

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

O Ritmo Circadiano em Ambiente Aeroespacial

Cláudia Sofia Pereira Correia

Junho 2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

O Ritmo Circadiano em Ambiente Aeroespacial

Cláudia Sofia Pereira Correia

Orientado por:

Dr. Marco Alveirinho Simão

Junho 2018

Resumo

Graças aos voos espaciais tripulados já realizados, demonstrou-se ser possível manter um nível de rotina diária próximo daquele observado em Terra, assim como dormir em microgravidade.

No entanto, identificam-se certas perturbações fisiológicas e do sono que influenciam a performance da tripulação e a segurança dos voos espaciais.

Assim, os principais objetivos deste artigo de revisão centram-se na compreensão do funcionamento e regulação do ritmo circadiano assim como na avaliação do mesmo, com vista a determinar os efeitos que situações de voo e permanência espacial prolongada, possam acarretar no que toca ao bom funcionamento do *pacemaker* do ritmo circadiano endógeno.

No espaço, perturbações do sono assim como dessincronização circadiana ocorreram durante a maioria das missões nas quais estas variáveis foram monitorizadas. Ambas podem resultar em diminuição do estado de alerta e falha de desempenho assim como na alteração de múltiplos processos e variáveis fisiológicas.

A identificação de fatores que contribuem para os riscos comportamentais, os distúrbios psiquiátricos a par do envolvimento hormonal, é de grande importância, pois permitirá tomar medidas para os prevenir, assim como impulsionará a procura por novas opções terapêuticas que garantam o bom funcionamento do ritmo circadiano, em condições de microgravidade.

Abstract

Thanks to the manned spaceflights already accomplished, it has been demonstrated that one can maintain a normal life schedule up to a certain point, when in microgravity conditions.

However, it is possible to identify physiological and sleep disturbances that influence the performance of the flight crew as well as the overall safety of space flights.

Thus, the primary goals of this revision focus on understanding the functioning and regulation of the circadian rhythm as well as on its evaluation, in order to determine how our endogenous circadian rhythm pacemaker is affected by flight conditions and long term space trips.

In space, sleep disorders such as circadian desynchronization occurred at night on the missions in which they were monitored. Both can result in decreased alertness and failure of performance, as well as in disturbances in physiological processes.

The identification of factors that contribute to behavioral indexing, psychiatric and hormonal disorders are of great importance, since it will allow for better prevention of such disarrays, as well as for the incentive for the pursuit of new therapeutic options that guarantee the proper functioning of the circadian rhythm under conditions of microgravity.

Palavras-chave: ritmo circadiano, microgravidade, fisiologia, *sleep disorder*

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

Índice

Introdução.....	1
Discussão.....	2
O Ritmo Circadiano	2
Perturbações do Ritmo Circadiano	3
O Ritmo Circadiano no Espaço	5
Actualidade.....	10
Conclusão	12
Agradecimentos	14
Bibliografia.....	15
Figura 1 - Network diagram of the circadian clock, sleep, physiology and behavior in space.....	3
Figura 2 - Changes in HR of three astronauts before, during and after flight.....	7
Tabela 1 - Urinary frequency per day before, during and after head down bed rest (HDBR)	6
Tabela 2 - Defecation times per day before, during and after head down bed rest (HDBR)	6
Tabela 3 - Changes in heart rate variables before, during and after flight.....	8

Introdução

Graças aos voos espaciais tripulados já realizados, demonstrou-se ser possível manter um nível de rotina diária próximo daquele observado na Terra, assim como dormir em microgravidade.

No entanto, identificam-se certas perturbações fisiológicas e do sono que influenciam a performance da tripulação e a segurança dos voos espaciais [1].

Existem estudos demonstrativos de que os tempos de sono e o desempenho dos membros da tripulação podem ser comprometidos por dias de trabalho prolongado, horários de trabalho desregulados, intensidade de trabalho efectuado e factores ambientais variáveis [2].

Com o aumento na frequência dos voos espaciais, tais desequilíbrios podem ocasionar graves consequências afectando a eficácia, a saúde e a segurança das tripulações de astronautas, reduzindo assim a margem de segurança e aumentando a probabilidade de ocorrência de um acidente [2].

Face ao exposto, os principais objetivos desta revisão bibliográfica centram-se na compreensão do funcionamento e regulação do ritmo circadiano em ambiente aeroespacial bem como, na avaliação do mesmo em indivíduos saudáveis expostos a ambientes de microgravidade com vista a determinar os efeitos que situações de voo e permanência espacial prolongada, possam acarretar no bom funcionamento do *pacemaker* do ritmo circadiano endógeno.

Discussão

O Ritmo Circadiano

O relógio circadiano controla quase todos os padrões de biologia humana, incluindo atividade de ondas cerebrais, ciclos de sono-vigília, temperatura corporal, secreção hormonal, pressão arterial, regeneração celular, metabolismo e comportamento, que exibem uma periodicidade de 24 horas [3]. Além disso, a cognição e o desempenho também estão sob controlo circadiano [4].

O centro da regulação circadiana está localizado nos núcleos supra-quiasmáticos do hipotálamo e o período de funcionamento livre do relógio humano é ligeiramente maior do que 24 horas. No entanto este é acertado às 24 horas por sincronização com os fatores ambientais diários do ciclo terrestre. Tais fatores, como a luz e a temperatura, atuam como indicações externas de tempo que definem a fase dos ritmos circadianos [2], [5], [6]. Entre estes indicadores a luz é o principal factor determinante do relógio central o qual articula a fisiologia interna com o ambiente externo para otimizar a sobrevivência [7]. A luz brilhante de > 2.500 lux é suficiente para afectar o relógio circadiano humano, sendo a luz um elemento frequentemente utilizado no tratamento de distúrbios associados à dessincronização circadiana [8].

Por outro lado, o sono é uma componente importante do ciclo circadiano diário e é regulado de forma conjunta por fatores homeostáticos e circadianos. O despertar normal está associado à atividade neuronal em vários sistemas de excitação ascendentes quimicamente definidos [9]. Os sistemas de excitação ascendente incluem neurónios monoaminérgicos no tronco encefálico e hipotálamo posterior, neurónios colinérgicos no tronco encefálico e prosencéfalo basal e neurónios de orexina no hipotálamo lateral. Um importante conjunto de neurónios relacionados com o sono está localizado no hipotálamo pré óptico (área hipotalâmica anterior), o qual compreende o núcleo supra-quiasmático, que projeta as suas aferências para os núcleos paraventricular, tuberal e ventro-medial.

A propensão circadiana para o sono aumenta durante o estado de suspensão, garantindo assim o sono continuado apesar da diminuição da necessidade homeostática para o final do ciclo do sono. A evidência anatómica e funcional indica que existe uma relação entre

o sistema nervoso central (SNC) e o sistema de sono-vigília, no entanto, o principal resultado é direcionado para a zona sub-paraventricular adjacente e para o núcleo dorso-mediano do hipotálamo. As lesões específicas das células na região sub-paravital ventral ou o núcleo dorsomedial do hipotálamo interrompem os ritmos circadianos do sono e da vigília, sugerindo que os neurónios nessas áreas são influenciadores deste processo [10] e [11]. A interrupção do tempo de sono-vigília pode levar ao desalinhamento da frequência rítmica em variáveis fisiológicas enquanto a privação do mesmo provoca deterioração cognitiva e uma diminuição no desempenho [12]. O sono insuficiente ou mal sucedido pode reduzir a periodicidade de funcionamento de certos genes dependentes de controlo circadiano [6], [13]. Tais dados sugerem que o relógio circadiano e o sono se regulam mutuamente quer a nível molecular como fisiológico (Figura 1).

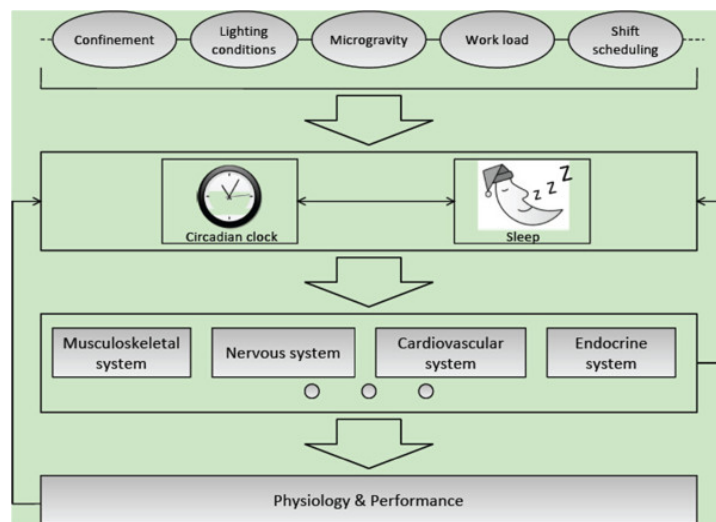


Figura 1 - Network diagram of the circadian clock, sleep, physiology and behavior in space.

Perturbações do Ritmo Circadiano

A ruptura do ritmo circadiano pode afetar a saúde física e mental. As doenças do sono, doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, neoplasias, distúrbios inflamatórios e distúrbios de humor (depressão, esquizofrenia) assim como défice de atenção podem resultar da disfunção do ritmo circadiano [14], sendo que as mutações genéticas e a dessincronização ambiental são as principais causas de distúrbios do ritmo circadiano [14] e [15].

A perturbação do ritmo circadiano pode ainda manifestar-se através de sintomas que se traduzem por anergia diurna, queixas alternadas de insónia e hipersomnia, distúrbios

emocionais e distúrbios gastrointestinais. Estes dados sugerem, de novo, que o relógio circadiano e o sono são essenciais para a saúde e para o comportamento.

No entanto, há que ter em atenção que alguns neuropeptídeos, como a endotelina-1 plasmática, podem ter um ciclo ultradiano mais proeminente à partida (com uma frequência maior que um ciclo por dia; por exemplo, periodicidade de 8 horas), independentemente das alterações circadianas que possam ser registadas [16].

Outros estudos reportam ainda oscilações regulares com periodicidade de uma a duas horas, no consumo de oxigénio dos sujeitos em estudo, assim como ritmos ultradianos de 90 a 120 minutos no que toca à motilidade gástrica [17].

Existem muitas outras oscilações de diferentes processos do organismo, nomeadamente a variabilidade da frequência cardíaca, incluindo ainda o *Basic Rest-Activity Cycle* (BRAC), observado no ciclo sono-vigília (REM / NREM) [17].

O BRAC pode desempenhar um papel importante e único na manutenção da qualidade de vida em ambiente aerospacial independentemente ou em conjunto com o ritmo circadiano e está envolvido no funcionamento do sistema nervoso central, que integra muitos sistemas somáticos, funções viscerais, neuro comportamentais e manifesta-se na alternância de sono não REM e REM [17].

Através dos trabalhos de Hancock AM et al. [18] foi possível compreender a base genética do genoma humano por seleção mediada pelo clima. Foram identificados genes fundamentais para a diferenciação de adipócitos castanhos e genes cuja regulação é alterada em resposta à radiação ultravioleta [18]. Entre os componentes do relógio circadiano, os criptocromos (uma classe de flavoproteínas que são sensíveis à luz azul) pode ter desempenhado um papel fundamental na evolução uma vez que coordenam os efeitos induzidos pela luz e protege contra os perigos da radiação ultravioleta. Os relógios circadianos em adipócitos castanhos são relevantes para adaptação de mamíferos e os criptocromos em particular são de importância fundamental tendo em conta as suas raízes evolutivas de relógios circadianos [17].

De acordo com Heijde M., os relógios circadianos podem, ser construídos em propriedades que geram oscilações metabólicas na faixa ultradiana [19]. O tecido adiposo castanho pode ser um local de interação entre os sistemas metabólico e circadiano. Uma

via não transcricional do ciclo metabólico envolve o relógio circadiano, aumentando, assim, o desempenho do relógio [20]. Como os criptocromos são componentes-chave do núcleo dos ciclos de retroalimentação da transcrição-tradução nos quais os relógios circadianos são construídos, K. Otsuka et al. [17] sugerem que a amplificação do BRAC no espaço observada nos seus estudos possa ser um sinal de adaptação precoce à microgravidade.

Através de um estudo de restrição do sono, concluiu-se que a redução do tempo de sono para 6 horas não teve efeito significativo sobre o funcionamento mental no primeiro dia mas, verificaram-se efeitos observáveis com a restrição do sono em dias consecutivos [21], refletindo o efeito da acumulação do déficit de horas de sono. Observou-se ainda que a privação do sono resulta numa diminuição da vigilância psicomotora. Contudo objectivou-se que a vigilância psicomotora muda de forma circadiana [3], sugerindo que tanto o relógio circadiano quanto o sono são importantes para o desempenho cognitivo. A fadiga associada à privação do sono é um fator significativo de risco, a qual contribui para a diminuição do desempenho e, como consequência, para o aumento da frequência de acidentes nos períodos do dia no qual o organismo humano esperaria estar a dormir [22].

O Ritmo Circadiano no Espaço

No espaço ou em condições de microgravidade simuladas, o ritmo circadiano e a expressão de genes associados ao mesmo estão sujeitos a mudanças, o que leva à ruptura do normal ritmo circadiano [23]–[28]. Como tal, sendo este relógio biológico responsável por diversos processos nos organismos vivos, várias são as situações nas quais, à semelhança das circunstâncias terrestres, se podem observar transtornos.

Através do *tilt test*, X. Liang et al. [29], demonstraram alterações nos **ritmos diurnos da frequência miccional e de defecação** durante um período de 45 dias de repouso na cama, sugerindo que o mesmo possa afectar o sistema de cronometragem circadiana.

Neste trabalho, demonstram que a frequência urinária durante o período de escuridão do *head down tilt bed rest* (HDBR) esteve significativamente aumentada durante e após o HDBR, ao passo que a periodicidade da frequência de micção não foi influenciada

(Tabela 1). Para a defecação, não foi encontrada alteração significativa na frequência (Tabela 2), no entanto, encontrou-se algum comprometimento da frequência de defecação após o HDBR.

Tabela 1 - Urinary frequency per day before, during and after head down bed rest (HDBR)

	Control	HDBR	Recovery
Urinary frequency during lights-on	3.75 (0.228)	3.83 (0.102)	3.45 (0.153)
Urinary frequency during lights-off	0.75 (0.116)	1.03 (0.044)*	1.17 (0.083)*
Total urinary frequency	4.50 (0.300)	4.86 (0.121)	4.61 (0.162)

Data are means \pm (SEM); n=8.
The data were analysed by one-way analysis of variance (ANOVA) and post-hoc comparisons (Fisher's least significant difference) methods.* $P \leq 0.05$.
doi:10.1371/journal.pone.0047984.t002

O voo espacial altera drasticamente a **dinâmica cardiovascular**, conforme ilustrado pelos dados adquiridos por N. Yamamoto, et al [30] que demonstram alterações na variabilidade da frequência cardíaca. Também os trabalhos de Z. Liu [31] confirmaram que os valores da frequência cardíaca dos astronautas estavam elevados na situação pós-voo, quando em comparação com os dados pré-voo, sendo que as amplitudes dos ritmos da frequência cardíaca diminuíram notavelmente durante o voo em relação aos dados pré-voo (Figura 2; Tabela 3).

Tabela 2 - Defecation times per day before, during and after head down bed rest (HDBR)

	Control	HDBR	Recovery
Defecation times during light-on	0.65 (0.060)	0.78 (0.041)	0.53 (0.091)
Defecation times during light-off	0.04 (0.042)	0.02 (0.008)	0.09 (0.020)
Total defecation count	0.69 (0.095)	0.79 (0.043)	0.63 (0.067)

Data are means \pm (SEM); n=6.
The data were analysed by one-way analysis of variance (ANOVA) and post-hoc comparisons (Fisher's least significant difference) methods.* $P \leq 0.05$.
doi:10.1371/journal.pone.0047984.t003

Tabela 3 - Changes in heart rate variables before, during and after flight

		Before flight	During flight	After flight
Average	1	65.74 (± 1.43)	65.00 (± 1.21)	72.08 (± 1.68)**
	2	68.58 (± 2.25)	66.14 (± 0.90)	81.91 (± 1.83)***
Amplitude	1	14.44 (± 0.46)	9.69 (± 0.15)**	14.34 (± 0.15)
	2	18.44 (± 1.58)	10.76 (± 0.71)*	17.38 (± 1.29)
Maximum	1	81.27 (± 0.29)	72.79 (± 0.51)**	85.12 (± 0.93)*
	2	86.20 (± 2.93)	79.28 (± 0.05)*	99.83 (± 3.88)*
Minimum	1	52.40 (± 0.64)	53.42 (± 0.81)	56.44 (± 0.63)*
	2	49.32 (± 0.24)	57.77 (± 1.36)*	65.07 (± 1.31)**

Como mencionado, a perturbação do relógio circadiano e do **sono** afecta, entre outros, o sistema nervoso, o sistema músculo-esquelético, o sistema endócrino e o sistema cardiovascular (Figura 1). Para os astronautas, o desalinhamento circadiano pode aumentar os riscos para a saúde e resultar na diminuição da capacidade de executar na perfeição as tarefas diárias [14].

Os resultados obtidos em vários estudos de *bed rest* indicam que o período de descanso modifica os ritmos circadianos [27], [28], [35], [36], sendo que o mesmo leva a transformações na regulação da libertação de certas hormonas e eletrólitos, incluindo o cortisol, a melatonina e a aldosterona [29], [34].

Em ambiente aeroespacial, numerosos factores ambientais, e suas conexões, diferem daqueles que ocorrem na Terra sendo por isso é difícil de determinar os efeitos dos mesmos a nível individual. No entanto, os dados complementares relativos aos dados espaciais e dados de estudos de simulação sugerem que a mudança gravitacional pode ser uma das causas que contribui para as mudanças nos ritmos circadianos.

Tal como abordado anteriormente, uma das mais manifestas alterações foca-se no ciclo e qualidade de sono, sendo que mesmo em condições de microgravidade simuladas foram observadas alterações no ritmo circadiano.

No espaço, há uma série de factores que podem influenciar o ritmo circadiano e o sono que incluem a microgravidade, as condições de iluminação, a intensidade do trabalho, o horário de turno-trabalho, o confinamento e o enjoo (Figura 1). Por exemplo, o ciclo luz-

escuridão é de aproximadamente 90 minutos e os astronautas são expostos à luz aproximadamente dois terços do tempo. Numa estação espacial, a intensidade da iluminação é bastante reduzida em comparação com os valores alcançados na Terra, estando abaixo do limiar para estimular de forma eficiente e eficaz o relógio circadiano humano [14]. Além disso, o campo eletromagnético e a exposição à radiação também diferem muito da realidade ao nível do solo, e esses fatores também podem causar alterações nos ritmos circadianos [37], [38].

O distúrbio do sono no espaço pode ainda ser causado por doença do movimento, fotossensibilidade, stress emocional, intensidade de trabalho elevada, horário de trabalho e de repouso anormal, desconforto térmico, ruído, dor muscular ou mesmo cama, ou local de descanso, inadequados [39].

Os défices circadiano e de sono podem então resultar em uma diminuição do desempenho cognitivo [2], [40]–[42].

A par das alterações no sono, o estado de alerta também é uma vertente a considerar. Um estudo de longa duração, em astronautas numa estação espacial, teve como foco a análise do exame do seu estado de alerta circadiano dos indivíduos em estudo, assim como dos ritmos de temperatura oral. Os resultados observados sugeriram que o *pacemaker* circadiano endógeno parecia funcionar sem alterações até 90 dias no espaço e a partir daí (nos dias 110-122), a influência do relógio circadiano endógeno na temperatura oral e nos ritmos circadianos de alerta subjetivo foi consideravelmente enfraquecida [43].

Além de fatores ambientais naturais, certos fatores sociais, como o confinamento e o isolamento, também podem contribuir para as alterações dos ritmos circadianos e o sono experimentado pelos astronautas. Assim, é fundamental definir contramedidas para manter o ritmo fisiológico e o comportamento apropriados a cada período do dia mesmo durante as missões espaciais.

Actualidade

A exposição à luz é uma abordagem comumente utilizada para tratar a desregulação do ritmo circadiano e a interrupção do sono, sendo uma opção de tratamento eficaz para distúrbios do sono-vigília. A exposição em tempo adequado à luz brilhante pode alterar o ciclo de sono-vigília para mais cedo ou mais tarde, a fim de corrigir as falhas existentes entre o sistema circadiano e a programação de sono-vigília desejados [44].

Tal como evidenciado pelos trabalhos de J. Gooley [44], o tratamento com luz, dos distúrbios do sono associados a problemas com a regulação do ritmo circadiano, é mediado exclusivamente pela ativação dos fotorreceptores oculares. As células ganglionares da retina especializadas que contêm o fotopigmento melanopsina sensível à luz azul projetam-se diretamente para os neurónios subjacentes ao relógio circadiano no núcleo supraquiasmático do hipotálamo anterior.

A eficácia do tratamento com luz para este tipo de afeições depende da dose do estímulo da luz e da hora do dia em que a mesma é administrada.

O sistema circadiano é mais sensível à luz durante a noite biológica, isto é, durante o período em que a maioria dos indivíduos dorme no escuro. Assim, a terapia da luz é mais eficaz no tratamento do desalinhamento circadiano se administrada logo após o despertar, ou pouco antes de dormir.

Para este efeito, óculos brilhantes e óculos escuros são usados para melhorar ou minimizar o funcionamento do relógio circadiano. A luz de comprimento de onda curto (~ 460 nm a 512 nm) na faixa azul ou verde parece ser mais eficaz do que a luz branca brilhante no ajuste do ritmo circadiano humano [45], redefinindo o sistema circadiano e suprimindo a liberação noturna da hormona pituitária melatonina [44]. No trabalho efetuado por turnos a sua intensidade e respectivo horário também contribuem para distúrbios circadianos e de sono, pelo que o agendamento otimizado dos horários de trabalho ajuda a melhorar o desempenho e a vigilância dos astronautas [22].

Uma solução para melhorar os ritmos circadianos dos astronautas poderá ser a farmacoterapia dirigida ao sono. Estes fármacos representam quase metade dos utilizados nas estações espaciais [46]. As benzodiazepinas, como o temazepam, não são ideais porque têm um longo início de ação e uma semi-vida longa. Em seu lugar, os hipnóticos não benzodiazepínicos, como o zolpidem, são cada vez mais utilizados. A melatonina foi

testada como possível abordagem terapêutica nestas circunstâncias, mas não mostrou nenhum efeito manifestamente relevante [40].

Há ainda a ressaltar que a dinâmica farmacocinética no espaço pode ser diferente daquela que se observa na Terra, tornando necessário avaliar a eficácia e os efeitos colaterais dos medicamentos no espaço. Além disso, são ainda necessários novos medicamentos para uso específico por astronautas.

Conclusão

O relógio circadiano e o sono desempenham papéis críticos no controlo da fisiologia, cognição e desempenho. No espaço, perturbações do sono assim como dessincronização circadiana ocorreram durante a maioria das missões nas quais estas variáveis foram monitorizadas. Ambas podem resultar em diminuição do estado de alerta e falha de desempenho assim como na alteração de múltiplos processos e variáveis fisiológicas.

Inevitavelmente, com o avanço das tecnologias de computação e com a crescente necessidade humana de conhecimento, as explorações espaciais de muito longo prazo irão tornar-se frequentes e conseqüentemente introduzir mais e novos problemas que desafiarão os astronautas. A identificação de fatores que contribuem para os riscos comportamentais, os distúrbios psiquiátricos a par do envolvimento hormonal, é de grande importância, pois permitirá tomar medidas para prevenir, controlar ou até mesmo tratar esses distúrbios de forma a que não acarretem desfechos negativos nos indivíduos expostos às condições de microgravidade. Como tal, e tendo em vista o bom desempenho operacional dos tripulantes é imperativo encarar a matéria da desregulação circadiana como uma área a investir e explorar. Por exemplo, dado que os impactos directos ou indirectos de todos os fatores ambientais espaciais nos ritmos circadianos humanos e no sono permanecem obscuros, a elucidação dos mecanismos das mudanças nos ritmos circadianos e no sono é vital. Como discutido previamente, alguns estudos em voo já foram conduzidos para avaliar o maior número possível de impactos que podem ser esperados pela afeção do ritmo circadiano, tanto a curto como a longo prazo. No entanto, os mesmos produziram ilações ainda muito limitadas, face à real interligação de todos os processos e mecanismos biológicos, pelo que será necessário realizar mais estudos sistemáticos para investigar a correlação entre défices circadianos e de sono e eficiência de desempenho cognitivo e fisiológico.

Para além do exposto, mais e melhores opções terapêuticas e de manipulação do bom funcionamento do ritmo circadiano, em condições de microgravidade, devem ser exploradas e implementadas, pois podem trazer avanços e paralelismos que possam beneficiar o cuidado médico dessas mesmas perturbações em Terra, mas também com vista não só a tornar a vida dos profissionais da área o mais normal e fisiológica possível, como também para acomodar a futura procura pelas viagens espaciais quer de natureza científica quer recreativa.

Na exploração futura de planetas, com exceção de Marte, que possui um ciclo de dia-noite semelhante à Terra, a capacidade de resposta do relógio circadiano para se adaptar às condições de luz-escuridão locais será por isso um grande desafio.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador, o Dr. Marco Simão e ao Professor Doutor Óscar Dias por terem acolhido o meu projecto e por terem demonstrado interesse e encorajado o meu empenho no tema desde o início.

Bibliografia

- [1] A. Pavy Le-Traon and B. Roussel, "Sleep in space.," *Acta Astronaut.*, vol. 29, no. 12, pp. 945–50, Jul. 1993.
- [2] M. M. Mallis and C. W. DeRoshia, "Circadian rhythms, sleep, and performance in space.," *Aviat. Space. Environ. Med.*, vol. 76, no. 6 Suppl, pp. B94-107, Jun. 2005.
- [3] D. Bell-Pedersen *et al.*, "Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms," *Nat. Rev. Genet.*, vol. 6, no. 7, pp. 544–556, Jul. 2005.
- [4] H. P. A. Van Dongen and D. F. Dinges, "Sleep, Circadian Rhythms, and Psychomotor Vigilance," *Clin. Sports Med.*, vol. 24, no. 2, pp. 237–249, Apr. 2005.
- [5] D. J. Newman and C. E. Lathan, "Memory processes and motor control in extreme environments.," *IEEE Trans. Syst. Man Cybern. C. Appl. Rev.*, vol. 29, no. 3, pp. 387–94, Aug. 1999.
- [6] B. P. KOLLA and R. R. AUGER, "Jet lag and shift work sleep disorders: How to help reset the internal clock," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. 10, pp. 675–684, Oct. 2011.
- [7] C. Jud, I. Schmutz, G. Hampp, H. Oster, and U. Albrecht, "A guideline for analyzing circadian wheel-running behavior in rodents under different lighting conditions.," *Biol. Proced. Online*, vol. 7, pp. 101–16, 2005.
- [8] A. Wirz-Justice *et al.*, "Dose relationships of morning bright white light in seasonal affective disorders (SAD).," *Experientia*, vol. 43, no. 5, pp. 574–6, May 1987.
- [9] D. Stenberg, "Neuroanatomy and neurochemistry of sleep," *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 64, no. 10, pp. 1187–1204, May 2007.
- [10] T. C. Chou, T. E. Scammell, J. J. Gooley, S. E. Gaus, C. B. Saper, and J. Lu, "Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms.," *J. Neurosci.*, vol. 23, no. 33, pp. 10691–702, Nov. 2003.
- [11] J. Lu *et al.*, "Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation.," *J. Neurosci.*, vol. 21, no. 13, pp. 4864–74, Jul. 2001.
- [12] J. C. Lo *et al.*, "Effects of Partial and Acute Total Sleep Deprivation on Performance across Cognitive Domains, Individuals and Circadian Phase," *PLoS One*, vol. 7, no. 9, p. e45987, Sep. 2012.
- [13] R. Manfredini, F. Manfredini, C. Fersini, and F. Conconi, "Circadian rhythms,

- athletic performance, and jet lag.,” *Br. J. Sports Med.*, vol. 32, no. 2, pp. 101–6, Jun. 1998.
- [14] M. JC and C. JB, *Human health and performance risks of space exploration missions: evidence reviewed by the NASA human research program*. Houston: National Aeronautics and Space Administration, 2009.
- [15] D. A. Bechtold, J. E. Gibbs, and A. S. I. Loudon, “Circadian dysfunction in disease,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 31, no. 5, pp. 191–198, May 2010.
- [16] M. Herold, G. Cornélissen, A. Loeckinger, D. Koeberle, P. Koenig, and F. Halberg, “About 8-Hour Variation of Circulating Human Endothelin-1,” *Peptides*, vol. 19, no. 5, pp. 821–825, May 1998.
- [17] K. Otsuka *et al.*, “Long-term exposure to space’s microgravity alters the time structure of heart rate variability of astronauts,” *Heliyon*, vol. 2, no. 12, p. e00211, Dec. 2016.
- [18] A. M. Hancock *et al.*, “Adaptations to Climate-Mediated Selective Pressures in Humans,” *PLoS Genet.*, vol. 7, no. 4, p. e1001375, Apr. 2011.
- [19] M. HEIJDE *et al.*, “Characterization of two members of the cryptochrome/photolyase family from *Ostreococcus tauri* provides insights into the origin and evolution of cryptochromes,” *Plant. Cell Environ.*, vol. 33, no. 10, pp. 1614–1626, Oct. 2010.
- [20] G. van Ooijen and A. J. Millar, “Non-transcriptional oscillators in circadian timekeeping.,” *Trends Biochem. Sci.*, vol. 37, no. 11, pp. 484–92, Nov. 2012.
- [21] S. M. Doran, H. P. Van Dongen, and D. F. Dinges, “Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability.,” *Arch. Ital. Biol.*, vol. 139, no. 3, pp. 253–67, Apr. 2001.
- [22] A. Williamson, D. A. Lombardi, S. Folkard, J. Stutts, T. K. Courtney, and J. L. Connor, “The link between fatigue and safety,” *Accid. Anal. Prev.*, vol. 43, no. 2, pp. 498–515, Mar. 2011.
- [23] K. G. Baron and K. J. Reid, “Circadian misalignment and health,” *Int. Rev. Psychiatry*, vol. 26, no. 2, pp. 139–154, Apr. 2014.
- [24] J. S. Ferraro, C. A. Fuller, and F. M. Sulzman, “The biological clock of *Neurospora* in a microgravity environment.,” *Adv. Space Res.*, vol. 9, no. 11, pp. 251–60, 1989.
- [25] T. M. Hoban-Higgins, A. M. Alpatov, G. T. Wassmer, W. J. Rietveld, and C. A. Fuller, “Gravity and light effects on the circadian clock of a desert beetle, *Trigonoscelis gigas*.,” *J. Insect Physiol.*, vol. 49, no. 7, pp. 671–5, Jul. 2003.

- [26] D. Mergenhagen and E. Mergenhagen, "The biological clock of *Chlamydomonas reinhardtii* in space," *Eur. J. Cell Biol.*, vol. 43, no. 2, pp. 203–7, Apr. 1987.
- [27] F. M. Sulzman *et al.*, "Thermoregulatory responses of rhesus monkeys during spaceflight," *Physiol. Behav.*, vol. 51, no. 3, pp. 585–91, Mar. 1992.
- [28] T. H. Monk, D. J. Buysse, B. D. Billy, K. S. Kennedy, and L. M. Willrich, "Sleep and Circadian Rhythms in Four Orbiting Astronauts," *J. Biol. Rhythms*, vol. 13, no. 3, pp. 188–201, Jun. 1998.
- [29] X. Liang *et al.*, "Changes in the Diurnal Rhythms during a 45-Day Head-Down Bed Rest," *PLoS One*, vol. 7, no. 10, p. e47984, Oct. 2012.
- [30] N. Yamamoto *et al.*, "Effects of long-term microgravity exposure in space on circadian rhythms of heart rate variability," *Chronobiol. Int.*, vol. 32, no. 3, pp. 327–340, Mar. 2015.
- [31] Z. Liu *et al.*, "Alterations in the heart rate and activity rhythms of three orbital astronauts on a space mission," *Life Sci. Sp. Res.*, vol. 4, pp. 62–66, Jan. 2015.
- [32] R. M. Baevsky, A. G. Chernicova, I. I. Funtova, A. V Pashenko, and J. Tank, "The autonomous regulation system functional reserves evaluation in 7-day head down bedrest," *J. Gravit. Physiol.*, vol. 11, no. 2, pp. P91-2, Jul. 2004.
- [33] W. H. Cooke *et al.*, "Nine months in space: effects on human autonomic cardiovascular regulation," *J. Appl. Physiol.*, vol. 89, no. 3, pp. 1039–1045, Sep. 2000.
- [34] X. Liang *et al.*, "Effects of a 45-day head-down bed rest on the diurnal rhythms of activity, sleep, and heart rate," *Biol. Rhythm Res.*, vol. 45, no. 4, pp. 591–601, Jul. 2014.
- [35] K. Mizuno *et al.*, "Heart rate variability under acute simulated microgravity during daytime waking state and nocturnal sleep: Comparison of horizontal and 6° head-down bed rest," *Neurosci. Lett.*, vol. 383, no. 1–2, pp. 115–120, Jul. 2005.
- [36] M. Shiraishi *et al.*, "Blood pressure variability during 120-day head-down bed rest in humans," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 57 Suppl 1, p. 35s–38s, Oct. 2003.
- [37] V. L. Bliss and F. H. Heppner, "Circadian activity rhythm influenced by near zero magnetic field," *Nature*, vol. 261, no. 5559, pp. 411–2, Jun. 1976.
- [38] R. Wever, "The effects of electric fields on circadian rhythmicity in men," *Life Sci. Space Res.*, vol. 8, pp. 177–87, 1970.
- [39] A. Gundel, V. V Polyakov, and J. Zulley, "The alteration of human sleep and circadian rhythms during spaceflight," *J. Sleep Res.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–8, Mar.

1997.

- [40] D.-J. Dijk *et al.*, “Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights,” *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 281, no. 5, pp. R1647–R1664, Nov. 2001.
- [41] D. C. Holley, C. W. DeRoshia, M. M. Moran, and C. E. Wade, “Chronic centrifugation (hypergravity) disrupts the circadian system of the rat,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 95, no. 3, pp. 1266–1278, Sep. 2003.
- [42] T. Benke, O. Koserenko, N. V Watson, and F. Gerstenbrand, “Space and cognition: the measurement of behavioral functions during a 6-day space mission.,” *Aviat. Space. Environ. Med.*, vol. 64, no. 5, pp. 376–9, May 1993.
- [43] T. H. Monk, K. S. Kennedy, L. R. Rose, and J. M. Linenger, “Decreased human circadian pacemaker influence after 100 days in space: a case study.,” *Psychosom. Med.*, vol. 63, no. 6, pp. 881–5.
- [44] J. J. Gooley, “Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light,” *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, vol. 37, no. 8, pp. 669–676, 2008.
- [45] R. L. Fucci *et al.*, “Toward optimizing lighting as a countermeasure to sleep and circadian disruption in space flight.,” *Acta Astronaut.*, vol. 56, no. 9–12, pp. 1017–24.
- [46] L. Putcha, K. L. Berens, T. H. Marshburn, H. J. Ortega, and R. D. Billica, “Pharmaceutical use by U.S. astronauts on space shuttle missions.,” *Aviat. Space. Environ. Med.*, vol. 70, no. 7, pp. 705–8, Jul. 1999.
- [47] G. M. Sandal, “Psychosocial issues in space: future challenges.,” *Gravit. Space Biol. Bull.*, vol. 14, no. 2, pp. 47–54, Jun. 2001.
- [48] D. Wang *et al.*, “Space Meets Time: Impact of Gravity on Circadian/Diurnal Rhythms,” *A Spons. Suppl. to Sci. Hum. Perform. Sp. - Adv. Astronaut. Res. China*, pp. 15–17, 2014.
- [49] J.-H. Guo *et al.*, “Keeping the right time in space: importance of circadian clock and sleep for physiology and performance of astronauts.,” *Mil. Med. Res.*, vol. 1, p. 23, 2014.