

Gênese e ontogênese do ritmo de sono/vigília em humanos

Genesis and ontogenesis of sleep/wake rhythm in humans

Clarissa Bueno^{1,*}, Daniela Wey²

¹Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, USP

²Departamento de Saúde Ambiental, Faculdade de Saúde Pública, USP

*Contato do autor: cbueno@usp.br

Resumo. Os organismos sofrem transformações ao longo do tempo, seja ao longo de anos, um dia ou algumas horas. Os ritmos biológicos referem-se às oscilações cíclicas observadas na matéria viva e apresentam um componente endógeno que se relaciona com o ambiente. A expressão destes ritmos e sua relação com o ambiente se modifica durante a vida, como ocorre com os padrões de sono/vigília. Neste artigo apresentamos uma revisão sobre o desenvolvimento do ritmo de sono/vigília ao longo da vida, descrevendo o processo de consolidação de um ritmo circadiano sincronizado durante a infância, as modificações na fase deste ritmo na adolescência e, posteriormente, suas mudanças de fase e amplitude na terceira idade, enfocando a interação com fatores cíclicos ambientais.

Palavras-chave. Ritmo; Circadiano; Ontogênese; Recém-nascido; Envelhecimento..

Abstract. Living organisms undergo changes over time, which can be seen along years, one day or several hours. Biological rhythms are understood as cyclical fluctuations observed in the living matter and present an endogenous component which is influenced by the environment. The expression of these rhythms and its relation to the environment also changes along the individual's life, as we observe with sleep/wake patterns. In this article we present a review about the development of sleep/wake rhythm throughout life, describing the consolidation process of a synchronized circadian rhythm along childhood, the phase changes of sleep/wake cycle along adolescence and, afterwards, its phase and amplitude modifications in the elderly, focusing the interaction with environmental cyclical factors.

Keywords. Rhythm; Circadian; Ontogenesis; Newborn; Aging.

Recebido 18out10
Aceito 02abr12
Publicado 27dez12

“As coisas (objetos) depois de prontas vão se gastando, envelhecem. Gente não nasce pronta e vai se gastando; gente nasce não-pronta, e vai se fazendo”

Mario Sergio Cortella

Introdução

Os seres vivos devem ser compreendidos como organismos dinâmicos, em constante transformação, a qual pode ser observada tanto em escalas temporais longas, como o processo de amadurecimento e envelhecimento, como em oscilações periódicas em escalas temporais menores, como os processos de contração e relaxamento muscular envolvidos no ciclo dos batimentos cardíacos. Modificações nos organismos vivos em escalas temporais menores, por exemplo, ao longo de 24 horas e de forma rítmica, foram inicialmente atribuídas à atuação direta do ambiente, como agente causador. Esta concepção começou a mudar a partir dos estudos de De Mairan, no século XVIII, demonstrando a persistência dos movimentos das folhas da planta *Mimosa pudica* mesmo em situação de isolamento ambiental (*apud* Moore-Ede et al, 1982), o que sugeria a existência de um mecanismo endógeno gerador do ritmo

observado. A partir de então, e com os estudos posteriores, foi possível identificar a existência de ritmos em diversas variáveis fisiológicas e comportamentais, endogenamente gerados e presentes de forma ubíqua entre os seres vivos, os assim chamados ritmos biológicos.

O padrão rítmico gerado endogenamente é sensível a diferentes fatores ambientais, que podem atuar sobre a expressão dos ritmos biológicos, sincronizando-os através de mecanismos de arrastamento e/ou de mascaramento. No arrastamento, pistas ambientais cíclicas, também denominadas *zeitgebers*, atuam sobre o sistema de temporização, promovendo ajustes no período e/ou na fase dos ritmos endógenos (Aschoff, 1954 *apud* Rotenberg et al, 2003).

Amplio trabalho tem sido feito no intuito de desvendar os mecanismos endógenos responsáveis pela geração dos ritmos biológicos. Em mamíferos, o sistema temporizador circadiano inclui os núcleos supraquiasmáticos (NSQs) no hipotálamo e recebe aferências da retina por meio do trato retino-hipotalâmico, as quais mediam sua sincronização ao ciclo claro/escuro ambiental (Moore et al, 1972, Moore-Ede et al, 1982). Entretanto, a idade a partir da qual as vias que trazem informações fóticas para

os NSQs estão mielinizadas e maduras o suficiente para permitir que o ciclo claro/escuro torne-se um importante *zeitgeber*, ainda não está esclarecido. Este é um dos vários pontos ainda a serem investigados no estudo sobre a ontogênese dos ritmos biológicos.

A presente revisão tem por objetivo abordar o desenvolvimento dos ritmos biológicos, particularmente do ritmo de sono/vigília, no lactente e na adolescência e as modificações observadas na expressão do mesmo ao longo do processo de envelhecimento, enfocando a terceira idade.

Como a expressão dos ritmos biológicos nasce e cresce.

Estudos em primatas mostram que a neurogênese nos NSQs ocorre entre 27 e 48 dias de gestação e estudos funcionais identificaram que os NSQs exibem oscilações na sua atividade metabólica já no final da gestação e sua capacidade de resposta ao ciclo claro/escuro pode ser demonstrada em primatas logo após o nascimento, mesmo com baixa intensidade de luz (Rivkees, 2004). Durante a vida intra-uterina, o sistema de temporização fetal seria amplamente dirigido pela mãe, por meio de sinais rítmicos (nutrientes, melatonina e outros hormônios) que ultrapassariam a barreira placentária e seriam responsáveis pela sincronização do sistema de temporização fetal ao relógio materno e, conseqüentemente, aos ciclos do meio externo (Rivkees et al, 2000).

O desenvolvimento do sistema de temporização de ratos tem sido o mais bem estudado até o momento. Neles foi demonstrado que influências ambientais podem interferir na organização das estruturas do sistema de temporização durante seu desenvolvimento e, conseqüentemente, na posterior manifestação da ritmicidade circadiana no animal adulto. Cambra et al (1998) demonstraram que ratos mantidos em condições de claro constante durante a lactação desenvolvem um ritmo circadiano estável ao longo dos primeiros dias de vida. Este ritmo persiste na vida adulta, mesmo quando os indivíduos são submetidos à luz constante, sob uma intensidade luminosa que habitualmente provoca arritmicidade na espécie (Canal-Corretger et al, 2001).

Em seres humanos, o estudo da ontogênese dos ritmos biológicos e o papel de sincronizadores fóticos e não-fóticos também têm sido objeto de estudo há várias décadas. Desde os estudos iniciais, parece evidente que o funcionamento do sistema endógeno de temporização modifica-se ao longo da vida, levando a mudanças no padrão de expressão rítmica e na sua interação com o ambiente.

O estudo da ritmicidade biológica em lactentes tem como marco o trabalho clássico de Kleitman e Englemann em 1953, o qual demonstrou assimetria entre o dia e a noite, a partir da 3ª semana de vida, no comportamento de sono de um grupo composto por 19 crianças, o qual se tornou mais evidente a partir do segundo mês de vida. Em 1961, Parmelee descreveu o comportamento de sono/vigília de uma criança desde o nascimento até 35 semanas de

vida, identificando a emergência de um padrão de cerca de 24 horas (circadiano) a partir da 6ª semana e sua consolidação após a 12ª semana. Posteriormente, Hellbrügge (1960) estudando diferentes parâmetros (temperatura corporal, resistência elétrica da pele, diurese e comportamento de sono/vigília) em crianças de diversas idades definiu a progressão da ritmicidade do ciclo vigília/sono (CVS) como uma transição de um padrão polifásico (composto por múltiplas frequências ultradianas – aquelas com período inferior a 20 horas) para um padrão monofásico (com predomínio do ritmo circadiano). Já nesta ocasião foi descrita a consolidação de um padrão circadiano no ritmo de temperatura (medida na pele sobre a região abdominal) mais precocemente que o observado para o CVS.

Estudos posteriores, utilizando novas metodologias de análise, evidenciaram um CVS composto por múltiplas frequências ultradianas de baixa amplitude, que se reduziram com o avanço da idade, sendo progressivamente substituídas por um ritmo circadiano, o qual se instala de forma não linear (com momentos de progressão e regressão) e com ampla variabilidade individual (Menna-Barreto et al, 1993, Menna-Barreto et al, 1996).

Mais recentemente, o desenvolvimento de novos equipamentos de coleta, como detectores de movimento (actímetros) e termístores (Areas et al, 2006) utilizados para medir a temperatura do punho passaram a oferecer a possibilidade de monitoração contínua, facilitando a realização de estudos longitudinais. Famílias monitoradas durante o final da gestação e após o nascimento exibem episódios de atividade noturna no comportamento materno durante a gestação, com o surgimento de frequências ultradianas na sua atividade/repouso e, após o nascimento, foi identificada alta concordância no espectro de frequências ultradianas e circadiana entre a mãe e o bebê (Wullf et al, 2000 e 2001). Torna-se, assim, cada vez mais evidente a atuação de fatores de sincronização social em humanos além do já bem conhecido papel do ciclo claro/escuro ambiental no arrastamento dos ritmos biológicos.

Outra contribuição para o estudo de fatores não fóticos na sincronização dos ritmos endógenos vem do estudo de recém-nascidos pré-termo mantidos em unidades de cuidado neonatal (Glantz et al, 1995), nos quais se observa a presença de ritmos de frequência ultradiana associados à rotina hospitalar. Shimada et al (1993) sugerem que o aparente atraso na expressão pós-natal de um ritmo circadiano do CVS em prematuros seria devido ao fato de permanecerem mais tempo em berçários, sob ciclos de iluminação e temperatura muito atenuados e longe da influência social.

Pesquisas realizadas no nosso laboratório monitorando o padrão de atividade, alimentação, CVS e temperatura em recém-nascidos pré-termo identificam a presença de um ritmo circadiano precoce no ciclo de temperatura, enquanto o CVS permanece com um padrão ultradiano durante a internação hospitalar, claramente vinculado ao horário pré-determinado de alimentação (Bueno et al, 2001).

Poucos estudos avaliaram concomitantemente as mudanças do padrão de ingestão alimentar e do ritmo de

atividade/repouso em recém-nascidos, identificando ritmo circadiano no CVS em vários bebês de termo já no primeiro mês de vida. Por outro lado, o comportamento alimentar apresenta apenas componentes ultradianos, com períodos entre 2 e 4 horas, sugerindo um desenvolvimento independente da ritmicidade do CVS e do comportamento alimentar (Lohr et al, 1999).

Embora encontremos diferentes padrões de desenvolvimento da expressão rítmica de acordo com a variável estudada, bem como a presença de importantes diferenças individuais, ao final do primeiro ano de vida, todas as crianças apresentam predomínio do ritmo de 24 horas, com um padrão de sono semelhante ao do adulto (Parmelee, 1961, Menna-Barreto, 1996). Durante a infância ocorre uma progressiva redução do tempo total de sono, o qual passa a se concentrar na fase noturna, com um a dois cochilos durante o dia inicialmente, havendo, para muitos, desaparecimento destes cochilos a partir da idade pré-escolar.

Adolescentes: ritmos rebeldes?

Novas modificações ocorrem a partir da adolescência, quando observamos tendência a um atraso na fase dos ritmos biológicos. Durante a infância os seres humanos apresentam um comportamento mais matutino; assim observamos que crianças habitualmente acordam mais cedo que adolescentes. A partir da adolescência ocorre atraso de uma a duas horas no momento de início e de final do sono, acompanhado por um atraso no ritmo de temperatura e no surto noturno de melatonina (Carskadon et al, 1998). Este fenômeno, denominado atraso de fase da adolescência, atinge um pico por volta dos 16 anos para as mulheres e dos 21 anos para homens, sendo proposto por Roenneberg et al (2004) que este poderia configurar um marcador do final da adolescência.

Os horários escolares geralmente atuam para as crianças como um forte sincronizador do CVS e tornam semelhantes os horários de acordar nos dias letivos (Louzada et al, 1996). Na maioria das escolas públicas brasileiras os alunos entre seis e nove anos de idade, que frequentam o ensino fundamental, assistem às aulas no turno da tarde. Após o sexto ano (ou quinta série) as aulas passam a acontecer no turno da manhã. A rotina escolar é estabelecida sem que se considere a tendência ao atraso de fase dos ritmos biológicos observada para a maioria dos adolescentes (Crowley et al, 2007, Mello et al, 2001, Thorpy et al, 1988). Como resultado desse conflito entre o tempo escolar e o tempo biológico, ocorre uma redução na duração de sono, aumento na sonolência diurna, comprometimento do desempenho escolar, maior incidência de uso de substâncias estimulantes e de substâncias alcoólicas e um aumento na percepção de cansaço crônico (Carskadon, 1991; Fischer et al, 2003 e 2008; Andrade e Menna-Barreto, 1996). Tais sintomas limitam as perspectivas do adolescente quanto ao seu desenvolvimento intelectual, geram discórdia no ambiente familiar e a exclusão deste aluno no ambiente escolar.

Também investigamos a contribuição de outros

fatores ambientais para a dificuldade de adaptação do adolescente e para este atraso de fase. O atraso de fase na adolescência poderia ser potencializado pelo estilo de vida moderno, com a presença de luz elétrica e seus derivados (televisão, computador, Internet), bem como os atuais hábitos sociais, que criam um ambiente propício para o prolongamento da atividade humana durante a fase noturna (Louzada et al, 2003). Neste contexto é interessante observar o comportamento de adolescentes em comunidades com organização social distinta, como locais isolados, sem energia elétrica. Entretanto, estudos realizados nestas condições têm mostrado resultados conflitantes, sendo possível identificar atraso de fase em adolescentes de aldeias indígenas, mas não em comunidades caiçaras no Estado de São Paulo ou outras comunidades sem energia elétrica (Torres, 2005; Peixoto, 2009). Assim, é possível que outros fatores sociais além da questão da iluminação noturna interajam para a expressão final do padrão dos ritmos biológicos.

No final da vida nos deparamos com os mesmos desafios da infância?

Enquanto na adolescência podemos verificar um conflito entre os horários sociais e a expressão dos ritmos biológicos, quando envelhecemos os desafios temporais são outros. Sinais temporais que são importantes na juventude, como o horário da escola ou da faculdade, perdem seu significado.

No idoso, ocorre uma diminuição da funcionalidade do sistema temporal. A capacidade de sincronização a determinados estímulos cíclicos ambientais é perdida (para uma ampla revisão veja Gibson et al, 2009; Pandi-Perumal et al, 2002; Weinert, 2000). Com o envelhecimento, a vinculação com grupos sociais e a resposta aos ciclos ambientais tornam-se mais débeis (Samis Jr., 1968; Van Gool e Mirmiran, 1986). Van Reeth e colaboradores (1992) observaram que ratos idosos respondem menos a estímulos não fóticos e esse resultado pode ser decorrente de um acoplamento fraco entre o ciclo de atividade/repouso e o sistema de temporização circadiano decorrente de um déficit nas vias serotoninérgicas, as quais medeiam os efeitos fóticos e não fóticos sobre os ritmos circadianos.

Além das mudanças nas aferências, que permitem o reconhecimento dos sinais temporais, o próprio oscilador circadiano perde sua funcionalidade com o passar dos anos. O transplante de tecido do NSQ fetal para ratos idosos restaura os ritmos circadianos de temperatura central, atividade locomotora, ingestão de líquidos (Li e Satinoff, 1998) e de RNAm em células hipotalâmicas (Cai et al, 1997). As mudanças decorrentes do envelhecimento são mais profundas em tecidos extra-NSQs e afetam tanto o processo de resincronização quanto a relação entre os zeitgebers internos e externos (Davidson et al, 2008). Em estudo realizado por Aujard e colaboradores (2001), verificou-se uma redução na amplitude e maior variabilidade na taxa de disparos de neurônios isolados dos NSQs de camundongos de meia idade, sugerindo que as mudanças ontogênicas podem acontecer em células individuais e

comprometer o acoplamento entre os osciladores.

Em humanos também, a resposta a um estímulo temporal torna-se diferente, por causa de mudanças fisiológicas e/ou anatômicas decorrentes do envelhecimento (Weinert, 2010). Como mudanças nas eferências, que permitem a expressão dos ritmos biológicos, decorrentes do envelhecimento temos:

1) *redução na amplitude*: observada, por exemplo, na redução da duração do sono ou repouso (Carrier et al, 1996; Ceolim et al, 1996; Huang et al, 2002). Os ritmos de 24h de atividade/repouso e do ciclo vigília/sono tornam-se amortecidos;

2) *aumento na fragmentação*: parecido com o que acontece no início da vida. A desorganização temporal interna entre os ritmos biológicos resulta em horários de CVS mais irregulares e fragmentados (Carskadon, et al, 1982; Huang et al, 2002);

3) *adiantamento de fase dos ritmos biológicos*: de maneira geral, observa-se que os horários de sono, o ciclo de temperatura corporal, de secreção hormonal e o ciclo de atividade/repouso passam a acontecer mais cedo nos idosos (Copinschi e Van Cauter, 1995; Czeisler et al, 1992; Renfrew, et al, 1987). O idoso acorda mais cedo pois seu sono é mais superficial (leve), sobretudo no início do dia, tornando-o mais suscetível aos estímulos ambientais que causam o despertar precoce (Dijk et al, 2002). A dificuldade de iniciar e manter o sono noturno de forma consolidada para o idoso pode ser decorrente de uma redução na capacidade de aquecer as extremidades e de responder a pequenos aumentos de temperatura na cama (Raymann et al, 2007; Raymann e Van Someren, 2008; Van Someren et al, 2002). Alterações na temperatura da pele modulam a ativação neuronal de estruturas cerebrais relacionadas à vigília e atuam como um terceiro sinal, além do sináptico e humoral, para a modulação do sono noturno (Krauchi e Wirz-Justice, 1994; Van Someren, 2004).

Existem diferenças individuais no processo de envelhecimento e na expressão dos ritmos biológicos. Mulheres idosas podem apresentar amplitudes maiores. Essas diferenças podem ser explicadas pela rotina e estilo de vida de cada um. Anatomicamente o envelhecimento é inevitável, mas a prática regular de atividades físicas ou de atividades sociais e a adoção de hábitos de vida saudáveis ajudam a preservar o bom funcionamento do sistema de temporização circadiano e podem atenuar os efeitos indesejáveis do envelhecimento no sistema de temporização circadiano (Ceolim, 2000; Weinert, 2010).

Considerações finais

Procuramos descrever algumas das principais mudanças observadas na expressão dos ritmos biológicos ao longo da vida. Assim, é possível identificar evidências de um sistema de temporização endógeno funcional ainda na vida intra-uterina, o qual, após o nascimento, amadurece, permitindo a expressão de um ritmo predominantemente circadiano de sono/vigília, que irá consolidar-se e sincronizar-se ao ambiente ao longo do primeiro ano de vida. Na adolescência, ocorre um atraso de fase neste

ritmo, associado a novos desafios temporais ambientais representados pela escola e pelos novos hábitos sociais. Já na terceira idade, ocorre o fenômeno inverso, com um avanço de fase no CVS e em outras variáveis fisiológicas, sendo que agora um sistema de temporização com maior dificuldade de acoplamento interno também sofre o desafio de sincronizar-se a um ambiente no qual, muitas vezes, os sinais temporais sociais passam a ser menos regulares e mais escassos para o indivíduo.

Contribuição dos autores

Redação do artigo: Clarissa Bueno e Daniela Wey.

Referências

- Areas R, Duarte, L e Menna-Barreto L. 2006. Comparative analysis of rhythmic parameters of the body temperature in humans measured with thermistors and digital thermometers. *Biological Rhythm Research* 37(5):419-24.
- Aujard F, Herzog ED e Block, GD. 2001. Circadian rhythms in firing rate of individual suprachiasmatic nucleus neurons from adult and middle-aged mice. *Neuroscience* 106:255-261.
- Bueno, C; Diambra L, Menna-Barreto, L. 2001. Sleep-wake and temperature rhythms in preterm babies maintained in a neonatal care unit. *Sleep Research Online* 4(3), 77-82.
- Cai A, Scarbrough K, Hinkle DA e Wise PM. 1997. Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats. *American Journal of Physiology* 273:R1764-R1770.
- Cambras T, Vilaplana J, Torres A, Canal MM, Casamitjana A, Campuzano A, Díez-Noguera A. 1998. Constant bright light (LL) during lactation in rats prevents arrhythmicity due to LL. *Physiology and Behavior* 63:875-82.
- Canal-Corretger, R. M. M., Vilaplana, J, Cambras, T, Díez-Noguera, A. 2001. Functioning of the rat circadian system is modified by light applied in critical postnatal days. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 280, 1023-30.
- Carrier J, Monk TH, Buysse DJ e Kupfer DJ. 1996. Amplitude reduction or the circadian temperature and sleep rhythms in elderly. *Chronobiology International* 13(05):373-389.
- Carskadon MA. 1991. Adolescent sleepiness: increased risk in a high-risk population. *Alcohol, Drugs and Driving*, 5:317-328.
- Carskadon, M.A, Wolfson, AR, Acebo, C, Tzischinsky, O, Seifer, R. 1998. Adolescent sleep patterns, circadian timing and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep*. 21 (8), 871-881.
- Ceolim MF. 2000. Sleep/wake cycle and physical activity in healthy elderly people. *Sleep Research Online*, 3(3):87-95.
- Ceolim MF, Campedelli MC e Menna-Barreto L. 1996. Circadian amplitude and quality of sleep in a group of elderly subjects. *Biological Rhythms Research* 27(03):398-408.
- Copinschi G e Van Cauter E. 1995. Effects of ageing on modulation of hormonal secretions by sleep and circadian rhythmicity. *Hormone Research*, 43:20-24.
- Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, Steinberg JD, Richardson GS, Brown EN, Sanchez R, Rios CD e Ronda JM. 1992. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet* 34:933-6.
- Crowley SJ, Acebo C e Carskadon MA. 2007. Sleep, circadian

- rhythms and delayed phase in adolescence. *Sleep Medicine* 8:606-612.
- Davidson AJ, Yamazaki S, Arble DM, Menaker M e Block GD. 2008. Resetting of central and peripheral circadian oscillators in aged rats. *Neurobiology of Aging* 29:471-477.
- Dijk DJ, Duffy JF e Czeisler CA. 2002. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International* 17(3):285-312.
- Fischer FM, Martins IS, Oliveira DC, Teixeira LR, Latorre MRDO e Cooper SP. 2003. Occupational accidents among middle and high school students of the state of São Paulo, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 37: 351-356.
- Fischer FM, Nagai R e Teixeira LR. 2008. Explaining sleep duration in adolescents: the impact of socio-demographic and lifestyle factors and working status. *Chronobiology International*, 25: 359-372.
- Gibson EM, Williams 3rd WP e Kriegsfeld LJ. 2009. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Experimental Gerontology* 44:51-56.
- Glotzbach SF, Edgar DM e Ariagno RL. 1995. Biological rhythmicity in preterm infants prior to discharge from neonatal intensive care. *Pediatrics* 95(2):231-237.
- Hellbrugge T. 1960. The development of circadian rhythms in infants. In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 25:311-323.
- Huang YL, Liu RY, Wang QS, Van Someren EJW, Xu H e Zhou JN. 2000. Age-associated difference in circadian sleep/wake and rest/activity rhythms. *Physiology and Behavior* 76:597-603.
- Kleitman N e Engelman G. 1953. Sleep characteristics of infants. *Journal of Applied Physiology* 6:269-282.
- Krauchi K e Wirz-Justice A. 1994. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *American Journal of Physiology* 267:R819-R829.
- Li H e Satinoff E. 1998. Fetal tissue containing the suprachiasmatic nucleus restores multiple circadian rhythms in old rats. *American Journal of Physiology* 275:R1735-R1744.
- Lohr, B, Siegmund, R. (1999) Ultradian and circadian rhythms of sleep-wake and food-intake behaviour during early infancy. *Chronobiology International* 16(2), 129-148.
- Louzada, FM, Orsoni A, Mello L, Benedito-Silva AA e Menna-Barreto L. 1996. A longitudinal study of the sleep/wake cycle in children living on the same school schedules. *Biological Rhythms Research*, 27(03):390-397.
- Mello L, Louzada FM e Menna-Barreto L. 2001. Effects of school schedules transition on sleep/wake cycle of Brazilian adolescents. *Sleep & Hypnosis*, 03(03):106-111.
- Menna-Barreto L, Benedito-Silva AA, Marques N, Andrade MMM e Louzada F. 1993. Ultradian components of the sleep-wake cycle in babies. *Chronobiology International* 10(2):103-108.
- Menna-Barreto, L, Isola, A, Louzada, F, Benedito-Silva, A A; Mello, L. 1996. Becoming circadian – a one year study of the development of the sleep-wake cycle in children. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 29(1), 125-29.
- Monk TH, Buysse DJ, Reynolds III CF, Kupfer DJ e Houck PR. 1995. Circadian temperature rhythms of older people. *Experimental Gerontology* 30(5):455-474.
- Moore-Ede, MC, Schmelzer, WS, Kass, DA, Herd, J.A. 1976. Internal organization of the multicellular animals. *Physiological and Biochemical Aspects of Circadian Rhythms. Federation Proceedings*, 35(12), 2333-2338.
- Moore-Ede, MC, Sulzman, FM, Fuller, CA. 1982. "Organization of the Circadian Timing System". Capítulo 3: Em: *The clocks that time us*. Cambridge, Harvard University Press, 113-151.
- Moore, R.Y, Eichler, VB. 1972. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research* 42, 201-206.
- Pandi-Perumal SR, Seils LK, Kayumov L, Ralph MR, Lowe A, Moller H. 2002. Senescence, sleep, and circadian rhythms. *Ageing Research Review* 1: 559-604.
- Parmelee AH. 1961. Sleep patterns in infancy. A study of one infant from birth to eight months of age. *Acta Paediatrica* 50:160-170.
- Peixoto CA, da Silva AG, Carskadon MA e Louzada FM. 2009. Adolescents living in homes without electric lighting have earlier sleep times. *Behavior and Sleep Medicine* 7(2):73-80.
- Raymann RJ, Swaab DF e Van Someren EJW. 2007. Skin temperature and sleep onset latency: changes with age and insomnia. *Physiology and Behavior* 90:57-266.
- Raymann RJ e Van Someren EJW. 2008. Diminished capability to recognize the optimal temperature for sleep initiation may contribute to poor sleep in elderly people. *Sleep* 31:1301-1309.
- Renfrew JW, Pettigrew KD e Rapoport SI. 1987. Motor activity and sleep duration as a function of age in healthy men. *Physiology and Behavior* 41:627-634.
- Rivkees, S A. 2004. Emergence and influences of circadian rhythmicity in infants. *Clinical Perinatology* 31, 217-228.
- Rivkees, S A, Hao, H. 2000. Developing circadian rhythmicity. *Seminars in Perinatology* 4(4), 232-242.
- Roenneberg T, Kuehnie T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A e Merrow M. 2004. A marker of the end of adolescence. *Current Biology* 14(24):R1038-1039.
- Rotenberg L, Marques N. e Menna-Barreto L. (2003) História e perspectivas da Cronobiologia. In: *Cronobiologia: princípios e aplicações*. Marques N. e Menna-Barreto L (org) São Paulo, EDUSP – Editora da Universidade de São Paulo, 3ª edição, 31-53.
- Samis HV Jr. 1968. Aging: The lost of temporal organization. *Perspectives in Biology and Medicine*, 12(1):95-102.
- Shimada M, Segawa M e Higurashi M. 1993. Development of the sleep and wakefulness rhythm in preterm infants discharged from a neonatal care unit. *Pediatric Research* 33:159-163.
- Thorpy MJ, Korman E, Spielman AJ e Glovinsky PB . 1988. Delayed sleep phase syndrome in adolescents. *Journal of Adolescent Health Care*, 9:22-27.
- Torres JF. 2005 *Ciclo vigília/sono em adolescentes em uma comunidade indígena*. Dissertação mestrado. Instituto de Psicologia, USP.
- Van Gool WA e Mirmiran M. 1968. Aging and circadian rhythms. *Progress in Brain Research* 70:255-277.
- Van Reeth O, Zhang Y, Zee PC e Turek FW. 1992. Aging alters feedback effects of the activity-rest cycle on the circadian clock. *American Journal of Physiology* 263:R981-R986.
- Van Someren EJW. 2004. Thermoregulation as a sleep signaling system. *Sleep Medicine Reviews* 8:327-328.
- Van Someren EJW, Raymann RJEM, Scherder EJA, Daanen HAM e Swaab DF. 2002. Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications. *Ageing Research Review* 1:721-778
- Weinert D. 2000. Age-dependent changes of the circadian system. *Chronobiology International* 17:261-283.

- Weinert D. 2010 Circadian temperature variation and ageing. *Ageing Research Review* 9:51-60.
- Wulf K, Dedek KA e Siegmund R. 2001. Circadian and ultradian time patterns in human behavior: Part 2: social synchronization during the development of the infant's diurnal activity-rest pattern. *Biological Rhythms Research* 32(5):529-546.
- Wulf K e Siegmund R. 2000. Circadian and ultradian time patterns in human behavior: Part 1: activity monitoring of families from prepartum to postpartum. *Biological Rhythms Research* 31(5):581-602.