indiscriminada e em excessiva à iluminação artificial, já que mimetizando as variações naturais da luz, permitem ao organismo antecipar-se em relação às variações cíclicas do ambiente.
- As condições de iluminação padrão utilizadas nos biotérios não reproduzem as condições naturais do ambiente e poderiam ser repensadas tendo em vista a melhoria na confiabilidade dos dados produzidos.
- Tendo em vista o crescente número de evidências mostrando o impacto da luz artificial tanto na saúde do ser humano quanto no equilíbrio do meio ambiente, políticas públicas que deem atenção à questão da iluminação artificial em ambientes de trabalho, hospitais e escolas, bem como ao fenômeno de poluição luminosa nas cidades são fundamentais.

Portanto, as nossas perspectivas são:

- Realizar estudos em seres humanos que avaliem o efeito da iluminação artificial em desfechos como ganho de peso (neonatos em UTIs pediátricas) e sintomas psiquiátricos (internação psiquiátrica hospitalar).
- Aprofundar os conhecimentos a cerca da luz circadiana em desfechos eletrofisiológicos, metabólicos e comportamentais.
- Testar a utilização da iluminação circadiana, como uma ferramenta que possibilite a minimização dos efeitos da exposição excessiva à iluminação artificial (como pacientes internados, neonatos em processo de ganho de peso e trabalhadores de conglomerados urbanos sem acesso à iluminação natural).

8. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Haim A, Portnov, Boris A. Light Pollution as a New Risk Factor for Human Breast and Prostate Cancers. 2013;168.
2. Chepesiuk R. Missing the Dark: Health Effects of Light Pollution. *Environ Health Perspect*. 2009 Jan;117(1):A20–7.
3. Mills P, Tomkins SC, Schlangen LJ. The effect of high correlated colour temperature office lighting on employee wellbeing and work performance. *J Circadian Rhythms* [Internet]. 2007 Jan 11 [cited 2018 Feb 19];5(0). Available from: <http://www.jcircadianrhythms.com/articles/10.1186/1740-3391-5-2/>
4. Moore RY. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:1–28.
5. LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jul;15(7):443–54.
6. Harb F, Hidalgo MP, Martau B. Lack of exposure to natural light in the workspace is associated with physiological, sleep and depressive symptoms. *Chronobiol Int*. 2015 Apr;32(3):368–75.
7. Smolensky MH, Sackett-Lundeen LL, Portaluppi F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiol Int*. 2015;32(8):1029–48.
8. Yuval Noah Harari. HOMO DEUS - Uma breve história do amanhã. Companhia das Letras; 2016. 448 p.
9. Braden R. Allenby, Daniel Sarewitz. *The Techno-Human Condition*. The MIT Press; 2011. 240 p.
10. John Jacob O’Neill. *Prodigal Genius - The Life of Nikola Tesla*. Brotherhood of Life Inc; 1994.
11. Falchi F, Cinzano P, Duriscoe D, Kyba CCM, Elvidge CD, Baugh K, et al. The new world atlas of artificial night sky brightness. *Sci Adv*. 2016;2(6):e1600377.
12. Hawking S. *O universo numa casca de noz*. Editora Intrínseca; 2016. 287 p.
13. Antoni Díez-Noguera, Trinitat Cambras Riu, JV Hortensi, NC Cucurela. *Cronobiologia*. Livre Editora; 2007. 160 p.
14. Vaze KM, Sharma VK. On the adaptive significance of circadian clocks for their owners. *Chronobiol Int*. 2013 May;30(4):413–33.
15. Roenneberg T, Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol*. 2016 May 23;26(10):R432–43.
16. Silver R, Rainbow M. The Suprachiasmatic Nucleus and the Circadian Timekeeping System of the Body. In: *Neuroscience in the 21st Century* [Internet]. Springer, New

- York, NY; 2013 [cited 2018 Feb 20]. p. 1847–88. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-1997-6_66
17. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL, et al. Circadian Rhythms from Multiple Oscillators: Lessons from Diverse Organisms. *Nat Rev Genet.* 2005 Jul;6(7):544–56.
 18. Van Dongen HPA, Kerkhof GA, Dinges DF. Human Circadian Rhythms. In: Ph.D AS, editor. *Molecular Biology of Circadian Rhythms* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2004 [cited 2018 Feb 20]. p. 255–69. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471459186.ch11/summary>
 19. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002 Aug 29;418(6901):935–41.
 20. Duffy JF, Czeisler CA. Effect of Light on Human Circadian Physiology. *Sleep Med Clin.* 2009 Jun;4(2):165–77.
 21. Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms.* 1998 Apr;13(2):100–12.
 22. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972 Jun;69(6):1583–6.
 23. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 1972 Jul 13;42(1):201–6.
 24. Zubidat AE, Haim A. Artificial light-at-night - a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2017 Jul 26;28(4):295–313.
 25. Teboul M, Gréchez-Cassiau A, Guillaumond F, Delaunay F. How nuclear receptors tell time. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2009 Dec;107(6):1965–71.
 26. Lall GS, Atkinson LA, Corlett SA, Broadbridge PJ, Bonsall DR. Circadian entrainment and its role in depression: a mechanistic review. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2012 Oct;119(10):1085–96.
 27. Schmidt TM, Chen S-K, Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci.* 2011 Nov;34(11):572–80.
 28. Ávila Moraes C, Cambras T, Diez-Noguera A, Schimitt R, Dantas G, Levandovski R, et al. A new chronobiological approach to discriminate between acute and chronic depression using peripheral temperature, rest-activity, and light exposure parameters. *BMC Psychiatry.* 2013 Mar 9;13:77.
 29. Ben-Hamo M, Larson TA, Duge LS, Sikkema C, Wilkinson CW, Iglesia HO de la, et al. Circadian Forced Desynchrony of the Master Clock Leads to Phenotypic Manifestation of Depression in Rats. *eNeuro.* 2016 Nov 1;3(6):ENEURO.0237-16.2016.

30. Wells AM, Ridener E, Bourbonais CA, Kim W, Pantazopoulos H, Carroll FI, et al. Effects of Chronic Social Defeat Stress on Sleep and Circadian Rhythms Are Mitigated by Kappa-Opioid Receptor Antagonism. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2017 Aug 9;37(32):7656–68.
31. Pilz LK, Trojan Y, Quiles CL, Benvenuti R, Melo G, Levandovski R, et al. Effects of N-acetylcysteine and imipramine in a model of acute rhythm disruption in BALB/c mice. *Chronobiol Int*. 2015 Mar;32(2):248–54.
32. Guerrero-Vargas NN, Espitia-Bautista E, Buijs RM, Escobar C. Shift-work: is time of eating determining metabolic health? Evidence from animal models. *Proc Nutr Soc*. 2018 Jan 8;1–17.
33. Wideman CH, Murphy HM. Constant light induces alterations in melatonin levels, food intake, feed efficiency, visceral adiposity, and circadian rhythms in rats. *Nutr Neurosci*. 2009 Oct;12(5):233–40.
34. Aschoff J. Circadian rhythms: influences of internal and external factors on the period measured in constant conditions. *Z Tierpsychol*. 1979 Mar;49(3):225–49.
35. Khizhkin EA, Ilukha VA, Vinogradova IA, Uzenbaeva LB, Ilyina TN, Yunash VD, et al. Physiological and Biochemical Mechanisms of Lifespan Regulation in Rats Kept Under Various Light Conditions. *Curr Aging Sci*. 2017;10(1):49–55.
36. Peng Y, Stoleru D, Levine JD, Hall JC, Rosbash M. *Drosophila* free-running rhythms require intercellular communication. *PLoS Biol*. 2003 Oct;1(1):E13.
37. Pittendrigh CS, Daan S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *J Comp Physiol*. 1976 Oct 1;106(3):333–55.
38. Cho Y, Ryu S-H, Lee BR, Kim KH, Lee E, Choi J. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1294–310.
39. Bedrosian TA, Nelson RJ. Timing of light exposure affects mood and brain circuits. *Transl Psychiatry*. 2017 Jan;7(1):e1017.
40. Mure LS, Le HD, Benegiamo G, Chang MW, Rios L, Jillani N, et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science*. 2018 Feb 8;
41. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Jan;41(1):72–80.
42. Wirz-Justice A, Kräuchi K, Graw P. An underlying circannual rhythm in seasonal affective disorder? *Chronobiol Int*. 2001 Mar;18(2):309–13.
43. Quiles CL, de Oliveira MAB, Tonon AC, Hidalgo MPL. Biological adaptability under seasonal variation of light/dark cycles. *Chronobiol Int*. 2016;33(8):964–71.

44. Weiner N, Clement HW, Gems D, Wesemann W. Circadian and seasonal rhythms of 5-HT receptor subtypes, membrane anisotropy and 5-HT release in hippocampus and cortex of the rat. *Neurochem Int.* 1992 Jul;21(1):7–14.
45. Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, Morrison JH, McEwen BS. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 25;108(4):1657–62.
46. Fujioka A, Fujioka T, Tsuruta R, Izumi T, Kasaoka S, Maekawa T. Effects of a constant light environment on hippocampal neurogenesis and memory in mice. *Neurosci Lett.* 2011 Jan 13;488(1):41–4.

10. CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA CEUA/HCPA (ANEXO II)



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

A Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/HCPA) analisou o projeto.

Projeto: 160044
Data da Versão do Projeto: 17/05/2016

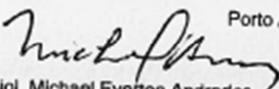
Pesquisadores:
MARIA PAZ LOAYZA HIDALGO
JULIANA CASTILHOS BEAUVALET
MAYARA VENDRAMIN PASQUETTI
MARIA ELISA CALCAGNOTTO
MELISSA ALVES BRAGA DE OLIVEIRA

Título: ANÁLISE ELETROFISIOLÓGICA DOS EFEITOS DA ILUMINAÇÃO CIRCADIANA

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08/10/2008, que estabelece procedimentos para o uso científico de animais.

- Os membros da CEUA/HCPA não participaram do processo de avaliação de projetos onde constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEUA/HCPA.

Porto Alegre, 27 de maio de 2016.



Biol. Michael Everton Andrades
Coordenador CEUA/HCPA

11. PRODUÇÃO CIENTÍFICA (ANEXO III)

Abaixo, estão listados os resumos publicados em anais de eventos, apresentações orais, palestras, premiações, divulgações em ciência e artigos científicos que foram produzidos com a participação da aluna como integrante do Laboratório de Cronobiologia e Sono do HCPA desde 2012, destacando a produção durante seu período de formação enquanto aluna de mestrado (março/2016 à março/2018) no PPG Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Pôster:

- Oliveira MAB, Moraes CA, Levandovski RM, de Souza CM, Hidalgo MP. The Role of Activity for Rhythms Disruption in Night Shift Workers. 32ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2012.
- Oliveira MAB, Levandovski RM, Achutti LE, Ferreira KR, Goldim JR, Hidalgo MP. A utilização do método genealógico como forma de caracterizar o isolamento cultural e social em comunidades quilombolas. 32ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2012.
- Oliveira MAB, Sasso EM, Uchoa DM, Hidalgo MP. Effects of Melatonin and Exposure to Different Light/dark Cycles in na Animal Modelo of Mammary Carcinogenesis. 33ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2013.
- Sasso EM, Oliveira MAB, Hidalgo MP. Effects of Melatonin and Exposure to Different Light/dark Cycles in na Animal Modelo of Mammary Carcinogenesis. XXVIII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, Centro de Convenções do Hotel Gloria em Caxambu – Minas Gerais, 2013.
- Oliveira MAB, Sasso EM, Hidalgo MP. Effects of Melatonin and Exposure to Different Light/dark Cycles in na Animal Modelo of Mammary Carcinogenesis. XXV Salão de Iniciação Científica da UFRGS, 2013.
- Oliveira MAB, Harb F, Hidalgo MP, Martau B. Cronodisrupção está associada à falta de exposição à iluminação natural no ambiente de trabalho. XXVI Salão de Iniciação Científica da UFRGS, 2014.
- Oliveira MAB, Harb F, Hidalgo MP, Martau B. Cronodisrupção está associada à falta de exposição à iluminação natural no ambiente de trabalho. 34ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2014.

- De Souza CM, Carissimi A, Costa D, Francisco AP, Medeiros MS, Ilgenfritz CAV, Oliveira MAB, Frey BN, Adan A, Hidalgo MP. Development of a Mood Rhythm Instrument. 35ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2015.
- Quiles CL, de Oliveira MAB, Tonon AC, Pilz LK, Hidalgo MP. Mudança de Fotoperíodo: Proposta de Modelo Experimental. 35ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2015.
- Quiles CL, Tonon AC, de Oliveira MAB, Beauvalet JC, Hidalgo MPL. Avaliação do Efeito da Iluminação Artificial nos Ritmos Biológicos e Metabolismo. Reunião Regional da SBPC em Palhoça, Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL, Palhoça, SC, 2016.
- Tonon AC, Quiles CL, de Oliveira MAB, Beauvalet JC, Hidalgo MPL. Avaliação do Efeito da Iluminação nos Ritmos Biológicos de Ratos Wistar. 36ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2016.
- Tonon AC, Quiles CL, de Oliveira MAB, Beauvalet JC, Hidalgo MP. Biological Adaptability Under Seasonal Variation of Light/Dark Cycles. XXXI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, Centro de Convenções e Eventos do Bourbon Cataratas, Foz do Iguaçu, PR, 2016.
- Fabris RC, De Souza CM, Ilgenfritz CAV, Carissimi A, Oliveira MAB, Francisco AP, Medeiros MS, Costa D, Frey BN, Adan A, Hidalgo MP. Tradução para Espanhol e Validação do Instrumento de Ritmo de Humor. 36ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2016.
- Machado V, Pilz LK, Oliveira MAB, Levandovski R, Roenneberg T, Hidalgo MP. Estudo da associação entre exposição à luz, sono e depressão em comunidade quilombolas. XXVIII Salão de Iniciação Científica da UFRGS, 2016.
- Pilz LK, Oliveira MAB, Machado V, Levandovski R, Roenneberg T, Hidalgo MP. Estudo da associação entre exposição à luz, sono e depressão em comunidade quilombolas. I Simpósio Internacional de Saúde da População Negra, Porto Alegre – RS, 2016.
- Pilz LK, Oliveira MAB, Machado V, Levandovski R, Roenneberg T, Hidalgo MP. What we learned from Quilombolas about light, sleep and depression. 23rd Congresso of the European Sleep Research Society, Bologna, 2016.

- Quiles CL, de Oliveira MAB, Beauvalet JC, Tonon AC, Hidalgo MP. Efeitos da Iluminação Artificial nos Ritmos Biológicos e Metabolismo em Ratos Wistar. 69ª Reunião Anual da SBPC, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte/MG, 2017.
- Sasso EM, Uchoa DM, de Oliveira MAB, Quiles CL, Boni VHF, Hidalgo MP. Efeitos da Melatonina e Exposição a Diferentes Ciclos de Claro/Escuro em Modelo Animal de Carcinogênese Mamária. 69ª Reunião Anual da SBPC, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte/MG, 2017.
- Oliveira MAB, Carissimi A, De Souza CM, Ilgenfritz CAV, Francisco AP, Medeiros MS, Fabris RC, Frey BN, Adan A, Hidalgo MP. Validação do Instrumento de Ritmo de Humor com Avaliação de Parâmetros Cronobiológicos. 69ª Reunião Anual da SBPC, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte/MG, 2017.
- Pilz LK, Oliveira MAB, Machado V, Levandovski R, Roenneberg T, Hidalgo MP. Estudo da Associação entre exposição à luz, sono e depressão em comunidades quilombolas. 69ª Reunião Anual da SBPC, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte/MG, 2017.
- Tonon AC, Quiles CL, de Oliveira MAB, Beauvalet JC, Hidalgo MP. A Luz Artificial Modifica Os Ritmos Biológicos e o Metabolismo de Ratos Wistar. 37ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2017.
- Rosa GS, Andrades GS, Pilz LK, Oliveira MAB, Hidalgo MP. Impacto da Série "13 Reasons Why" da Saúde Mental de Adolescentes. 37ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2017.
- Abreu AOV, Oliveira MAB, Hidalgo MP. Influência de Diferentes Tipos de Iluminação dos Ritmos de Atividade/Repouso de Ratos Wistar. 37ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, 2017.
- Abreu AOV, Oliveira MAB, Hidalgo MP. Influência de Diferentes Tipos de Iluminação dos Ritmos de Atividade/Repouso de Ratos Wistar. XXIX Salão de Iniciação Científica da UFRGS, RS, 2017.
- Oliveira MAB, Pilz LK, Kieling C, Salum GA, Passos IC, Borda Telles LE, Rohde LA, Hauck S, Hidalgo MP. Contextualização do Saber: Desenvolvimento de Estudos sobre o Ciclo Vital Humano na Disciplina de Psicologia Médica I. XIII Salão de Ensino da UFRGS, RS, 2017.

- Santos DP, Beauvalet JC, Oliveira MAB, Amorim FA, Freitas JJ, Hidalgo MP. Avaliação do Efeito da Iluminação com Ritmicidade Circadiana no Desenvolvimento Puberal de Ratas Wistar. XXIX Salão de Iniciação Científica da UFRGS, RS, 2017.
- Tonon AC, Quiles CL, Oliveira MAB, Beauvalet JC, Hidalgo MP. Artificial Light Modifies Biological Rhythms and Metabolism of Wistar Rats. XXXII Reunião Anual da FeSBE, Campos do Jordão Convention Center em Campos do Jordão – SP, 2017.
- Tonon AC, Quiles CL, Oliveira MAB, Beauvalet JC, Hidalgo MP. Artificial Light Modifies Biological Rhythms and Metabolism of Wistar Rats. World Congress on Brain, Behavior and Emotion, Centro de Eventos FIERGS em Porto Alegre/RS, 2017.
- Carissimi AC, Pilz LK, Oliveira MAB, Santos DP, Amorim FA, Beauvalet JC, Tonon AC, Ilgenfritz CAV, Hidalgo MP. Seu Corpo, Seu Tempo: Uma Experiência e Difusão e Ensino na Internet. XIII Salão de Ensino da UFRGS, 2017.

Apresentação Oral: Oliveira MAB, Carissimi A, Achutti LE, Ferreira KR, Goldim JR, Levandovski RM, Hidalgo MP. A utilização do método genealógico como forma de caracterizar o isolamento cultural e social em comunidades quilombolas. II Jornada Científica do Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre – RS, 2013.

Palestras:

- Palestrante no Minicurso “Fatores Associados à Restrição de Sono: O que fazer?”, realizada na XXIII Semana Acadêmica de Medicina da UFRGS em 2017.
- Palestra “Sono e ritmos biológicos na saúde da mãe e do bebê” durante o I Simpósio de Saúde Materno Infantil, Caxias do Sul – RS, 2017.

Vídeo: Tonon AC, Quiles CL, Oliveira MAB, Beauvalet JC, Hidalgo MPL. Resgatando o Escuro: a Luz ao Encontro da Fisiologia. VI Feira de Inovação Tecnológica da UFRGS – FINOVA em 2016.

Premiações:

- Destaque na área Ciências da Saúde e Ciências Biológicas da VI Feira de Inovação Tecnológica da UFRGS, 2016.

- Menção Honrosa na XXXI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, Centro de Convenções e Eventos do Bourbon Cataratas, Foz do Iguaçu, PR, 2016.
- Menção Honrosa para o trabalho “Efeitos da Iluminação Artificial nos Ritmos Biológicos e Metabolismo em Ratos Wistar” na 69ª Reunião Anual da SBPC, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte/MG, 2017.
- Menção Honrosa para o trabalho “Efeitos da Melatonina e Exposição a Diferentes Ciclos de Claro/Escuro em Modelo Animal de Carcinogênese Mamária” na 69ª Reunião Anual da SBPC, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte/MG, 2017.
- Pôster Destaque de dia na 32ª Semana Científica do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS. The Role of Activity for Rhythms Disruption in Night Shift Workers. 2012.
- Destaque na sessão Bioética, Ensino Médico e Epidemiologia no XXIV Salão de Iniciação Científica da UFRGS (Apresentação: Melissa Alves Braga de Oliveira. The Role of Activity for Rhythms Disruption in Night Shift Workers), 2012.
- Jovem Pesquisador SIC XXVIII (Apresentação: Valdomiro Machado. Estudo da associação entre exposição à luz, sono e depressão em comunidades quilombolas), UFRGS, 2016.

Artigos publicados

Quiles, CL ; Oliveira, MAB ; Piazza, FV ; Pilz, LK; Hidalgo, MP. Mudança de fotoperíodo: proposta de modelo experimental. CLINICAL & BIOMEDICAL RESEARCH, v. 34, p. 307-312, 2014.

Quiles CL, de Oliveira MA, Tonon AC, Hidalgo MP. Biological adaptability under seasonal variation of light/dark cycles. Chronobiol Int. 2016;33(8):964-71. doi: 10.1080/07420528.2016.1182175. Epub 2016 May 24. PubMed PMID: 27222076.

de Souza, Camila M., Carissimi, Alicia, Costa, Daniele, Francisco, Ana Paula, Medeiros, Madeleine S., Ilgenfritz, Carlos A., de Oliveira, Melissa A., Frey, Benicio N., & Hidalgo, Maria Paz. (2016). The Mood Rhythm Instrument: development and preliminary report. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 38(2), 148-153. <https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1763>

Francisco, AP ; **Oliveira, MAB** ; Carissimi, A ; Fabris, R. ; Ilgenfritz, CA ; Souza, CM; Medeiros, MS; Adan, A. ; Hidalgo, MP. Spanish translation of the mood rhythm instrument: a novel approach to mood evaluation. *Clinical and Biomedical Research*, v. 37, p. 41-47, 2017.

Castilhos Beauvalet, Juliana; Luísa Quiles, Caroline ; **Alves Braga De Oliveira, Melissa** ; Vieira Ilgenfritz, Carlos Augusto ; Hidalgo, Maria Paz ; Comiran Tonon, André . Social Jetlag In Health And Behavioral Research: A Systematic Review. *Chronophysiology And Therapy*, V. Volume 7, P. 19-31, 2017.

Artigos submetidos

Luísa K. Pilz , Rosa Levandovski ,Melissa A. B. Oliveira , Maria Paz Hidalgo, Till Roenneberg. Sleep and light exposure across different levels of urbanisation in Brazilian communities. **Status:** Submetido à revista Scientific Reports (Qualis Capes - Medicina II – A1) em Jan/2018 em processo de revisão pelos autores após peer-review.

Alicia Carissimi, Melissa Alves Braga de Oliveira, Benicio N. Frey, Ana Paula Francisco, Madeleine Scop Medeiros, Raul Costa Fabris, Carlos Augusto Vieira Ilgenfritz, Camila Morelato De Souza, Ana Adan, Maria Paz Hidalgo. Spanish validation of the Mood Rhythm Instrument and its relationship with chronotype and social jetlag, **Status:** Submetido à revista Plos One (Qualis Capes - Medicina II – A2) em Out/2017 aguardando decisão editor.

Alicia Carissimi, Luísa K. Pilz, Melissa A. B. Oliveira, Ana Paula Francisco, Raul Fabris, Madeleine Medeiros, Marina Scop, Benicio Frey, Ana Adan, Maria Paz Hidalgo. Rhythmicity of Mood Symptoms in Individuals at Risk for Psychiatric Disorders. **Status:** Submetido à revista Scientific Reports (Qualis Capes - Medicina II – A1) em Fev/2018 aguardando decisão editor.

Caroline Luísa Quiles, Melissa Alves Braga de Oliveira, Julian Castilhos Beauvalet, André Comiran Tonon, Maria Paz Hidalgo. The influence of distinct light color temperature on metabolism and biological rhythms of Wistar rats. **Status:** Submetido à revista Environmental Pollution (Qualis Capes - Medicina II – A1) em Fev/2018 aguardando decisão editor.