

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

MÁRCIA TORNIZIELLO BRAZ DA SILVA

**Ritmos biológicos no primeiro mês de vida: processos de sincronização em  
bebês prematuros e de termo**

São Paulo

2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MÁRCIA TORNIZIELLO BRAZ DA SILVA

**Ritmos biológicos no primeiro mês de vida: processos de sincronização em  
bebês prematuros e de termo**

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Psicologia da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Mestre em  
Psicologia

Área de Concentração: Neurociências e  
Comportamento

Orientador: Prof. Dr. Luiz Silveira Menna-  
Barreto

São Paulo

2006

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação  
Serviço de Biblioteca e Documentação  
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Silva, Márcia Torniziello Braz da.

Ritmos biológicos no primeiro mês de vida: processos de sincronização em bebês prematuros e de termo / Márcia Torniziello Braz da Silva; orientador Luiz Menna-Barreto. -- São Paulo, 2006.

119 p.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Ritmos biológicos (humano) 2. Ciclo vigília-sono 3. Recém-nascidos I. Título.

QP84.6.B56

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Márcia Torniziello Braz da Silva

Ritmos biológicos no primeiro mês de vida: processos de sincronização em bebês prematuros e de termo

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Psicologia  
Área de Concentração: Neurociências e Comportamento

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico o presente trabalho a todas as crianças que participaram da pesquisa – que vocês possam colher os frutos.

À minha professora de ontem, hoje e sempre, Eloísa Tudella, pela inspiração e incentivo à área da Pediatria.

Às professoras Niélsy e Rosana que atenciosamente contribuíram com sua experiência na avaliação do trabalho.

A todos os estudantes que vierem a consultar este material.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço às mães e pais que permitiram que seus filhos, tão novos, participassem da pesquisa.

Aos médicos e funcionários dos Hospitais Universitários da Universidade de Taubaté e da Universidade de São Paulo por colaborarem na coleta dos dados.

À Universidade de Taubaté, pelo apoio financeiro e total incentivo para a realização deste trabalho.

À Universidade de São Paulo por viabilizar a realização do meu mestrado.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pelo dom da vida.

Aos meus pais Marco e Marlene, por me ensinarem o valor do amor, do respeito, da família, da fé, dos amigos e do trabalho. Obrigada pelo exemplo, dedicação, presença, carinho, incentivo, sonhos... A vocês, minha gratidão e meu amor.

Ao Marcelo e Maurício, pela eterna amizade e companheirismo, pelo modelo de esforço e perseverança. Vocês são minha referência, eu amo vocês e me orgulho em tê-los como irmãos. E às minhas cunhadas Ana e Leca, irmãs de coração, por terem entrado em nossas vidas...

Ao Magno, meu amor. Por me fazer mais feliz a cada dia, por estar ao meu lado, por me amar... Você é muito especial na minha vida; me completa, me ensina, me fortalece. Eu te amo.

A todos os nossos familiares, inclusive aos que já partiram, pois são o vínculo mais forte de nossas vidas... Em especial às minhas avós, por serem mulheres tão fantásticas e que sempre estiveram ao meu lado e me apoiaram.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos mestres que em cada momento de minha jornada ensinaram e ajudaram a construir o meu saber. Agradeço especialmente ao Menna, por ter confiado e acreditado em mim, por ter compartilhado pacientemente seus conhecimentos acerca das ciências e da vida e que me orientou para a realização deste trabalho.

Aos amigos e amigas de toda a vida, pelos momentos, conversas, atenção e apoio, e também por compreenderem minhas ausências. Ao pessoal do laboratório e aos colegas do trabalho, meu agradecimento especial – obrigada pela força, ajuda, presença, aprendizado. É muito bom compartilhar da amizade de todos vocês.

Agradeço à Leila e à Rita, minhas “mãezinhas”, por reforçarem os ensinamentos que meus pais me deram, por mostrarem-se mulheres tão especiais, exemplos de esperança, de fé na vida e de amor à família. Obrigada por serem minhas amigas e me ajudarem tanto.

*“... Lembra que o sono é sagrado  
e alimenta de horizontes  
o tempo acordado de viver...”*

*(Amor de Índio – Beto Guedes)*

BRAZ, M.; MENNA-BARRETO, L. **Ritmos biológicos no primeiro mês de vida: processos de sincronização em bebês prematuros e de termo.** 2006. 119 p. Dissertação (Mestrado). Instituto de Psicologia - Neurociências e Comportamento. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

Estudos sobre o desenvolvimento de bebês nascidos prematuramente possibilitam investigar o papel que a maturidade do organismo e o ambiente externo desempenham na ontogênese dos ritmos circadianos. Objetivos: Avaliar o desenvolvimento da ritmicidade circadiana dos ciclos: atividade/repouso, vigília/sono, temperatura corpórea e alimentação/jejum, em crianças nascidas prematuras e a termo, desde o nascimento até 1 mês de vida; verificar se, nos bebês humanos, a alimentação exerce papel sincronizador sobre os outros ritmos biológicos acima identificados. Métodos: O estudo foi realizado em dois Hospitais Universitários do estado de São Paulo. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa responsáveis. Dos 57 bebês triados inicialmente, apenas 22 iniciaram o protocolo e somente 11 completaram o protocolo. A coleta de dados iniciou tão logo as mães consentissem que os filhos participassem da pesquisa. As variáveis atividade/repouso, temperatura corpórea, ciclo vigília/sono e ciclos alimentação/jejum foram obtidas com o uso de actímetros (Micro-Mini Motionlogger), termistores com memória (Thermochron<sup>®</sup>) e diário de sono / alimentação / atividades, respectivamente. Os prontuários das crianças foram consultados nos Hospitais. Os dados foram analisados da seguinte forma: a) as séries temporais de vigília/sono, atividade/repouso, alimentação/jejum e vigília sem alimentação foram representadas em gráficos (actogramas) e processadas com periodogramas (algoritmo Lomb-Scargle;  $p \leq 0,005$ ); b) os episódios de alimentação foram relacionados ao ciclo atividade/repouso, representados em histogramas de proporções a analisados com teste-z para comparação de proporções com fator de correção de Yates ( $p \leq 0,005$ ); c) temperatura corporal: séries processadas pelo algoritmo Lomb-Scargle (periodogramas) e pelo método Cosinor (acrofases). A partir de uma análise descritiva dos dados encontrados, concluímos que: 1. Os ritmos de atividade/repouso, vigília/sono, alimentação/jejum e temperatura corpórea, de bebês prematuros e de termo, estão presentes nos primeiros dias de vida, com frequências na faixa circadiana (20-28h) e em alguns casos com período exato de 24h, demonstrando sincronização com o ambiente; 2. Os ciclos de alimentação/jejum apresentam oscilações na faixa ultradiana (períodos menores que 20h) e parecem promover diferentes alocações da fase de vigília: mais episódios de vigília noturna estão associados com alimentação comparados aos episódios de vigília diurna; 3. As fases diurna e de alimentação concentram mais atividade locomotora dos bebês quando comparadas às fases noturna e de jejum.

Apoio financeiro: UNITAU e CNPq

Palavras-chave: ritmos biológicos (humanos), ciclo vigília-sono, recém-nascido

BRAZ, M.; MENNA-BARRETO, L. **Biological rhythms in first month of life: synchronization processes on pre-term and full-term babies**. 2006. 119 p. Dissertation (Master degree). Psychology Institute – Neuroscience and Behavior. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

Studies on preterm babies' development make possible the investigation the roles of maturation processes and environmental influences upon circadian rhythm ontogenesis. Objectives: To evaluate the development of the circadian rhythmicity of the rest/activity, sleep/wake, body temperature and feeding/fasting cycles in preterm and term babies, from birth up to one month of life and possible synchronization of those rhythms by the feeding schedule. Methods: The study was performed in two University Hospitals of the state of São Paulo. The project was approved by the ethics committees. Of the fifty seven babies initially selected, twenty-two were observed and eleven completed the protocol. Data collection started immediately after the acceptance by the mothers. The variables rest/activity, body temperature, sleep/wake and feeding/fasting cycles were collected with actimeters (Micro-Mini Motionlogger<sup>®</sup>), programmable thermistors (Thermochron<sup>®</sup>) and sleep, feeding and activity diaries. Hospital records of health characteristics of the infants were also consulted. Data were analyzed in the following manner: a) time series of the sleep/wake, rest/activity and feeding/fasting, and wakefulness with/without feeding, were depicted in graphs (actograms) and processed with the periodogram algorithm of Lomb-Scargle ( $p \leq 0,005$ ); b) feeding episodes were plotted as proportions of the rest/activity cycle and the data were analysed with z-test to compare proportions with Yates' correction ( $p \leq 0,005$ ); c) body temperature data were also processed with Lomb-Scargle algorithm and the Cosinor method. We conclude that: 1. The rhythms of rest/activity, sleep/wake, feeding/fasting and body temperature of pre-term and full-term babies are present in the first days of life, with frequencies in the circadian range (20-28h), and, in several cases, with 24h periods denoting environmental synchronization; 2. Feeding/fasting cycles showed oscillations in the ultradian range (periods shorter than 20h) and may promote distinct wakefulness phase allocations: more nocturnal rather than diurnal waking episodes included feeding episodes; 3. The diurnal and feeding phases concentrate more locomotor activity of the babies when compared to nocturnal and fasting phases.

Financial Support: UNITAU e CNPq

Key-words: biological rhythms (human); sleep/wake cycle; new born.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	24
3. METODOLOGIA	25
3.1. SUJEITOS	26
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.3. ANÁLISE DOS DADOS	30
4. RESULTADOS	34
5. DISCUSSÃO	99
6. CONCLUSÕES	105
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
ANEXO 1. Parecer do Comitê de Ética Médica HU-UNITAU	110
ANEXO 2. Parecer do Comitê de Ética da UNITAU	111
ANEXO 3. Parecer do Comitê de Ética HU-USP	112
ANEXO 4. Termo de Consentimento	113
ANEXO 5. Ilustração dos equipamentos	115
ANEXO 6. Modelo Hospitalar de Diário	116
ANEXO 7. Modelo Domiciliar de Diário	118

## 1. INTRODUÇÃO

A organização temporal dos organismos vivos tem sido alvo de estudos há várias décadas, a partir do acúmulo evidências de ritmos detectados em diferentes espécies de plantas e animais, bem como organismos unicelulares. A ritmicidade é um fenômeno que está expresso não só na grande variedade de organismos, como também em diversos níveis de análise – desde aspectos moleculares até comportamentais de populações. Do ponto de vista evolutivo pode-se considerar que a ritmicidade biológica tem papel importante na organização dos seres vivos (MARQUES; MENNA-BARRETO, 2003).

Todo fenômeno biológico que se expressa de forma periódica é considerado um ritmo. Há ritmos biológicos que têm forte correlato com eventos cíclicos ambientais (atividade/repouso com o dia e a noite, por exemplo), outros se expressam sem associação com os eventos geofísicos (batimentos cardíacos ou padrão pulsátil da secreção de hormônios, por exemplo). Os ritmos biológicos manifestam-se em diferentes frequências, apresentando ou não relação de sincronização com os ciclos ambientais. Ritmos associados ao ciclo claro/escuro ambiental são conhecidos como circadianos, com frequência de 1 ciclo a cada 20 a 28h; ritmos de maior frequência são chamados de ultradianos e os de menor frequência são os infradianos (HALBERG et al., 1977).

Alguns ritmos biológicos caracterizam-se por apresentarem persistência em condições constantes (o que implica em caráter endógeno), gerados independentemente das pistas temporais ambientais, mas sendo sincronizados pelo ambiente (MROSOVSKY, 1988), como é o caso da ritmicidade circadiana em geral.

A influência ambiental atua no processo de sincronização entre os ciclos ambientais e os ritmos biológicos através dos mecanismos de arrastamento e mascaramento. Entende-se por arrastamento a ação dos ciclos ambientais sobre os próprios sistemas de temporização (osciladores), ao passo que o mascaramento é interpretado como atuação de eventos ambientais sobre os mecanismos envolvidos na expressão dos ritmos (efetores). Os sistemas de temporização mantêm assim, uma organização temporal interna articulando temporalmente os diversos ritmos do organismo bem como os ajustes às oscilações do ambiente externo (MROSOVSKY, 1999).

O ciclo claro/escuro ambiental tem forte papel arrastador dos ritmos de organismos que possuem algum tipo de estrutura fotorreceptora. Além dos estímulos fóticos, outros estímulos também são capazes de modificar a expressão da ritmicidade biológica, sendo chamados de sincronizadores não-fóticos. Para Mrosovsky (1996), a noção bastante difundida de que os sincronizadores não-fóticos são fracos, deve ser reexaminada. As mudanças de fase provocadas por estímulos não-fóticos podem ser importantes. Por exemplo, repetidas interações sociais na mesma hora do dia podem sincronizar ritmos de atividades em hamsters (MROSOVSKY, 1988), bem como ciclos de temperatura ou de disponibilidade de alimento (MISTLBERGER, 1992).

Uma das limitações para uma melhor compreensão do papel dos sincronizadores não-fóticos na expressão da ritmicidade biológica é o pouco conhecimento dos mecanismos pelos quais os sincronizadores não-fóticos atuam sobre o sistema de temporização.

A regulação da ritmicidade circadiana tem sido então amplamente pesquisada em diversas espécies, e as principais questões exploram a organização funcional

dos sistemas de temporização, a localização anatômica dos osciladores e os mecanismos fisiológicos envolvidos (TAKAHASHI; ZATZ, 1982; STOKKAN et al., 2001). Em mamíferos, a estrutura a que se atribui ser o oscilador circadiano principal, arrastado por estímulos fóticos ambientais, é o conjunto de neurônios que compõem os núcleos supraquiasmáticos (NSQs) do hipotálamo anterior. Diversos estudos demonstram a perda dos ritmos circadianos de atividade/repouso, ingestão de alimentos e água, tanto em condições constantes quanto na tentativa de sincronização fótica, após lesão bilateral desses núcleos (MISTLBERGER, 1992). Entretanto, sob regimes de alimentação restrita, animais com lesão dos NSQs apresentam atividade locomotora antecipatória ao intervalo de alimentação (STEPHAN, 1997), o que exclui a idéia de que exista um oscilador único.

Ritmos arrastados por ciclos de alimentação apresentam então características pertinentes à ritmicidade circadiana, tais como: atividade antecipatória à oferta de alimento, atividade antecipatória que persiste sob privação de comida, limites de arrastamento dentro do espectro circadiano e presença de transientes na ressinchronização sob mudanças na fase de oferta de alimento (DAVIDSON et al, 2003). Esses achados indicam que a atividade antecipatória ao alimento é um comportamento derivado de um oscilador circadiano arrastado por ciclos alimentares, ou seja, há pelo menos um outro circuito neural (extra NSQs) envolvido no controle da temporização.

Com o objetivo de demonstrar que a atividade locomotora circadiana pode ser controlada por duas pistas ambientais distintas – ciclos de alimentação/jejum e de iluminação, Edmonds e Adler (1977) submeteram ratos a diferentes condições de iluminação e alimentação. Conseguiram demonstrar a eficácia da restrição dos horários de alimentação como um potente sincronizador do ritmo de

atividade/repouso e a evidência de mais de um oscilador circadiano endógeno. O fato das janelas de oferta de alimento serem restritas a determinados horários (ou seja, constituem um forte sinal temporal ambiental) e promoverem o arrastamento da atividade, demonstra a relevância adaptativa que a plasticidade do sistema de temporização exibe.

Além das evidências da existência de osciladores circadianos distintos para estímulos fóticos e não-fóticos, questões acerca da organização funcional desses múltiplos osciladores em complexos marca-passos são levantadas. Pesquisadores que tentam promover a dissociação da atividade alimentar em diferentes componentes, como Lax e colaboradores (1999), evidenciam a distinção entre a ritmicidade arrastada por ciclos de luz e de oferta de alimento. No estudo com ratos foram evidenciados dois componentes bem evidentes: um padrão em “livre-curso”, ou seja, expressando o período endógeno do organismo (diferente de 24 horas), relacionado ao oscilador arrastado pela luz e um componente associado ao horário da alimentação, claramente relacionado a um oscilador arrastado pelo alimento, demonstrando a relativa independência do marca-passo arrastado por alimento.

O tema da complexidade da organização do sistema de temporização circadiana foi abordado em um artigo de revisão de Schibler e colaboradores em 2003, no qual os autores descrevem o papel de ciclos de iluminação e de oferta de alimento sobre os osciladores circadianos periféricos nos mamíferos (células de diferentes tecidos, como fígado, rins, coração e pâncreas apresentam, em virtude do arrastamento por alimento, oscilações na produção de genes e proteínas envolvidas no controle da ritmicidade). Os autores abordam a autonomia dos osciladores periféricos na expressão da ritmicidade circadiana, sendo comandados por um marca-passo mais robusto que garante a sincronização interna dos ritmos,

favorecendo o processo de economia interna. Em outras palavras, os NSQs, responsivos à informação luminosa, mas com grande autonomia na geração do ritmo endógeno, organizam os sinais temporais internos para que, harmonicamente, os osciladores periféricos possam atuar. Assim, sem a atuação de um marca-passo dominante os tecidos periféricos apresentam seus ritmos amortecidos, com diminuição progressiva da amplitude e alterações do período, perdendo sua regularidade. Na relação entre os diversos osciladores periféricos, há uma regulação temporal específica para cada tecido vinculada a determinadas funções. Esta existência de osciladores periféricos simplifica o processo de ajuste de fases por um pequeno número de sinais sincronizadores (YAMAZAKI et al., 2000).

A função hepática tem sido a mais intensamente associada com horários de alimentação. Além dela, mudanças nos ritmos de insulina, glucagon e corticosterona, também são promovidas pela disponibilidade de alimento (DÍAZ-MUÑOZ et al., 2000). Em um estudo realizado com cabras, o ritmo da temperatura corpórea central apresentou-se mais responsivo a mudanças na oferta de alimento do que às do ciclo claro/escuro. (PICCIONE et al., 2003). Nesse sentido, a alimentação é um sinal externo que tem forte poder de sincronização periférica, ao considerar a ampla cadeia metabólica do organismo. A responsividade dos diversos osciladores “escravos” de sistemas sincronizados pelo ciclo claro/escuro e pelo ciclo de oferta de alimentos pode ter assim, um papel fisiológico significativo. O organismo tem então, diferentes possibilidades de organizar seus ritmos a partir de distintas pistas temporais; assim, quando uma informação temporal torna-se eventualmente atenuada, outros sinais são suficientes para a manutenção da ritmicidade.

Diante dos questionamentos sobre os diferentes sinais temporais que atuam no processo de sincronização circadiana, surge a necessidade de se compreender também como eles participam em diferentes estágios do desenvolvimento do organismo. O interesse em compreender quais sinais temporais são relevantes e em quais estágios da ontogênese os organismos estão mais ou menos receptivos a determinados estímulos ou ainda, como respondem a estes estímulos, incentivou diversos estudos sobre a ontogênese da ritmicidade circadiana, incluindo-se aí estudos em humanos.

Em seres humanos, a participação de estruturas do sistema nervoso central (SNC) na geração e manutenção dos ritmos e a estreita relação com os ciclos ambientais, geraram questionamentos acerca dos mecanismos que acompanham o estabelecimento da ritmicidade circadiana. O ciclo vigília/sono é um dos ritmos biológicos mais estudados em humanos e apresenta, no decorrer da ontogênese, modificações em sua expressão – período, fase e amplitude são peculiares a cada etapa do desenvolvimento (MARQUES; MENNA-BARRETO, 2003). As primeiras informações sistematizadas a respeito da ritmicidade do comportamento de vigília/sono de crianças foram obtidas na década de 50 com os estudos clássicos de Hellbrügge, Parmelee e Kleitman e Engelman.

Kleitman e Engelman (1953) analisaram o padrão de sono de 19 crianças entre 3 e 26 semanas de vida, demonstrando uma assimetria entre o dia e a noite a partir da terceira semana de vida, a qual tornava-se mais evidente a partir do terceiro mês. Com estudos longitudinais verificou-se a existência de um padrão endógeno (período maior do que 24 horas) na ritmicidade de vigília/sono precedendo o estabelecimento de um ritmo de 24 horas. Este padrão também foi encontrado por Parmelee (1961) ao analisar o comportamento de sono durante as primeiras 35

semanas de vida de uma criança, identificando, ainda, uma evolução não linear da ritmicidade circadiana, com períodos de regressão e progressão da mesma.

Hellbrügge (1960) encontrou variação circadiana em diversos parâmetros, como temperatura corporal, resistência elétrica da pele, diurese e ciclo vigília/sono em crianças de diferentes idades. A evolução da ritmicidade do ciclo vigília/sono em bebês foi caracterizada pelo autor como uma transição entre um padrão polifásico (composto por múltiplas frequências) para um predominantemente monofásico (com predomínio do componente circadiano).

Menna-Barreto e colaboradores (1993), em um estudo acompanhando cinco crianças em uma creche dos 3 aos 13 meses de idade, verificaram um ciclo vigília/sono composto por diversas frequências ultradianas de baixa potência, que se atenuaram com o progredir da idade, intercalados a intervalos com período exclusivo de 24h.

Nesse aspecto, então, investiga-se o papel que a maturidade do SNC e os diversos sinais ambientais desempenham na ontogênese da organização temporal humana, considerando possíveis diferenças nas relações hierárquicas e em paralelo atuando no processo de sincronização, com efeitos tanto arrastadores como mascaradores dos ritmos expressos.

Após o nascimento, o sistema de temporização do bebê passa a receber informações temporais do ambiente externo, que antes eram sinalizadas pelo organismo materno (fenômeno conhecido por sincronização materno-fetal). Além desse fato, o mecanismo de temporização depende dos processos de maturação das vias aferentes e eferentes do sistema. Nesse sentido, estudos comparativos entre o desenvolvimento de bebês nascidos prematuramente (PT) com menos de 37 semanas de gestação e a termo (T) possibilitam investigar melhor o papel que a

maturidade do organismo e o ambiente externo desempenham na ontogênese dos ritmos circadianos.

Em estudos do comportamento fetal encontramos padrões temporais dos ciclos atividade/repouso e de atividade cardíaca dentro da faixa circadiana, mais evidentes a partir do terceiro trimestre da gestação. As especulações decorrentes indicam a forte influência dos ritmos maternos marcando o comportamento fetal (PEIRANO et al., 2003).

Um estudo com babuínos prematuros demonstrou que os NSQs estão funcionalmente inervados pelo trato retinohipotalâmico e responsivos à estimulação fótica em uma idade correspondente a 25 semanas pós-concepcionais de uma criança humana. Nos seres humanos, conseguiu-se identificar o trato retinohipotalâmico em um recém-nascido de 36 semanas (RIVKEES, 2003). Devido às limitações para a realização desse tipo de estudo, ainda não foi possível esclarecer o quão precocemente o sistema de temporização circadiana é responsivo à luz e quais fatores são capazes de sincronizar a expressão rítmica neonatal em seu comportamento de vigília/sono, entre outros. Por outro lado, torna-se possível pensar que os ritmos circadianos da mãe induzem os ritmos fetais através de influência direta sobre os NSQs, promovendo atividade endógena do feto e não simplesmente impondo seu ritmo a ele. Então, se os NSQs do feto são capazes de gerar ritmicidade influenciados pelos ritmos da mãe, ao nascimento podem expressar componente circadiano (MIRMIRAN; KOK, 1991).

McMillen e colegas (1991) analisaram o desenvolvimento da ritmicidade circadiana do comportamento de vigília/sono comparando-se bebês PT e T, indicando que os PT nascidos com menor idade gestacional demoram mais para sincronizar o ritmo nas 24 horas em relação aos PT com maior idade gestacional e

todo o grupo PT apresentou sincronização (24h) significativamente mais cedo em relação aos bebês de termo. Os autores discutem seus resultados considerando uma forte influência dos zeitgebers (pistas temporais que podem sincronizar os ritmos) ambientais na emergência do ritmo circadiano no estágio neonatal. Além disso, consideram o ambiente hospitalar com estímulos temporais desorganizados, ao contrário do ambiente domiciliar; pois todos os bebês prematuros apresentaram a sincronização após praticamente o mesmo tempo depois da alta, tendo relevância o tempo de exposição num ambiente mais cíclico.

Comparando também o desenvolvimento da ritmicidade circadiana entre bebês PT e T, Shimada e colaboradores (1999), por outro lado, não encontraram diferenças significativas na idade em que ocorre a emergência do padrão circadiano para os comportamentos de vigília/sono entre os dois grupos, acontecendo aproximadamente com um mês após a data provável do parto para todas as crianças. Os autores analisaram também a relação entre os hábitos de alimentação (horários regulares ou livre demanda) e os padrões de arrastamento observados (principalmente nos bebês que apresentaram ritmos ultradianos ou em “livre-curso”), na tentativa de verificar se estes padrões eram decorrentes da rotina alimentar, mas não encontram correlação entre as variáveis. Com os resultados, sugerem então que o padrão de arrastamento acontece na maior parte dos casos analisados, a partir de ritmos ultradianos, que seriam endógenos, independentemente dos fatores ambientais.

Löhr e Siegmund (1999), em estudo de revisão bibliográfica sobre o desenvolvimento da ritmicidade circadiana dos comportamentos de vigília/sono e alimentação/jejum relatam processos de mudanças na periodicidade (diminuição de freqüências ultradianas e aumento das circadianas) e de sincronização ao ambiente

externo. De modo geral, os comportamentos acima apresentam periodicidades entre 2 a 8 horas nas primeiras semanas de vida. O componente circadiano surge mais precocemente para o ciclo vigília/sono, enquanto que o ultradiano permanece dominante para a alimentação nos primeiros meses de vida. Os autores relatam também considerações a respeito das variações interindividuais observadas nesses processos, além de especulações acerca da endogenicidade dos ritmos.

Ainda em relação aos diferentes padrões rítmicos que os bebês apresentam após o nascimento, Korte e colaboradores (2001) observaram predomínio de frequências na faixa ultradiana no ritmo de atividade/repouso tanto para bebês PT quanto para T nas duas primeiras semanas de vida; entretanto, a maioria das crianças nascidas a termo já apresentava periodicidade significativa na faixa circadiana nessa época. Observaram ainda diferenças entre os grupos para distribuição temporal dos episódios de alimentação e de sono diurno e noturno. Os bebês PT, analisados durante a internação, recebem alimentação a cada intervalo de 2 a 4 horas e têm média de duração de sono noturno igual a de sono diurno. Já os bebês T, analisados após a alta, alimentam-se em intervalos menores (entre 1 a 4 horas) e têm maior duração média de sono noturno que diurno. Esses autores concluíram a partir de seus resultados que o arrastamento dos comportamentos de vigília/sono e alimentação ocorre por mecanismos diferentes, pois em bebês T observa-se padrão ultradiano na alimentação/jejum e circadiano para vigília/sono num mesmo momento.

Uma especulação que temos proposto em nosso laboratório a respeito da grande variabilidade nos padrões de expressão rítmica após o nascimento e que ainda não vimos descrição em nenhum trabalho científico, refere-se ao horário do nascimento do bebê. Possivelmente, se o horário estiver em uma relação de fase

ajustada ao ritmo que o bebê apresentava intra-útero, sua adaptação ao ambiente externo será favorecida, podendo assim expressar ritmicidade na faixa circadiana. Caso a ruptura com o ambiente uterino ocorra numa diferente relação de fase, talvez o bebê demore mais para adaptar-se e ainda desorganize seus ritmos – apresentando assim outros padrões rítmicos ou até mesmo arritmicidade por algum tempo até sincronizar-se ao ambiente.

Diversas questões acerca dos mecanismos de arrastamento através da informação luminosa, pela oferta de alimento e outros marcadores temporais continuam sem explicação clara, da mesma forma permanecem abertas questões relativas ao desenvolvimento do sistema de temporização circadiano humano.

O papel do ciclo de oferta de alimento como possível sincronizador foi investigado em 1988 por Fagioli, Bes e Salzarulo, que estudaram um grupo de bebês sob alimentação parenteral contínua (portadores de malformações das partes altas do aparelho digestório), comparados a um grupo de bebês normais com alimentação via oral. A distribuição de vigília/sono em 24 horas não apresentou diferença significativa entre os grupos, sugerindo que a oferta fracionada de alimentação não constitui um sinalizador necessário para sincronizar a distribuição temporal dos estados de sono. Talvez a inferência mais relevante desse achado seja a de que os bebês não acordam para comer, ou seja, que os dois ritmos não estão necessariamente em fase. Esses resultados são diferentes quando os dados do ciclo vigília/sono são comparados à variação da frequência cardíaca, que não expressa a ritmicidade circadiana sob alimentação constante, dado evidenciado no mesmo estudo. Os autores argumentam que os ritmos biológicos em bebês podem ser dissociados por diferentes condições de vida, sugerindo que diferentes fatores podem estar envolvidos no desenvolvimento de diferentes ritmos.

Em estudo prévio realizado no Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos, Bueno, Diambra e Menna-Barreto (2001) analisaram os ritmos de vigília/sono e temperatura oral em 20 bebês prematuros mantidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, na primeira ou segunda semana de vida. Os resultados indicaram a ritmicidade ultradiana do comportamento de vigília/sono com um período 3 horas como sendo a mais evidente para a maioria das crianças; seis delas apresentaram períodos de 24 horas. Foi calculada também a distribuição temporal de despertares induzidos pela rotina da UTI e de despertares espontâneos, demonstrando um forte componente de 3 horas para despertares induzidos. Com relação aos despertares espontâneos detectou-se ritmicidade ultradiana composta por diversas freqüências sem predominância evidente de nenhuma delas, tendo ritmos mais potentes em torno de 18 a 24 horas. Ritmos de despertares espontâneos com período de 3 horas apresentaram potências menores que quaisquer outras freqüências ultradianas. Com relação à temperatura oral, a maioria das crianças não apresentou ritmicidade circadiana nas primeiras semanas de vida. Os autores sugerem que os ritmos expressos pelos bebês prematuros na UTI neonatal são decorrentes de mascaramento gerado pelas rotinas adotadas.

Esses resultados são semelhantes àqueles encontrados por Glotzbach e colaboradores, realizado em 1995 onde foram analisados 17 bebês PT em relação aos ritmos de temperatura retal, temperatura superficial, freqüência cardíaca e atividade motora. A pesquisa foi realizada após uma semana de idade pós-natal. Os autores demonstraram que os padrões ultradianos dos ritmos observados coincidiam com rotinas de alimentação e outros cuidados, evidenciando que as intervenções na UTI neonatal provocam mudanças nas variáveis fisiológicas estudadas. Essas informações dirigem a atenção aos diversos eventos e intervenções que possam

influenciar diretamente o desenvolvimento da ritmicidade circadiana na fase neonatal, promovendo arrastamento ou mascaramento dos ritmos, ou ainda, favorecendo ou prejudicando os processos de sincronização do sistema de temporização pelos ciclos ambientais.

Considerar o ambiente em que a criança fica exposta após o nascimento é relevante para a compreensão dos processos de desenvolvimento dos ritmos biológicos. Em Unidades de Terapia Intensiva notamos estímulos constantes que oferecem pobre informação temporal circadiana. Luz, ruído e temperatura constantes, além de manuseios e estímulos dolorosos freqüentes são exemplos das condições mais comuns observadas. Medidas como redução de intensidade luminosa e de ruídos durante a noite, manuseio mínimo e presença da mãe junto ao bebê, vem sendo tomadas com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dessas crianças.

Os estudos acerca do desenvolvimento dos ritmos biológicos, realizados com bebês PT e T, não são conclusivos no que diz respeito ao padrão rítmico característico do nascimento, ao momento em que se estabelece um padrão circadiano robusto, aos elementos ambientais que favorecem ou desfavorecem o desenvolvimento da ritmicidade circadiana e ainda sobre as relações de hierarquia entre os diferentes zeitgebers.

Em nossa opinião, os prematuros, por estarem expostos precocemente aos estímulos ambientais (antes mediados pelo organismo materno), apresentem uma organização temporal antecipada em relação aos bebês de termo (que ao nascimento haviam recebido apenas informações temporais da sincronização materno-fetal) e que talvez, pela imaturidade do organismo, apresentem padrões diferenciados no processo de sincronização. Além disso, temos a hipótese de que o

sinal temporal proveniente da alimentação atue como sincronizador dos ritmos biológicos nos primeiros estágios do desenvolvimento humano, o que pode ser verificado em casos que a alimentação seja administrada em diferentes rotinas.

## 2. OBJETIVOS

Este estudo foi idealizado com o objetivo geral de aprofundar os conhecimentos acerca da ontogênese dos ritmos biológicos humanos, com enfoque nas primeiras semanas de vida e nos processos envolvidos na sincronização circadiana. Para isso, os ritmos de vigília/sono, alimentação/jejum e temperatura corpórea foram analisados em bebês prematuros e de termo, desde o nascimento até um mês de vida, nos ambientes hospitalar e domiciliar, em dois municípios do estado de São Paulo (capital e Taubaté).

Os bebês tiveram os ritmos acima descritos analisados de forma a descrever os padrões individuais preliminares no desenvolvimento inicial da ritmicidade circadiana.

Objetivamos então, mais precisamente:

- Descrever os ritmos biológicos de atividade/repouso, vigília/sono, alimentação/jejum e temperatura corpórea dos sujeitos estudados e comparar os padrões apresentados entre bebês T e PT;
- Verificar se, nos bebês humanos, a alimentação exerce papel sincronizador.

### 3. METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo de uma população específica, que representa a continuidade de uma pesquisa prévia, desenvolvida pelo nosso grupo com bebês prematuros, que foi realizada em 1996 no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HUSP) e publicada em 2001, por Bueno, Diambra e Menna-Barreto.

Nossa proposta foi aumentar o número de sujeitos estudados e realizar um acompanhamento longitudinal abordando também bebês de termo e inserir o uso de equipamentos para monitoração contínua de atividade/repouso e temperatura. Além disso, outro Hospital Universitário foi envolvido na pesquisa – o Hospital Universitário da Universidade de Taubaté (HU – UNITAU).

A inclusão do HU da Universidade de Taubaté se deu pela minha relação profissional (docente) com a Instituição, o que favoreceu o acesso aos setores do Hospital. Outra expectativa que tivemos foi à possibilidade de aumentar o número de sujeitos triados e que pudessem participar da pesquisa.

Foi necessária autorização prévia dos responsáveis pelos setores hospitalares envolvidos. Desta forma, o projeto foi apresentado à Equipe Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, à Comissão de Ética Médica do Hospital Universitário de Taubaté (Anexo 1), ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Taubaté (Anexo 2) e ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (Anexo 3), obtendo pareceres favoráveis à realização da pesquisa após modificações sugeridas. Esta proposta de estudo teve apoio financeiro do CNPq em 2005 (Edital Universal).

O início da coleta dos dados em Taubaté ocorreu em dezembro/2005, após reuniões com a equipe médica, de enfermagem e administrativa da UTI neonatal e do Berçário, para apresentação dos objetivos do estudo e do protocolo a ser adotado. No Hospital de São Paulo a coleta foi iniciada em fevereiro/2006, também após os procedimentos acima. A coleta dos dados ficou sob responsabilidade de duas pesquisadoras envolvidas no projeto e outra voluntária, todas com amplo conhecimento dos procedimentos a serem adotados e orientados.

### 3.1. SUJEITOS

As triagens dos bebês foram feitas a partir do nascimento, mediante consultas em prontuários e contatos com as equipes dos hospitais nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e Berçários.

Foram triados bebês por ordem de nascimento nos meses de dezembro/2005 a junho/2006, entre os dois hospitais participantes e que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: bebês prematuros com idade gestacional entre 25 e 36 semanas; peso de nascimento  $\geq 500\text{g}$ ; índice Apgar  $\geq 6$ ; sem evidência de anóxia neonatal, patologia neurológica ou hipoglicemia e recém-nascidos de termo (idade gestacional  $\geq 37$  semanas) que permaneceram no hospital por 02 dias ou mais e que nasceram com índice Apgar  $\geq 6$ ; sem história compatível com anóxia neonatal ou hipoglicemia e sem evidência de patologia neurológica.

Sobre a escolaridade materna adotamos como critério de exclusão o nível de escolaridade inferior ao ensino fundamental. Foram excluídas também na triagem,

as crianças oriundas de outros serviços. Preparamos previamente um roteiro contendo os dados a serem investigados em prontuário médico ou em entrevista com as mães.

Após a triagem, as mães foram orientadas sobre o protocolo da pesquisa e convidadas a participar do estudo. Somente participaram as crianças cujas mães concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa (Anexo 4).

### 3.2. MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo do estudo consistiu em coletar os dados dos ritmos biológicos de interesse, a partir do nascimento da criança, dentro do 1º mês de vida. A maioria dos bebês que nascem saudáveis, sem nenhum risco, recebe alta hospitalar em 48h. Para estes indivíduos a coleta dos dados iniciou-se tão logo o consentimento da mãe tenha sido dado. Entretanto, para os bebês prematuros ou os de termo que permaneceram internados por um intervalo de tempo maior, foi aguardada a estabilidade clínica para o início da coleta, sendo a coleta de dados realizada ao longo de, no mínimo, duas semanas consecutivas.

A coleta dos dados de atividade e repouso, vigília e sono, oferta de alimento e temperatura foi feita através do uso de equipamentos de monitoração contínua e de diários manuscritos. Tanto durante a internação quanto em casa, os equipamentos deveriam ser retirados o mínimo de vezes possível e sempre que ocorresse, deveria ser anotado o horário em que ficou fora do contato com a criança.

Os dados de atividade/repouso foram coletados através do actímetro Micro-Mini Motionlogger – Ambulatory Monitoring Inc.<sup>®</sup> (Anexo 5 – figura 1), colocado em um dos tornozelos do bebê com o auxílio de gaze e Micropore-3M<sup>™</sup>. O aparelho deveria permanecer no mesmo membro durante todo o decorrer da coleta. Este equipamento acumula as informações de movimento do membro a cada minuto e pode coletar os dados até 21 dias consecutivos, sem necessidade de recarga da bateria, o que facilita o uso. A única restrição é que não pode ficar em contato com a água. Por ser de tamanho pequeno e leve e também por não ficar em contato direto com o bebê, a rejeição em relação ao seu uso normalmente é pequena.

A temperatura corpórea foi coletada através de um termistor com memória (Thermochron<sup>®</sup>) (Anexo 5 – figura 2), que armazena os dados em janelas temporais pré-determinadas (em nosso caso, a cada 30 minutos e, para 02 sujeitos, a cada 10 minutos) e que foi fixado no punho das crianças com Micropore-3M<sup>™</sup>. O uso do termistor no punho foi investigado pela equipe do nosso laboratório, em populações na fase da adolescência (TORRES, 2005) e adulta (AREAS, 2006), e foram obtidos resultados favoráveis para a detecção da ritmicidade. Neste trabalho, testamos a eficácia do uso do equipamento também para bebês.

A orientação de manter o aparelho no mesmo membro durante toda a coleta também foi dada para o uso do termistor. Por ser de material metálico e ficar em contato com a pele, caso alguma criança apresentasse reação alérgica, o termistor deveria ser imediatamente retirado e a coleta passaria a ser da temperatura oral através de um termômetro digital (modelo OMCRON MC-102) a cada 3 horas, sendo os dados anotados no diário.

Todos os equipamentos foram higienizados antes de serem fixados nos bebês, com álcool 70% e novamente limpos quando necessário. Todo o material foi

fornecido aos hospitais e às mães dos bebês, bem como as orientações quanto ao uso e cuidados.

Para as informações do comportamento de vigília/sono, foram preenchidos diários de sono desenvolvidos em dois modelos, um para uso no hospital durante a internação (pelas equipes das instituições) e outro em forma de caderno para as mães preencherem em casa (anexos 6 e 7).

O diário consta de uma tabela com intervalos de 10 minutos para que seja colocado o estado da criança: dormindo ou acordada, sendo alimentada ou não, sendo manuseada ou não (manuseios outros que não os relacionados à alimentação, como por exemplo, o banho).

O diário no modelo hospitalar possibilita o preenchimento tanto dos dados do ciclo vigília/sono, quanto informações de alimentação e rotinas de procedimentos: horários, tipo e volume da dieta (por sonda, mamadeira, copinho ou seio materno e ainda se é leite formulado ou proveniente de banco de leite); procedimentos dolorosos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2000) e administração e tipo de medicamentos.

Os horários de presença da mãe junto ao bebê, temperatura axilar e da incubadora e ainda horários de fototerapia e informações da intensidade luminosa poderiam também ser anotados no diário, além de qualquer intercorrência que o bebê sofresse.

Um luxímetro digital (Instrutherm<sup>®</sup> LDR-380) foi fornecido às equipes dos berçários, que deveriam medir e anotar por três vezes ao dia (manhã, tarde e noite), a intensidade luminosa próxima aos olhos dos bebês e no ambiente de internação, com a finalidade de se inferir o quanto de luminosidade é irradiada e o quanto alcança o sistema sensorial dos bebês.

O diário no modelo domiciliar foi oferecido às mães para preenchimento contínuo e nele deveriam constar quaisquer modificações que ocorram na alimentação dos bebês (introdução de novos alimentos, por exemplo), informações sobre o local onde a criança dormiu e se estava em ambiente escurecido. Além disso, os horários de retirada dos equipamentos deveriam ser anotados.

Como as crianças permaneceram em ambientes diferentes (hospital ou domicílio) definimos para todos os sujeitos, para fins de análise, a fase diurna (D) como sendo das 07h00min às 19h00min de um dia e a fase noturna (N) o intervalo das 19h00min às 07h00min do próximo dia.

Todos os dados obtidos a partir dos diários foram transcritos para planilhas no computador e os dados dos equipamentos foram descarregados através dos programas específicos de cada equipamento.

### 3.3. ANÁLISE DOS DADOS

As séries temporais geradas a partir dos dados obtidos foram analisadas individualmente, após os tratamentos dos dados característicos de cada série, com a finalidade de se identificar os parâmetros rítmicos presentes.

As informações gerais dos sujeitos estudados, como: idade gestacional, peso de nascimento e índice Apgar, foram analisadas segundo médias e desvios padrão para se caracterizar a amostra.

Os valores das medidas de temperatura foram obtidos após descarregar os dados em programa específico do aparelho. O tratamento dos dados foi feito a partir

de média  $\pm$  2DP para cada série temporal, com a finalidade de verificar e excluir os valores discrepantes (*“outliers”*). Depois de tratados os dados e construídas as séries temporais de cada indivíduo, as mesmas foram analisadas através do programa El Temps (Díez-Noguera, 1999) para verificar quais as periodicidades mais significativas na série, através do algoritmo de Lomb-Scargle (intervalo de investigação de 120min a 1800min, com passo de 30min, nível de significância  $p \leq 0,005$ ). Este processamento gera um gráfico (periodograma) onde estão representadas as principais freqüências encontradas na série, bem como um ponto de corte que sinaliza significância dos componentes (freqüências) analisados (como exemplo, ver figura 1, p.40). Após a identificação da presença significativa do componente de 1/24h, a série temporal foi submetida à análise através do algoritmo Cosinor do próprio programa El Temps para identificação do valor da acrofase da temperatura.

Os dados obtidos com o uso do actímetro foram descarregados através de programa computacional específico (Action W-2 – Ambulatory Monitoring Inc.®) e as séries temporais para análise foram geradas com subtotais da medida de atividade motora para cada 10 minutos. Foram excluídos os valores relativos aos horários em que o aparelho não estava em contato com o bebê. A janela temporal de 10 minutos foi escolhida para ser a mesma dos intervalos de coleta dos diários. É importante ressaltar que a informação obtida com os dados da actimetria foi considerada para um ritmo de atividade/repouso e não como inferência ao ciclo vigília/sono; por esta razão utilizamos os dados brutos fornecidos pelo equipamento, sem passar por quaisquer processamentos do programa do actímetro. Os dados foram então analisados através do programa El Temps, onde foi produzido o actograma relativo aos dados. A análise através da inspeção visual permite identificar a estabilidade e o

padrão do comportamento. Os periodogramas e a respectiva identificação dos componentes (frequências) rítmicos significativos foram realizados da mesma forma que os dados de temperatura (como exemplo, ver figura 2, p.41).

As informações dos diários (vigília/sono e alimentação/jejum) foram passadas para planilhas no computador, como preenchidas no manuscrito. Os eventos foram codificados em sinais binários e, depois de geradas as séries temporais, as análises foram feitas como acima descrito para os dados de actimetria.

Todos os valores discrepantes e ausências de dados das séries temporais foram excluídos nas análises dos periodogramas e no Cosinor. Nos actogramas esses momentos aparecem como áreas brancas (como exemplos, ver figura 3 - vigília/sono e figura 4 - alimentação/jejum, p.42 e 43).

Como foi um objetivo deste estudo analisar a relação entre os ciclos de alimentação/jejum com os demais parâmetros, direcionamos esforços para encontrar uma forma de correlacionar os diferentes ritmos. Devido à peculiaridade das características comportamentais dos bebês, que são determinadas principalmente pela irregularidade nos intervalos entre as fases de vigília/sono e alimentação/jejum e também na duração de cada uma destas fases, enfrentamos dificuldades em analisar de forma pontual a relação de fases entre os ritmos. A análise que realizamos foi a partir de um tratamento dos dados de forma a determinar as fases de vigília nas quais não ocorreram episódios de alimentação. A partir desta série gerada, analisamos no programa El Temps da mesma maneira como descrito acima. Desta forma, obtivemos um actograma que evidencia os episódios de vigília “pura”. Periodogramas e análise do Cosinor para estas séries foram igualmente realizadas (como exemplo, ver figura 5, p.44).

Outra análise que fizemos foi com relação à proporção de atividade dispendida nas fases de alimentação e jejum. Esta análise foi realizada por dia de vida dos sujeitos, de forma a padronizar os resultados. Desta forma, a cada dia de vida, foi calculada a média da atividade (obtida pelo actímetro) para os episódios de alimentação e jejum. Este último procedimento obscurece o caráter rítmico eventualmente presente nos dados, na medida em que calculamos médias dos episódios ocorridos num dia e como nos interessa verificar a expressão circadiana, realizamos também as proporções de atividade nas fases diurna e noturna. Os dados proporcionais foram analisados através do programa SigmaStat<sup>®</sup> para Comparação de Proporções a partir do teste-z com fator de correção de Yates ( $p \leq 0,005$ ) e estão representados na forma de histogramas (como exemplo, ver figura 6, p.45).

As informações adicionais obtidas nos diários (rotinas, condições do ambiente, manuseios entre outros) foram muito irregulares e inconsistentes, de forma que centramo-nos em nossos objetivos mais específicos e não realizamos a análise destes dados. Da mesma forma, não analisamos os dados de intensidade luminosa, pois não obtivemos êxito na adesão das equipes dos hospitais para utilizar regularmente o instrumento (luxímetro).

#### 4. RESULTADOS

Foram triados 57 bebês PT e T nascidos entre dezembro/2005 e junho/2006, em ambos os HUs envolvidos na pesquisa, que atenderam aos critérios de inclusão. Destes, apenas 22 tiveram o consentimento da mãe para iniciar a coleta dos dados. Os principais relatos sobre o desinteresse em participar foram relacionados à dificuldade em seguir o protocolo de preenchimento dos diários, sendo as principais queixas: ser “muito difícil” e “muito trabalhoso”, além de “não terei tempo para preencher”.

Dos sujeitos que iniciaram a coleta dos dados, 03 desistiram ainda nos dois primeiros dias e 08 desistiram de participar na primeira semana. Desta forma, 11 bebês compõem a amostra deste estudo.

Dentre os bebês avaliados, 8 são prematuros e 3 são de termo, sendo a média da idade gestacional  $34s^{5/7}$  (34 semanas, nascimento no quinto dia da 35ª semana), com a idade mínima de  $25s^{4/7}$  e a máxima de 41 semanas gestacionais. Os sujeitos têm uma média de 1946g ( $\pm 853g$ ) de peso ao nascer com a média do índice Apgar no 5º minuto de vida igual a 9.

Com relação aos horários de nascimento, 7 bebês nasceram na fase diurna e 4 na fase noturna, sendo 2 nascimentos por parto cesárea, 7 por parto normal e 2 bebês cujos tipos de nascimento não foram obtidos. Na tabela 1 constam os dados gerais dos sujeitos.

A coleta dos dados foi iniciada com uma idade mínima de 04h46min de vida e máxima de 10 dias de vida (ddv), sendo que 6 sujeitos permaneceram

hospitalizados durante toda a coleta e 5 iniciaram no hospital e finalizaram em casa.

A tabela 2 demonstra o esquema de coleta dos dados para cada um dos bebês.

Tabela 1 – Dados gerais dos sujeitos

Sujeito	Sexo	Tipo de parto	Idade gestacional	Peso de nascimento	Classificação	Apgar 1' e 5'
BR	f	-	39s <sup>3/7</sup>	-	RNT / AIG	9 e 10
CA	f	normal	34s	1890g	RNPT / AIG	7 e 9
ES	f	normal	41s <sup>1/7</sup>	2900g	RNT / AIG	8 e 9
GI	f	normal	40s <sup>3/7</sup>	-	RNT / AIG	8 e 9
HE	f	cesárea	28s <sup>3/7</sup>	1110g	RNPT / AIG	6 e 9
JC	m	normal	25s <sup>4/7</sup>	615g	RNPT / AIG	4 e 7
KA	m	cesárea	36s <sup>1/7</sup>	2115g	RNPT / PIG	8 e 9
KI	m	normal	32s <sup>3/7</sup>	1310g	RNPT / PIG	9 e 9
LG	m	normal	35s <sup>5/7</sup>	3125g	RNPT / AIG	10 e 10
ME	f	normal	34s <sup>2/7</sup>	1740g	RNPT / PIG	7 e 9
RL	m	-	34s <sup>2/7</sup>	2705g	RNPT / AIG	8 e 9

f: feminino; m: masculino; s: semanas; g: gramas; RNPT: recém-nascido prematuro; RNT: recém-nascido de termo; AIG: adequado para a idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional. Dados obtidos nos prontuários dos HUs.

Tabela 2 – Esquema de coleta dos dados

Sujeito	Hora nascimento	Início da coleta (idade)	Uso do actímetro	Uso do termistor	Preenchimento do diário	Total em dias
BR	17h45min	04 ddv	4° ao 12° ddv	4° ao 27° ddv	4° ao 27° ddv	24
CA	05h10min	05 ddv	5° ao 15° ddv	5° ao 15° ddv	-	* 11
ES	14h02min	18h28min dv	-	9° ao 13° ddv	1° ao 13° ddv	13
GI	12h24min	04h46min dv	-	1° ao 20° ddv	1° ao 20° ddv	20
HE	18h09min	10 ddv	10° ao 25° ddv	10° ao 18° ddv	10° ao 25° ddv	* 16
JC	09h14min	08 ddv	8° ao 18° ddv	8° ao 18° ddv	8° ao 18° ddv	* 11
KA	18h25min	61h30min dv	3° ao 18° ddv	3° ao 11° ddv	3° ao 18° ddv	16
KI	01h51min	61h39min dv	3° ao 20° ddv	3° ao 11° ddv	3° ao 20° ddv	* 18
LG	00h24min	14h31min dv	1° ao 16° ddv	1° ao 16° ddv	1° ao 15° ddv	15
ME	18h00min	04ddv	4° ao 12° ddv	4° ao 12° ddv	-	* 09
RL	23h22min	34h18min dv	2° ao 15° ddv	2° ao 15° ddv	2° ao 15° ddv	* 14

ddv: dias de vida; \*: indica os bebês que realizaram toda a coleta em internação

São provenientes do HU de Taubaté 6 bebês participantes do estudo, os quais são: CA, ES, GI, KA, LG e ME. Destes bebês, dois tiveram seus dados coletados na internação (CA e ME), um permaneceu internado nos primeiros nove dias de coleta e deu continuidade à coleta dos dados em casa (KA) e os demais permaneceram hospitalizados apenas nas primeiras 48h de vida (ES, GI e LG).

Os demais sujeitos investigados na pesquisa (BR, HE, JC, KI e RL) foram selecionados no HU da USP. Apenas o sujeito BR teve dados coletados

parcialmente em internação (nove primeiros dias) e posteriormente em domicílio; para os outros bebês, a coleta ocorreu totalmente em internação.

Foram descartados da análise os dados de actimetria de dois bebês (ES e GI) que não usaram continuamente o equipamento e também os dados do diário de outras duas crianças (CA e ME), cujo preenchimento dos comportamentos de vigília/sono e alimentação apresentou lacunas extensas. As séries temporais dos bebês JC e KA possuem um intervalo com interrupção da coleta dos dados de 1 e 3 dias respectivamente, mas foram analisadas com o cuidado de que esta falha não interferisse nos resultados obtidos (exclusão das lacunas).

Diante da heterogeneidade da amostra e do número reduzido de sujeitos participantes, apresentaremos os resultados das análises realizadas, individualmente. A tabela 3 sintetiza as análises que foram feitas para cada sujeito.

Tabela 3 – Análises que serão apresentadas de cada sujeito

Sujeito	periodograma T°C	actograma + periodograma actimetria	actograma + periodograma CVS	actograma + periodograma CAJ	actograma + periodograma vigília sem alimentação	histogramas de proporções atividade x alimentação
BR	X	X	X	X	X	X
CA	X	X				
ES	X		X	X	X	
GI	X		X	X	X	
HE	X	X	X	X	X	X
JC	X	X	X	X	X	X
KA	X	X	X	X	X	X
KI	X	X	X	X	X	X
LG	X	X	X	X	X	X
ME	X	X				
RL	X	X	X	X	X	X

CVS: ciclo vigília/sono; CAJ: ciclo alimentação/jejum; AT: atividade; AL: alimentação

Em um panorama geral, observamos que todas as crianças evidenciaram, em algum momento, componentes periódicos na faixa circadiana. Em relação ao ritmo de temperatura, apenas um bebê (JC) não apresentou periodicidade significativa, três deles (ES, CA e ME) apresentaram componentes significativos de 8 à 12h e nos demais bebês foi apontado um caráter circadiano no ritmo, estando estas

freqüências entre os principais componentes significativos exibidos. Na análise do ciclo de atividade/repouso, duas crianças (BR e JC) não apresentaram períodos próximos de 24h, mas ainda assim exibiram periodicidade significativa na faixa circadiana. Com relação ao ciclo vigília/sono, a maioria das crianças que tiveram as séries analisadas exibiu, em pelo menos um dos picos significativos de freqüências, valores na faixa circadiana, exceto o bebê KI. O ciclo alimento/jejum foi caracterizado por um predomínio de freqüências menores que 1200min e em duas crianças (ES e KA) não houve componentes significativos identificados. Foi observada uma tendência de que os componentes mais rápidos evidenciados na análise do ciclo de alimentação também apareciam na análise do CVS. Sugerimos a partir disso que, ao analisarmos um ciclo vigília/sono, devemos considerar também o ciclo alimentar ao qual a criança está submetida, pois talvez o caráter do ciclo alimentação/jejum apareça com periodicidade significativa na faixa ultradiana do CVS. Neste sentido, nossa iniciativa de diferenciar os momentos em que os bebês, estando em vigília, são ou não são alimentados, constitui-se em recurso possível para uma análise preliminar dos dados. Somente uma criança (GI) deixou de apresentar periodicidade circadiana nos episódios de vigília sem a alimentação. A tabela 4 exhibe a síntese das periodicidades significativas encontradas.

Tabela 4 - Periodicidades significativas, em minutos, encontradas nas séries temporais

	sujeitos	temperatura corpórea	atividade/repouso	vigília/sono	alimentação/jejum	vigília sem alimentação
RNT	BR	1710	1530	180	180	1500
		1440	180	1470		720
		1520	720	1350		470
		1120		720		1350
		1110				
	ES	720	-	1440	N.S.	1470
				720		720
				530		480
				480		1780
			1790			
	GI	1440	-	900	180	520
		720		180	330	690
1170			1230	900	760	
			1440			
			700			
		450				
RNPT	CA	480	1440	-	-	-
			990			
			1080			
			720			
			320			
	HE	1740	1440	120	120	1080
		1500	480	1080	930	120
		1050	1590	720	1140	1470
		420	750	1520		720
		930				960
	JC	N.S.	600	1470	120	1470
			1560	120		1740
				1740		
			850			
	KA	1470	1440	1470	N.S.	1470
		720	1320	360		360
		350	1200	200		
		480	760			
		1230	150			
	KI	1650	1680	120	120	1170
1200		1440	1780		1440	
480		720	1160		1800	
		445	930		920	
		240	445		445	
LG	1440	1440	275	275	1440	
	720	1290	210	1410	840	
	350	875	450		1300	
	480	720	1410			
		450				
ME	720	720	-	-	-	
		1410				
		600				
		180				
		900				
RL	1440	1440	180	180	1470	
	590	180	360		720	
	1620	360	1470		360	
	440	720	720		180	
		1740				

Destaque vermelho: período igual a 24h; destaque azul: frequências na faixa circadiana. (algoritmo Lomb-Scargle,  $p \leq 0,005$ )

As análises dos histogramas de proporções entre a atividade locomotora nas diferentes fases dos dias de vida dos bebês e nos episódios de alimentação e jejum (atividade locomotora x fases do dia x episódios de alimentação), apresentaram de modo geral, poucos resultados não significativos. Isto indica que a proporção de atividade dispendida nos distintos momentos (diurno/noturno e alimentação/jejum) é diferente. Os dados não significativos estão relacionados a dias em que a coleta foi muito discrepante entre um momento e outro (mais dados coletados na fase diurna ou noturna, segundo o preenchimento do diário) ou quando as proporções da atividade foram estatisticamente semelhantes.

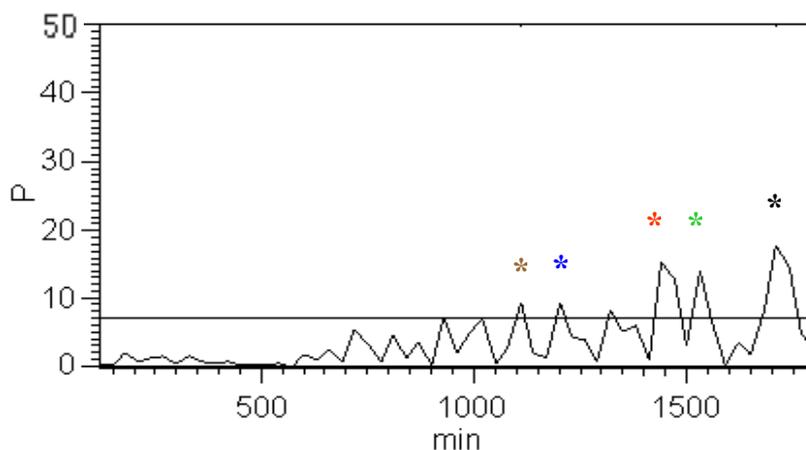
A seguir, apresentaremos os resultados detalhados encontrados para cada bebê.

Na análise dos dados do bebê BR, verificamos que freqüências na faixa circadiana estão presentes significativamente em todas as séries obtidas, com exceção do ciclo de alimentação/jejum, que exibiu apenas um pico significativo na freqüência de 180 minutos evidenciando um ritmo ultradiano da alimentação com período de 3h. Esse mesmo pico repete-se nas séries da actimetria e do CVS. No ritmo da temperatura há um pico significativo de exatas 24h, com acrofase às 21h33min ( $p=1,7274e-07$ ). Nas figuras 1, 2, 3 e 4 (p.40, 41, 42 e 43, respectivamente) representamos essas informações.

Apesar de a série da actimetria (atividade/repouso) ser mais curta, ainda assim obtivemos picos significativos em diferentes faixas de freqüência.

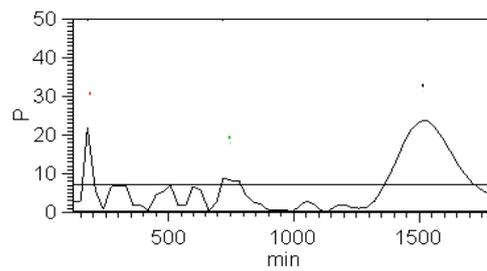
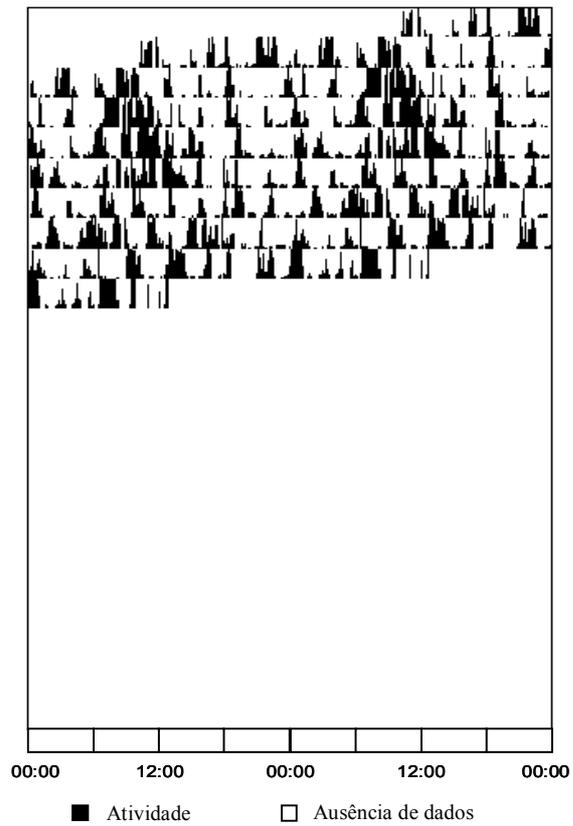
Na inspeção visual do actograma representativo da série de vigília sem alimentação observa-se uma alocação preferencial dos episódios em uma fase do dia, o que pode indicar um padrão circadiano (figura 5, p.44).

Os resultados da análise de proporções (figura 6, p.45) apresentaram-se estatisticamente significativos, ou seja, a distribuição não é semelhante entre dia e noite, alimentação e não alimentação, com exceção do primeiro dia de coleta, quando somente obtivemos dados na fase diurna. Há uma tendência em apresentar maior proporção de atividade na fase diurna e durante a alimentação, que se mantém relativamente estável ao longo dos dias.



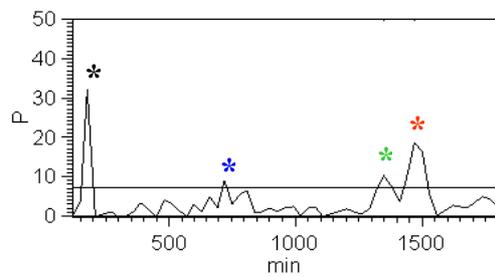
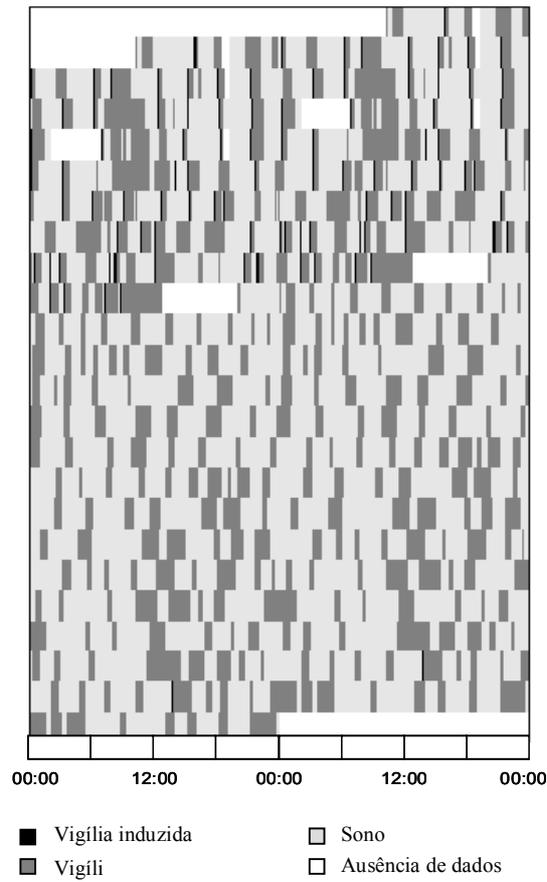
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1710	17,78
*	1440	14,81
*	1520	13,73
*	1120	9,39
*	1110	9,32

Figura 1. Periodograma da série de temperatura BR



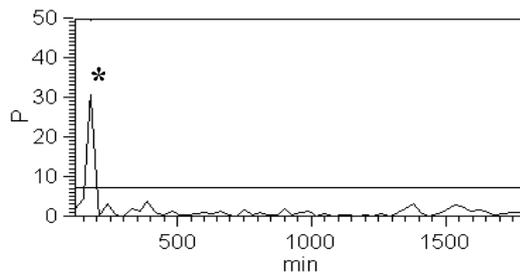
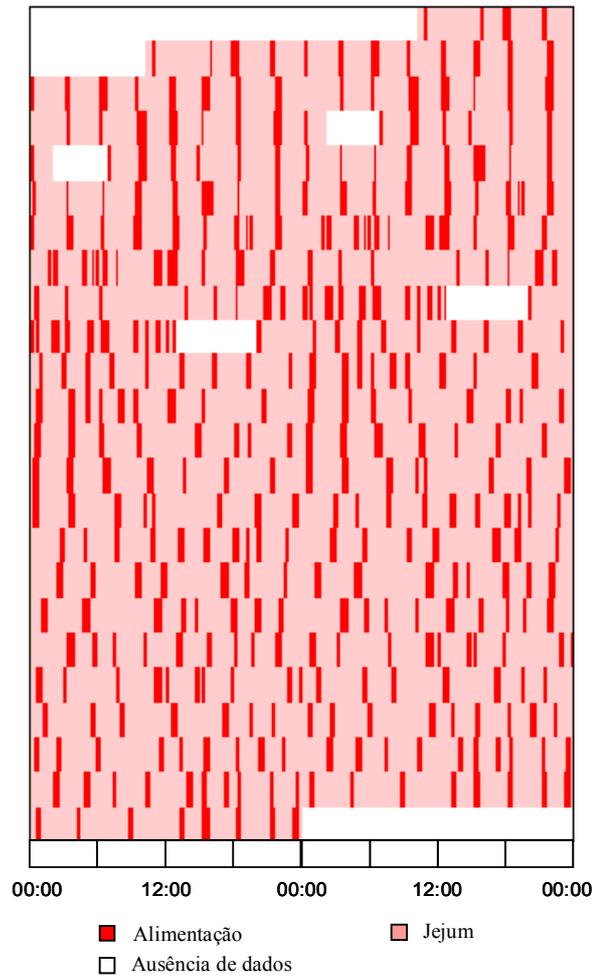
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1530	23,71
*	180	21,83
*	720	8,74

Figura 2. Actograma e Periodograma da série de actimetria BR



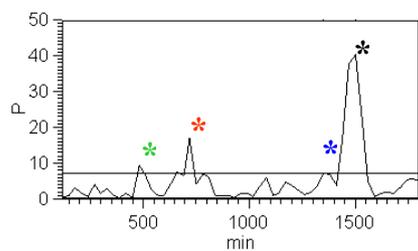
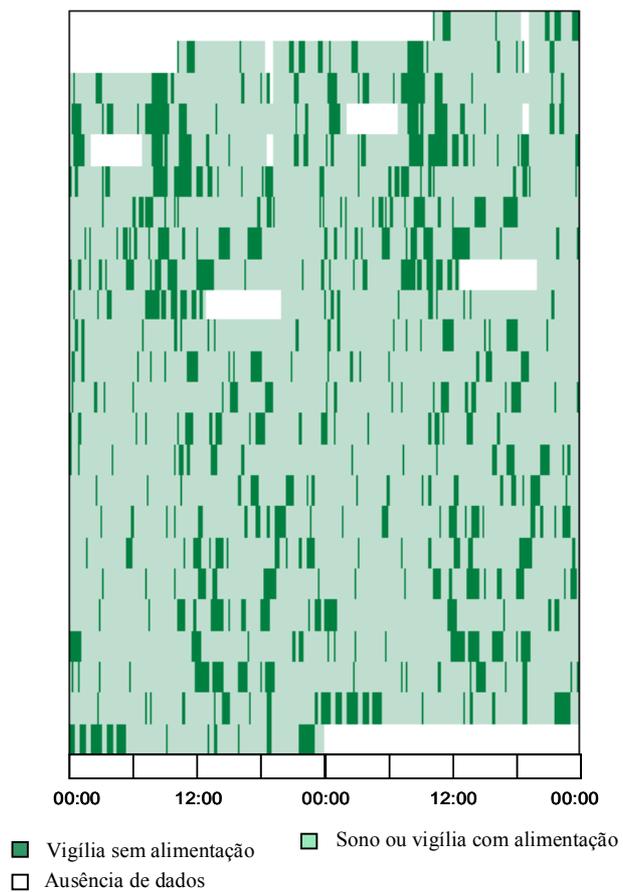
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	180	32,20
*	1470	18,76
*	1350	10,18
*	720	8,22

Figura 3. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono BR



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	180	31,06

Figura 4. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum BR



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1500	40,42
*	720	17,45
*	470	8,34
*	1350	7,20

Figura 5. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação BR

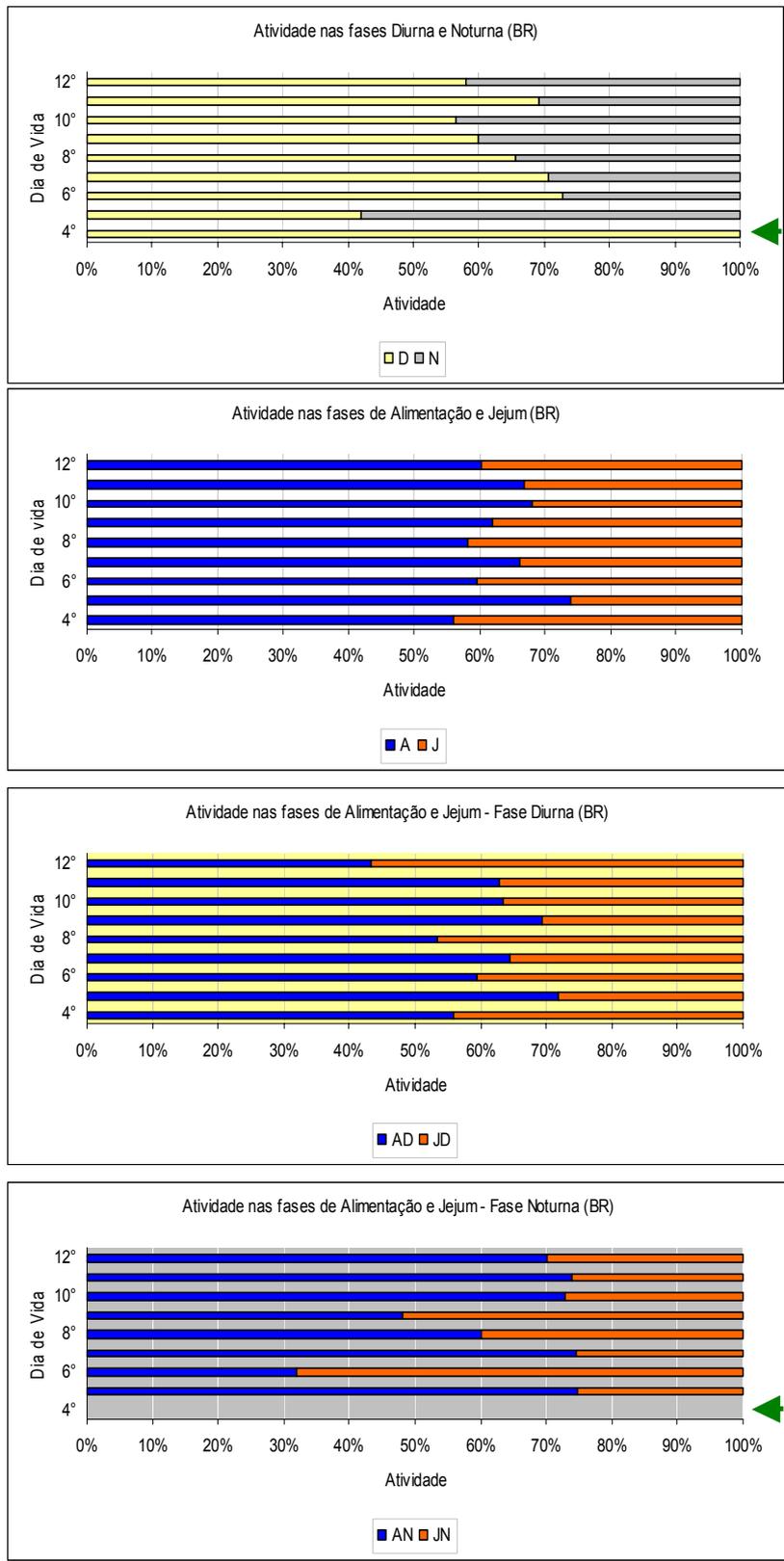


Figura 6. Histogramas das comparações de proporções atividade x alimentação BR

O sujeito CA, cujos dados de diário não foram analisados em virtude da pobre qualidade no preenchimento do mesmo, apresentou um único valor de frequência significativo para a série de temperatura, num período de 8h.

Na análise da série obtida com os dados de actimetria, observa-se a frequência de 1440 minutos (24h) como a mais potente, com uma acrofase às 12h09min ( $p=9,80218e-12$ ), ou seja, o máximo valor do ritmo de atividade/repouso se ajusta neste horário (figuras 7 e 8, p.48 e 49)

O mesmo problema de análise ocorreu com ME, cujos dados não pudemos analisar além dos dados de temperatura e actimetria. Tanto para um ritmo quanto para outro, ME expressou componente significativo com período de 720min (12h), que pode ser interpretado como ritmo semi-circadiano.

No ritmo de temperatura a potência rítmica de 12h foi menor em comparação com a do ciclo atividade/repouso. Além disso, no periodograma da atividade/repouso aparece uma frequência da faixa circadiana (figuras 9 e 10, p.50 e 51).

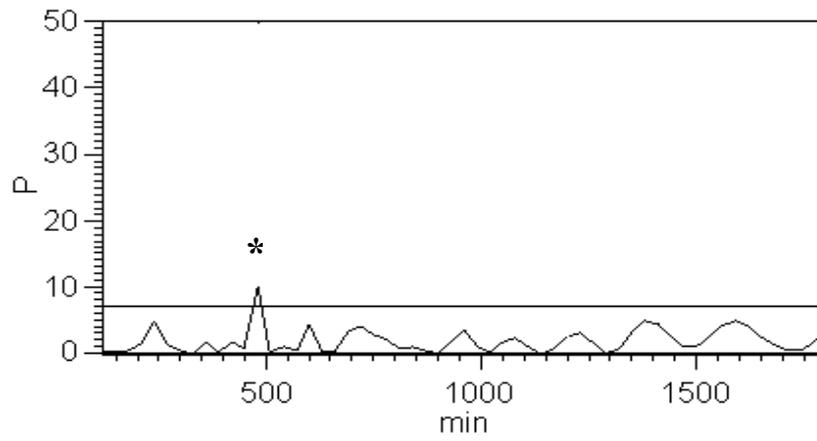
A mãe do bebê ES consentiu em participar do estudo, mas não demonstrou empenho no uso dos aparelhos. No início da coleta ela deixou de usar termistor e actímetro, permanecendo apenas com o preenchimento dos diários. Quando foi feito o acompanhamento em domicílio, reforçamos a importância dos mesmos para a obtenção dos dados, mas ainda assim somente o termistor foi utilizado.

Diante disso, analisamos a série da temperatura obtida neste segundo momento, que tinha um maior número de medidas. O período significativo desta série da temperatura foi de 720 minutos, ou seja, um componente de 12h (figura 11, p.52).

A inspeção dos actogramas do CVS e da vigília “pura” evidencia sincronização nas 24h, confirmada pelas freqüências circadianas evidentes nos gráficos do periodograma (figuras 12 e 13, p.53 e 54). O comportamento alimentar (figura 14, p.55) não exibiu nenhum período significativo no espectro analisado (180 a 1800 minutos) e a análise de correlação de proporções não foi realizada por não haver informações da atividade/repouso da criança.

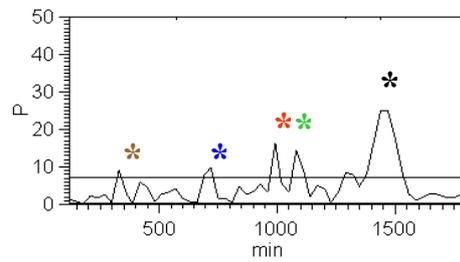
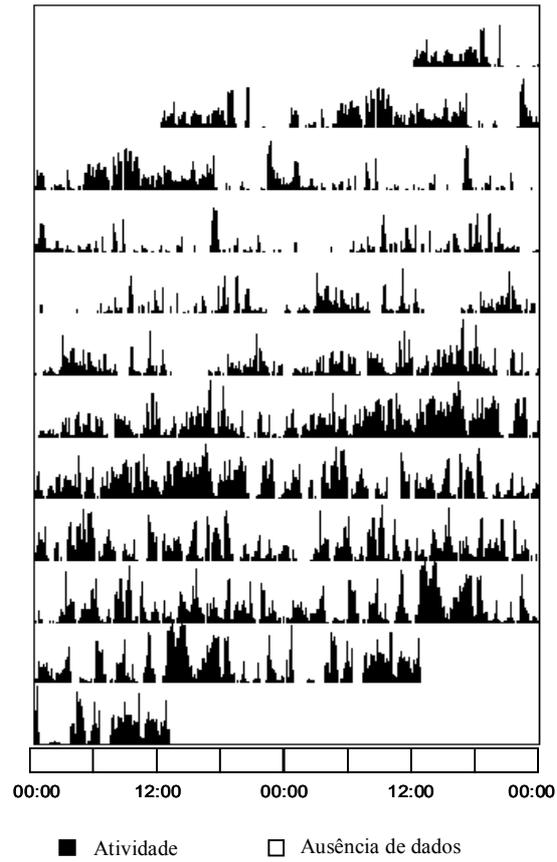
A criança GI também não usou continuamente o actímetro, de forma que as informações de atividade/repouso foram desconsideradas na análise. O início das séries temporais oriundas do diário também apresentou falha no preenchimento. Entretanto, no tratamento dos dados prévios ao processamento, esses intervalos de ausência de dados são descartados da análise (figuras 15, 16 e 17, p.56, 57 e 58).

O que podemos observar nos gráficos é a ocorrência de freqüências significativas em diferentes faixas do espectro, mais evidente na série do CVS, evidenciando uma composição de freqüências. As periodicidades na faixa de freqüência ultradiana são as significativas nas séries de alimentação/jejum e de vigília sem alimentação, e compõem o espectro de freqüências da série do ciclo vigília/sono. Com relação aos dados de temperatura, GI exhibe um ritmo robusto de 24h (acrofase 22h48min,  $p=1.30908e-14$ ) e uma decomposição de 720min, com menor potência mas ainda significativo (figura 18, p.59).



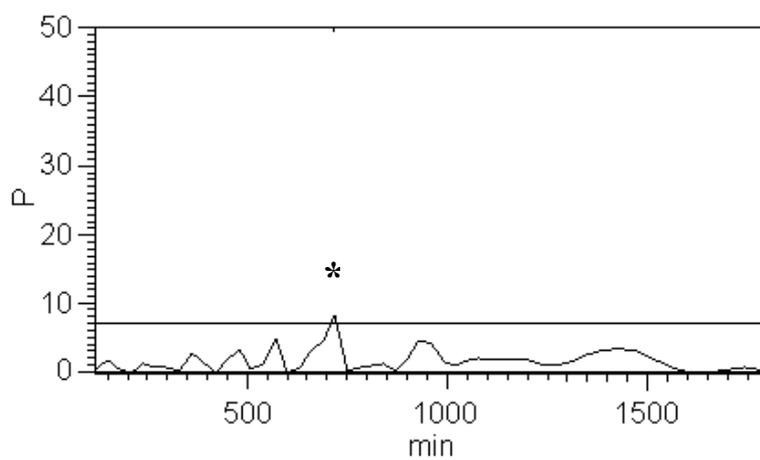
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	480	10,15

Figura 7. Periodograma da série de temperatura CA



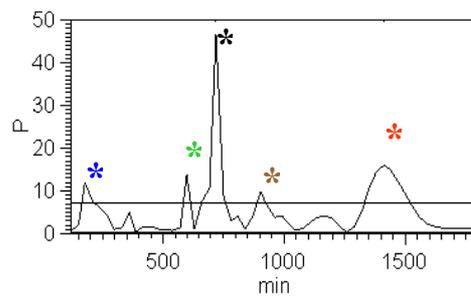
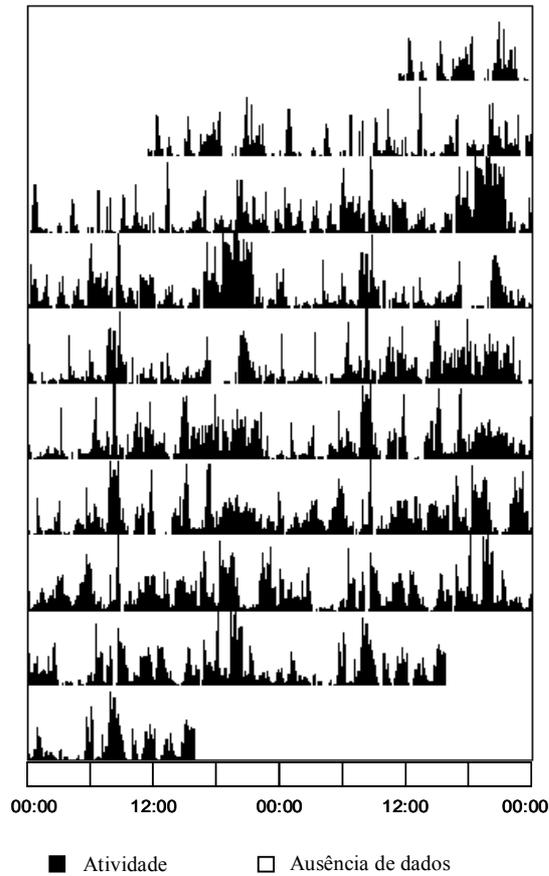
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	24,94
*	990	16,04
*	1080	14,09
*	720	9,53
*	320	8,23

Figura 8. Actograma e Periodograma da série de actimetria CA



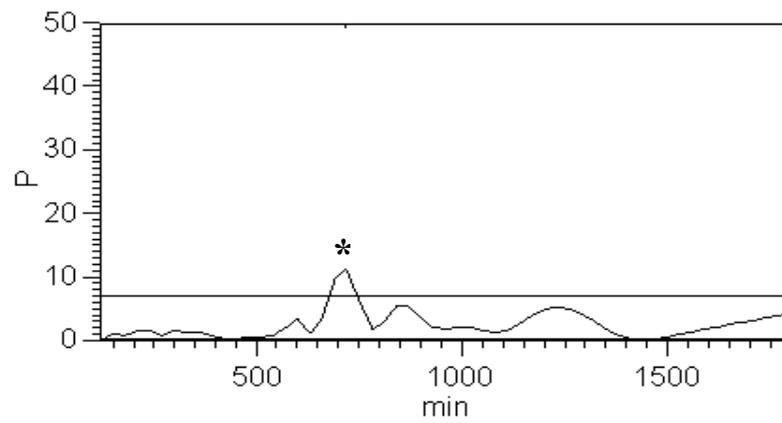
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	720	8,43

Figura 9. Periodograma da série de temperatura ME



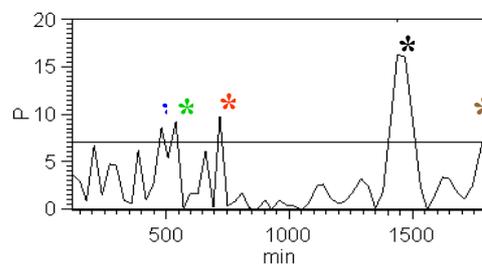
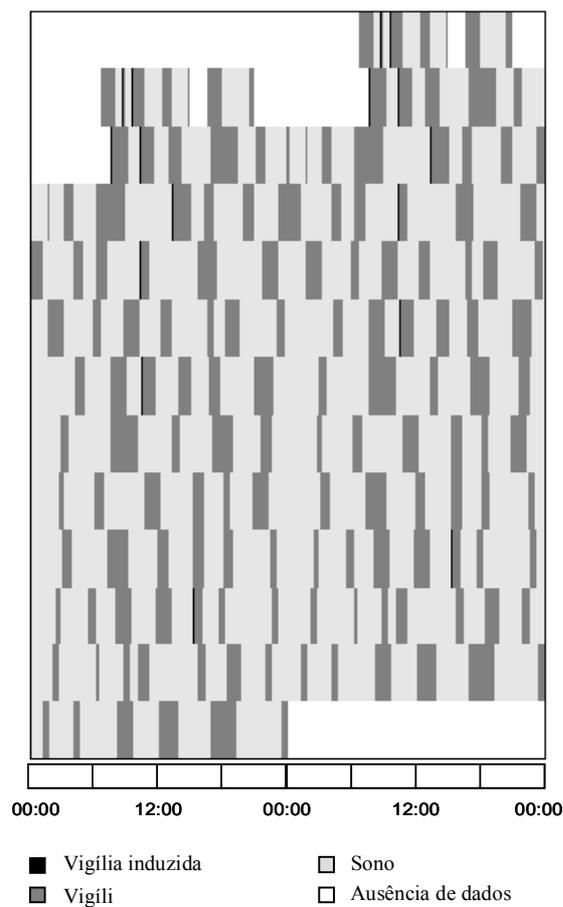
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	720	46,56
*	1410	16,03
*	600	14,48
*	180	11,88
*	900	9,27

Figura 10. Actograma e Periodograma da série de actimetria ME



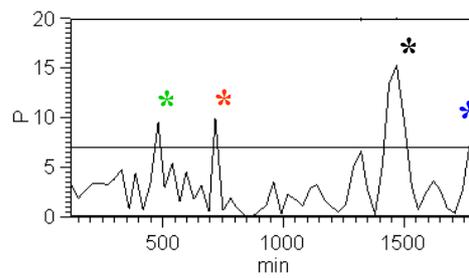
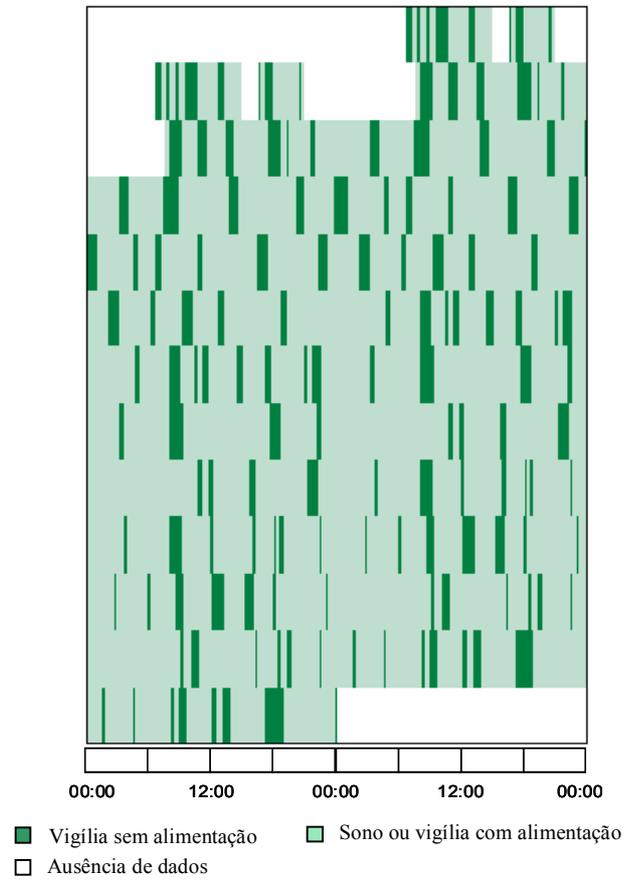
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	720	11,29

Figura 11. Periodograma da série de temperatura ES



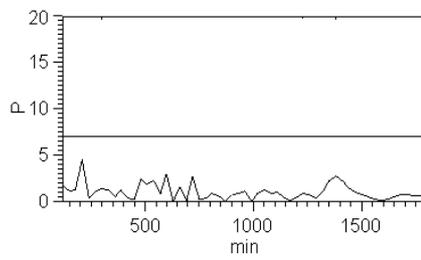
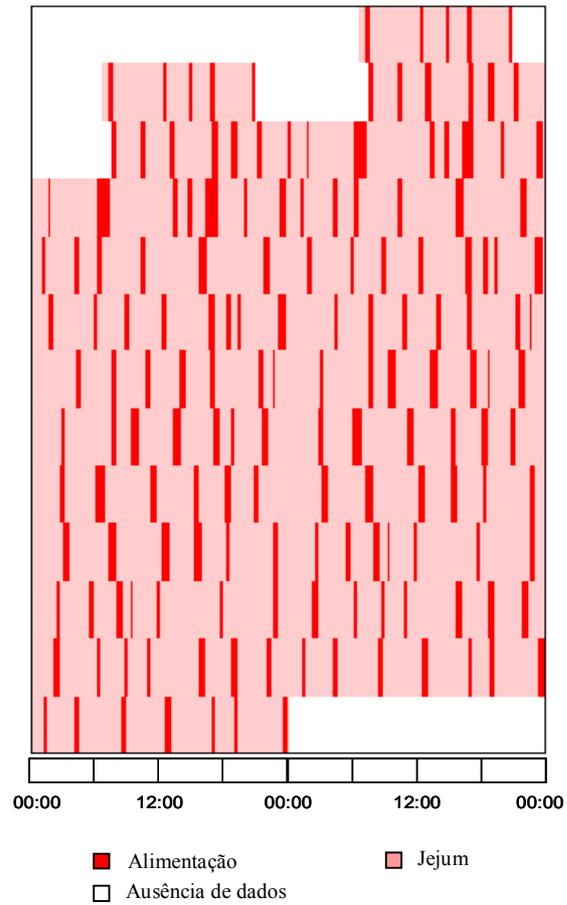
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	16,21
*	720	9,92
*	530	9,40
*	480	8,88
*	1790	7,57

Figura 12. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono ES



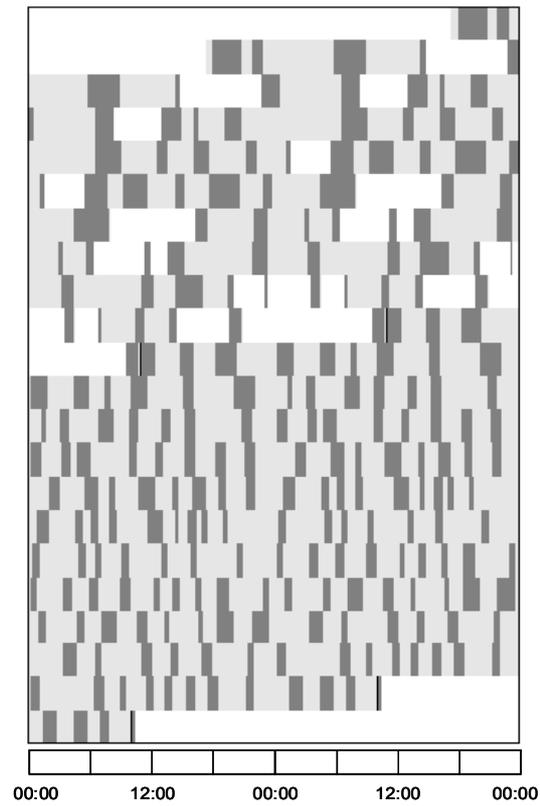
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1470	15,21
*	720	9,92
*	480	9,66
*	1780	8,36

Figura 13. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação ES

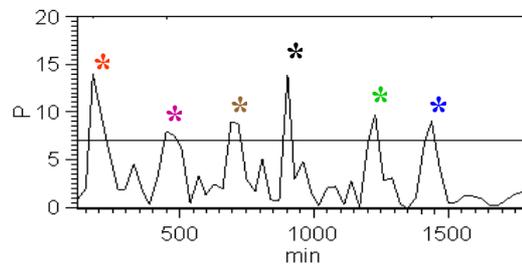


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
	N.S.	

Figura 14. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum ES

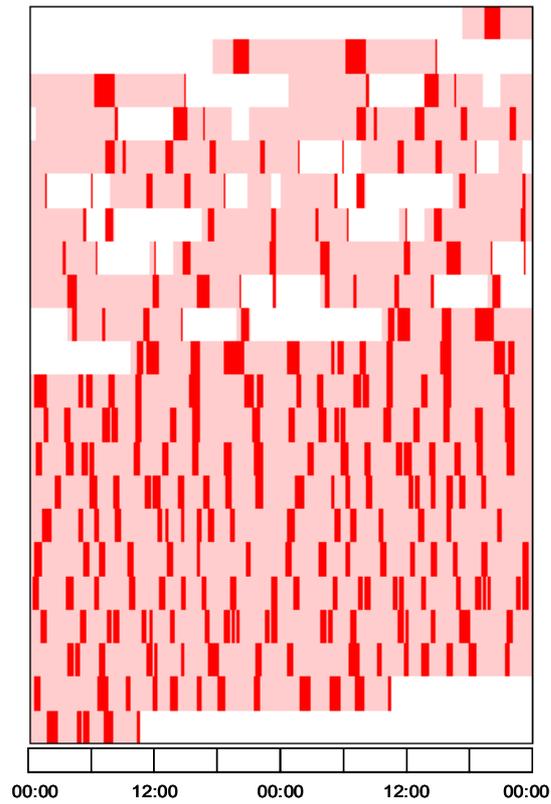


■ Vigília induzida      □ Sono  
 ■ Vigili                      □ Ausência de dados

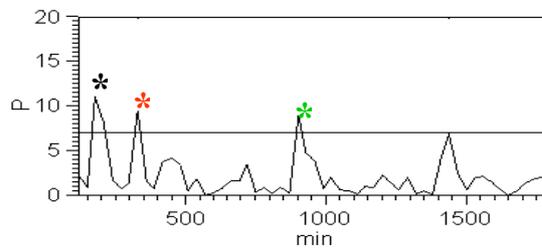


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	900	14,33
*	180	14,00
*	1230	9,91
*	1440	9,02
*	700	8,87
*	450	7,99

Figura 15. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono GI

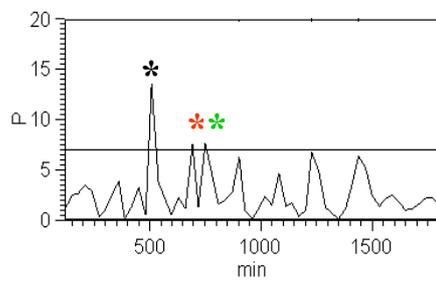
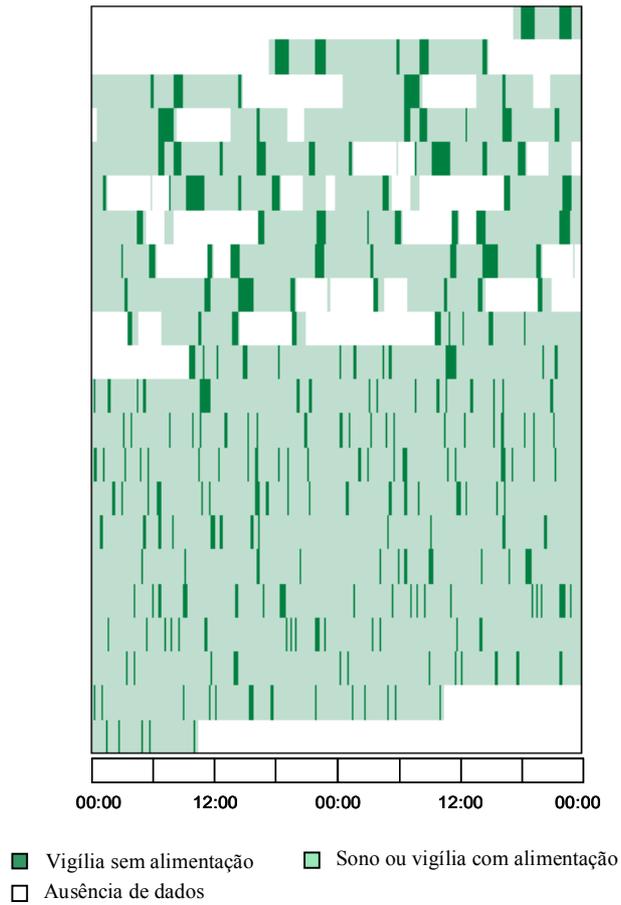


■ Alimentação      ■ Jejum  
 Ausência de dados



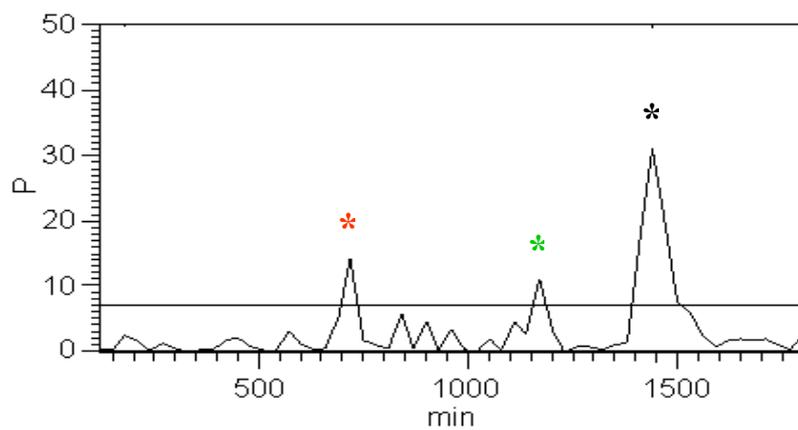
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	180	10,58
*	330	9,52
*	900	9,02

Figura 16. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum GI



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	520	13,76
*	690	7,51
*	760	7,51

Figura 17. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação GI



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	30,95
*	720	14,11
*	1170	10,35

Figura 18. Periodograma da série de temperatura GI

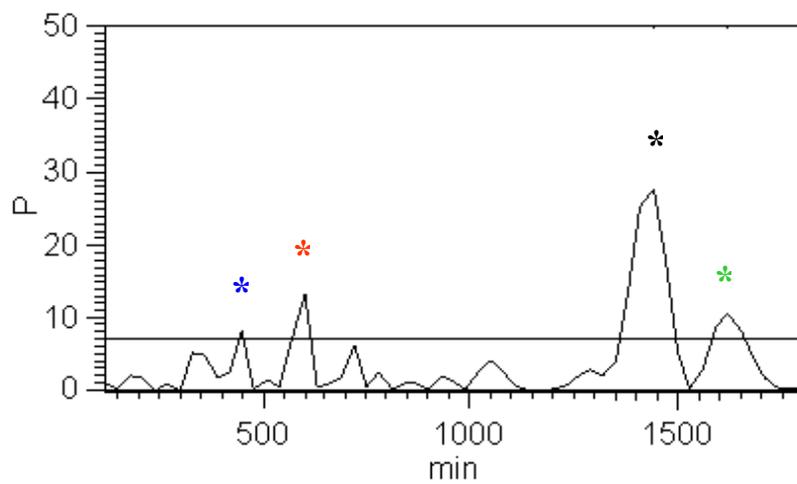
Dois bebês apresentaram boa adesão ao protocolo do estudo (RL e LG) e serão apresentados em conjunto. Um deles permaneceu hospitalizado durante toda a coleta e outro recebeu alta hospitalar com 48h de vida. É interessante verificar que foi possível atender aos aspectos determinados para a pesquisa tanto no ambiente hospitalar como domiciliar.

Ambos apresentam um período de 24h com potência significativa, no ritmo de temperatura (figuras 19 e 20, p.61 e 62). As acrofases destes ritmos são 01h09min ( $p=3,26872e-1$ ) para RL e 01h02min ( $p=2.63408e-14$ ) para LG. Os dois sujeitos apresentam também a frequência de 24h na análise da série de actimetria, com as acrofases alocadas às 16h01min (RL) e 17h24min (LG) (figuras 21 e 22, p.63 e 64).

Na análise do ciclo de alimentação (figura 23, p.65), RL apresenta o principal componente em 180 minutos. Isto pode estar relacionado aos esquemas de alimentação que, em hospitais, obedece a uma rotina mais rígida de horários. O mesmo componente de 3h aparece também nos periodogramas de atividade/repouso e vigília/sono (figura 24, p.66). O bebê LG exibe periodicidades de 275 e 1410min tanto na série de alimentação/jejum como na de vigília/sono (figuras 25 e 26, p.67 e 68).

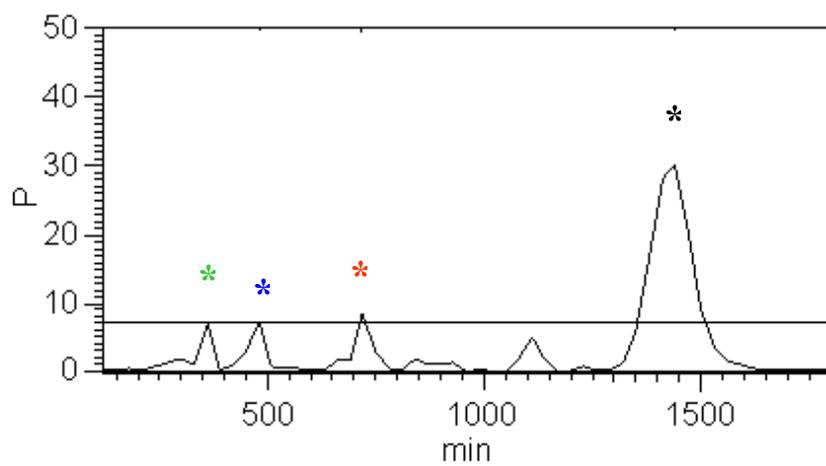
Nos periodogramas da vigília sem alimentação (figuras 27 e 28, p.69 e 70), evidencia-se em ambos um componente circadiano, com os episódios mais longos de vigília sem alimentação do bebê LG alocados na fase diurna.

Nas análises dos histogramas de proporção (figuras 29 e 30, p.71 e 72), observamos que LG é mais estável ao longo dos dias, apesar de ambos concentrarem a maior proporção de atividade sob os momentos de alimentação, diferindo pouco entre as fases diurna e noturna dos dias.



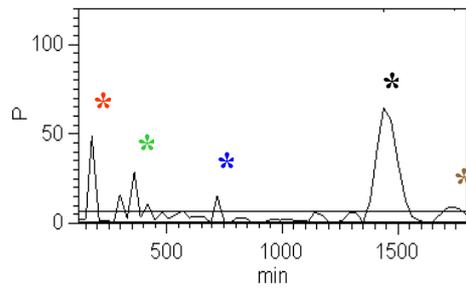
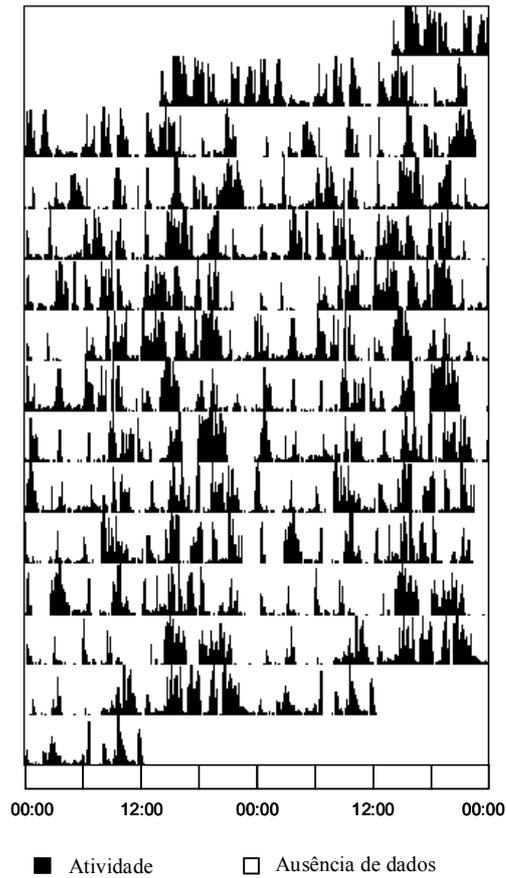
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	27,55
*	590	13,01
*	1620	10,60
*	440	8,13

Figura 19. Periodograma da série de temperatura RL



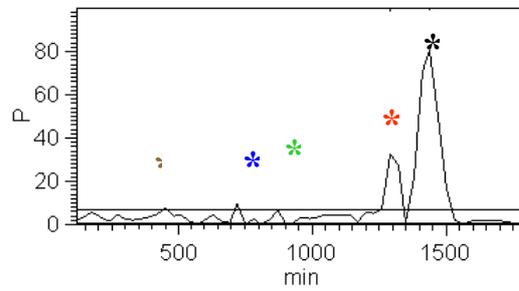
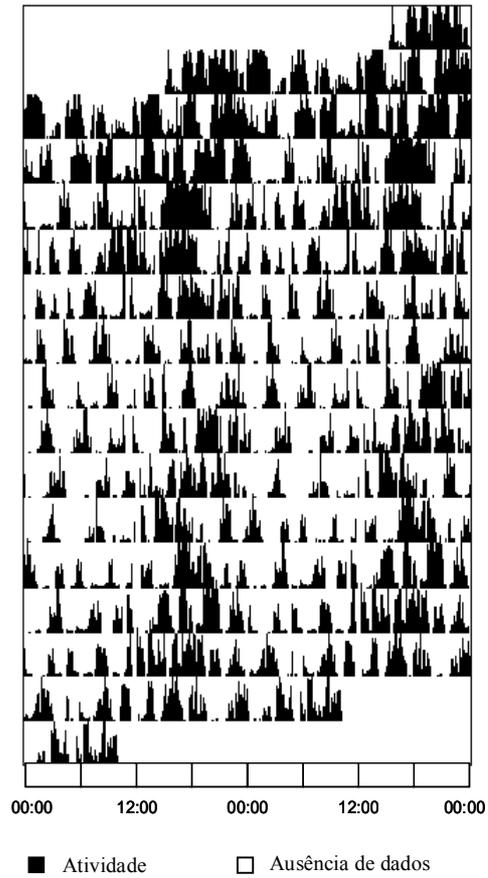
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	29,99
*	720	8,39
*	350	7,87
*	480	7,47

Figura 20. Periodograma da série de temperatura LG



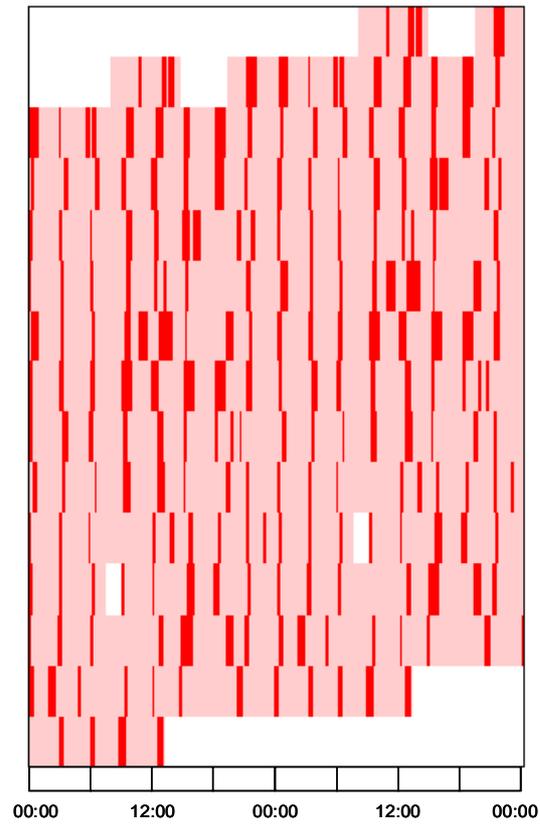
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	64,85
*	180	50,25
*	360	28,38
*	720	15,88
*	1740	9,10

Figura 21. Actograma e Periodograma da série de actimetria RL

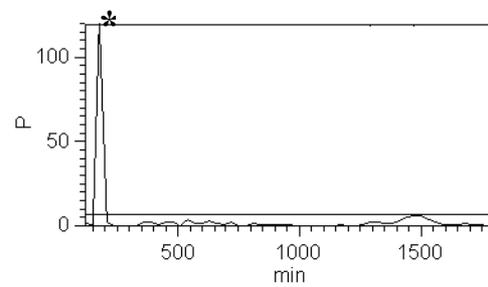


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	80,42
*	1290	32,42
*	875	8,99
*	720	8,99
*	450	8,99

Figura 22. Actograma e Periodograma da série de actimetria LG

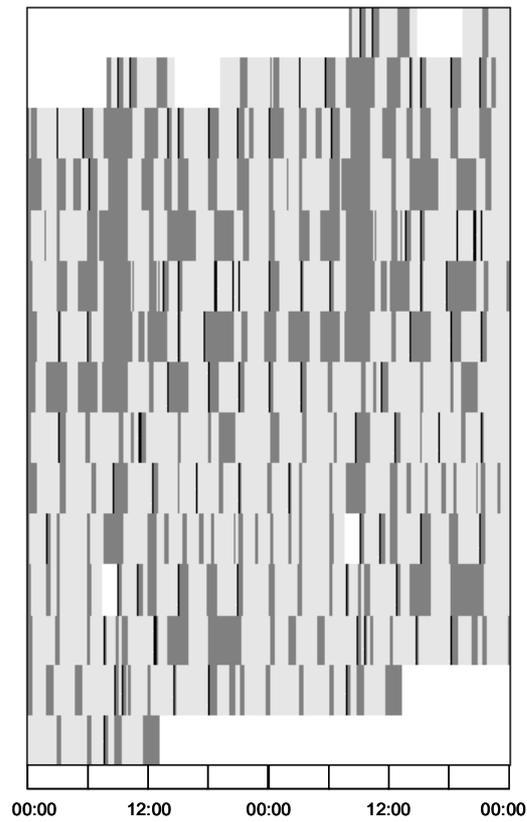


■ Alimentação      ■ Jejum  
 Ausência de dados

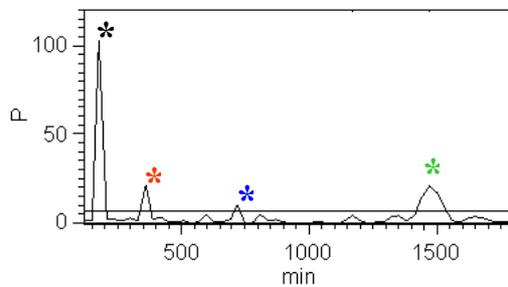


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	180	121,98

Figura 23. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum RL

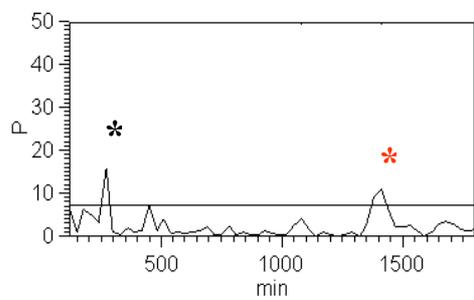
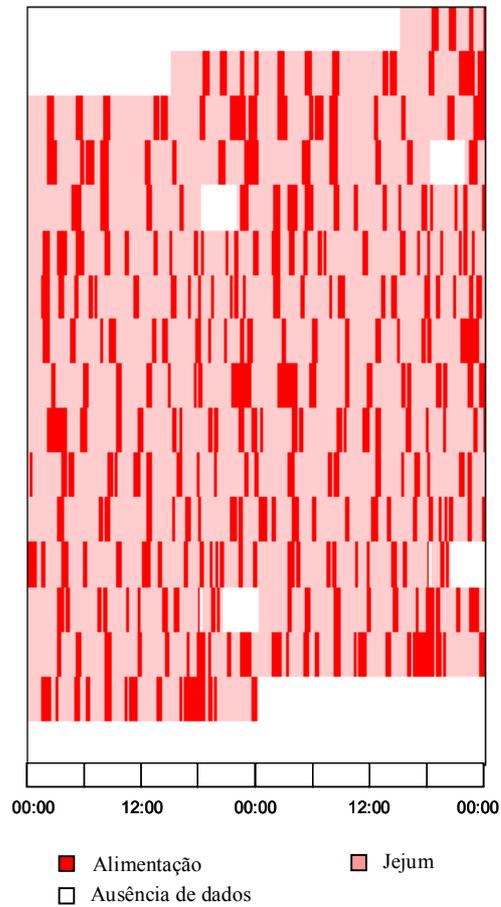


■ Vigília induzida      □ Sono  
 ■ Vigili                    □ Ausência de dados



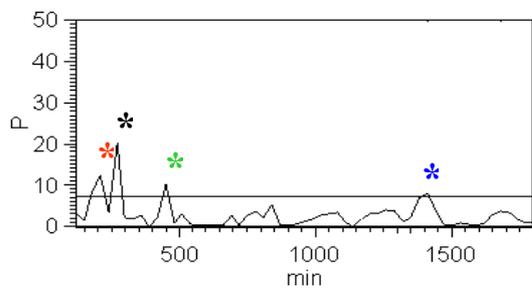
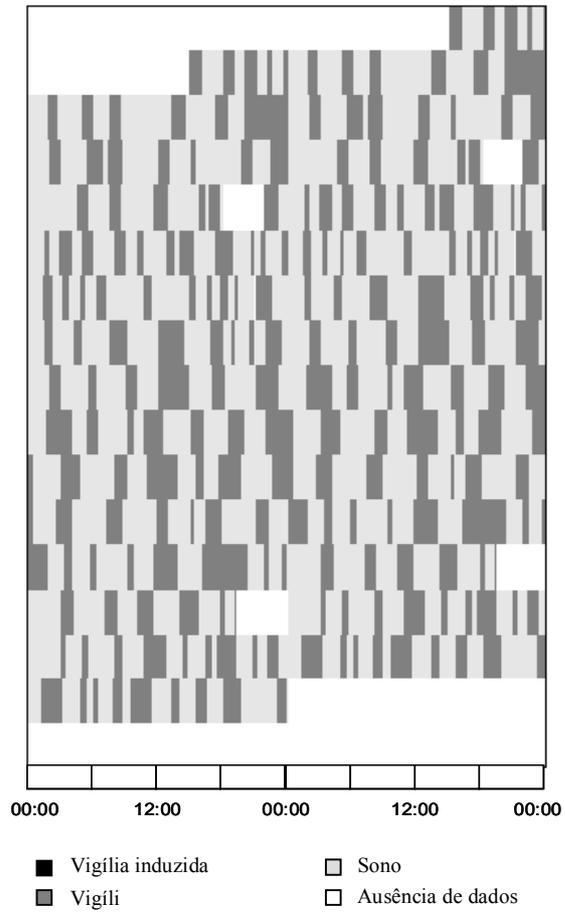
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	180	102,66
*	360	21,50
*	1470	21,32
*	720	10,56

Figura 24. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono RL



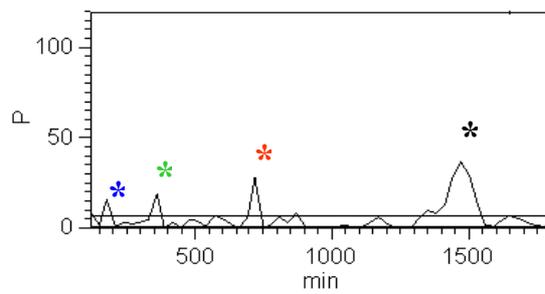
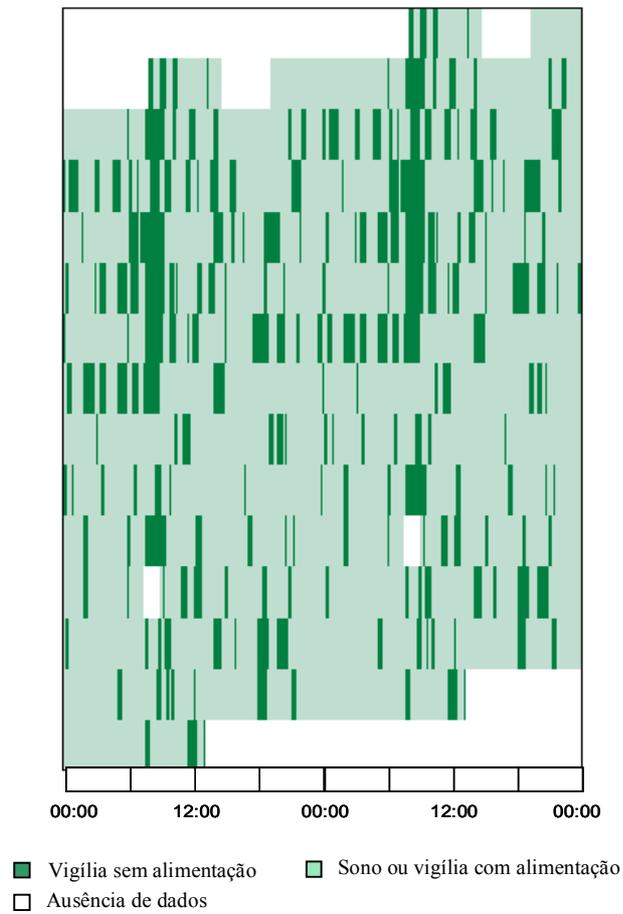
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	275	16,51
*	1410	11,09

Figura 25. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum LG



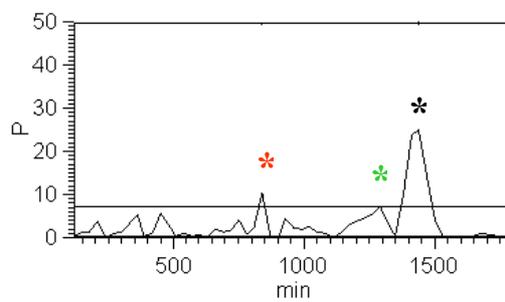
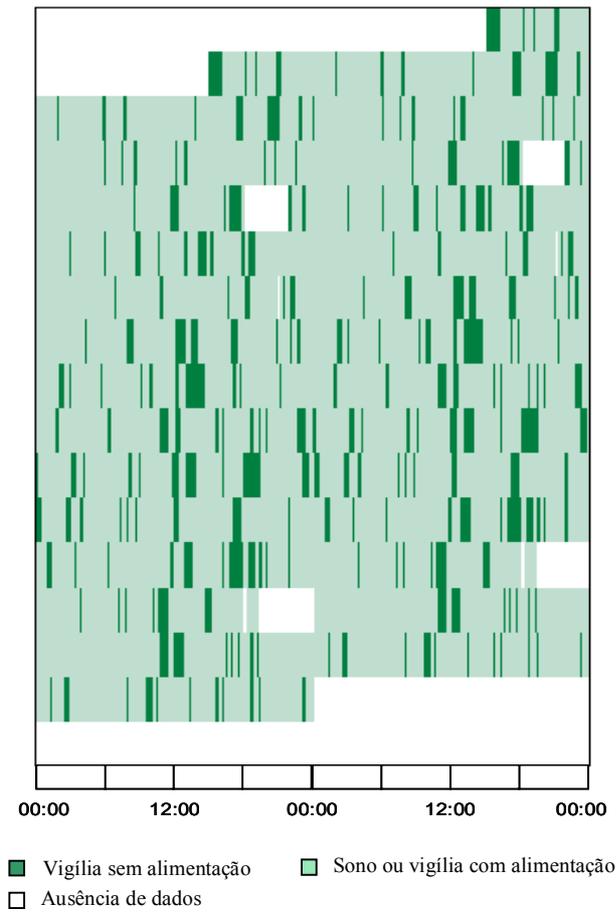
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	275	19,39
*	210	12,88
*	450	10,27
*	1410	8,18

Figura 26. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono LG



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1470	36,67
*	720	30,69
*	360	19,75
*	180	16,62

Figura 27. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação RL



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	11,09
*	840	10,25
*	1300	7,11

Figura 28. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação LG

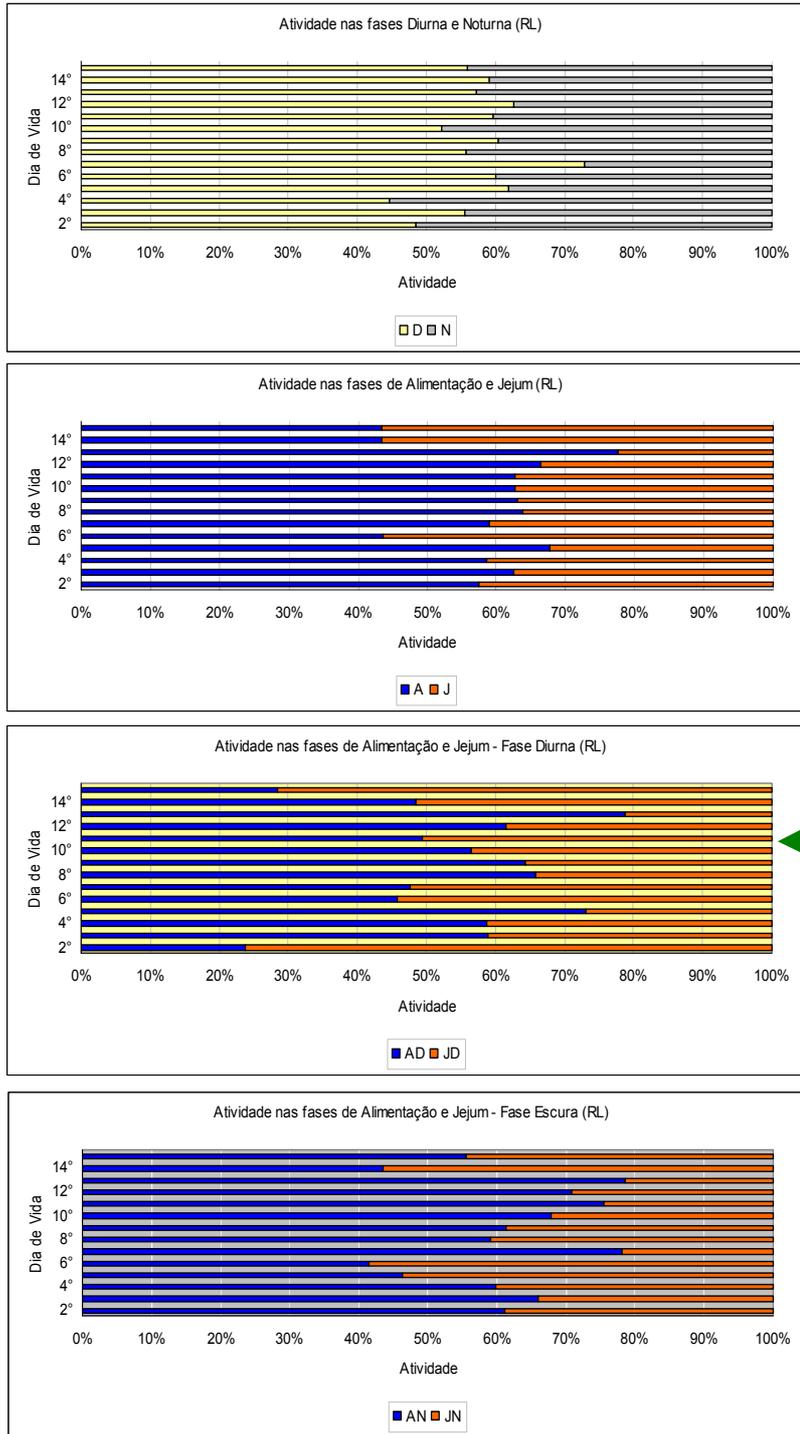


Figura 29. Histogramas das comparações de proporções atividade x alimentação RL

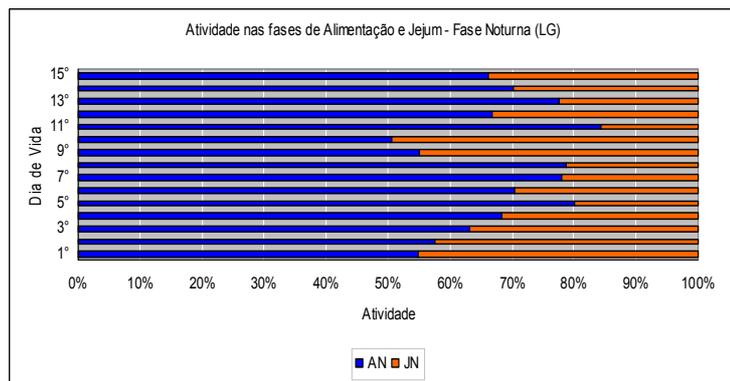
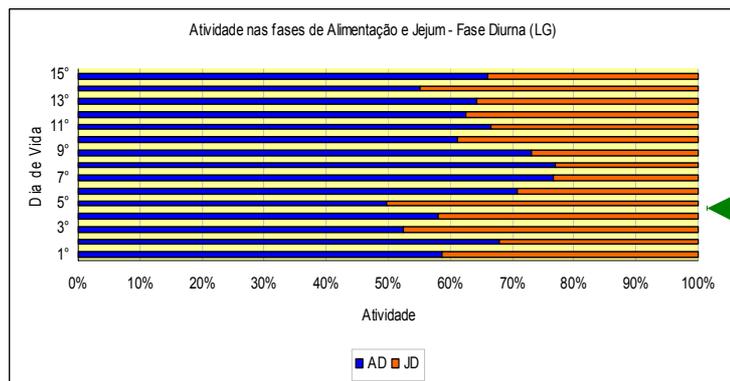
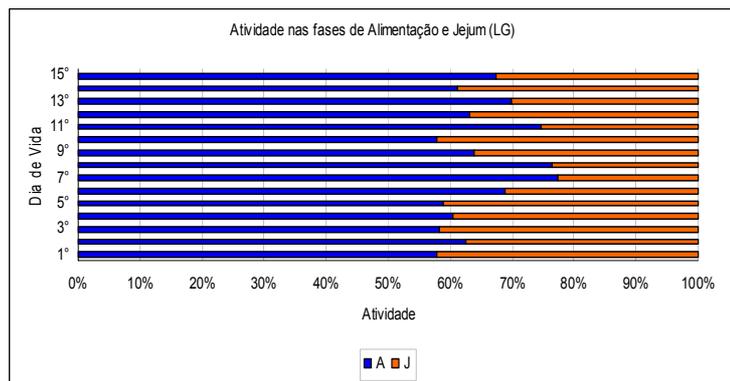
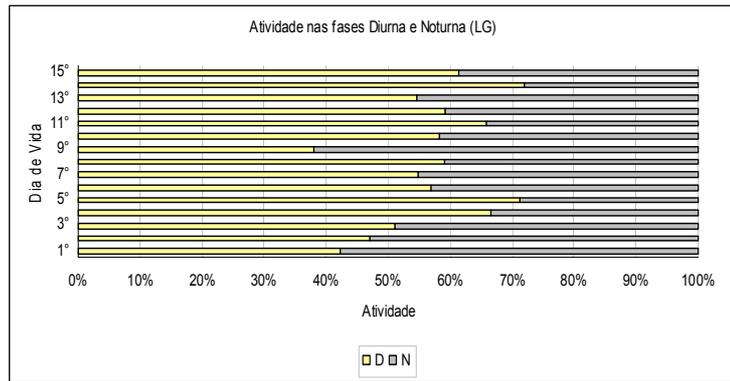


Figura 30. Histogramas das comparações de proporções atividade x alimentação LG

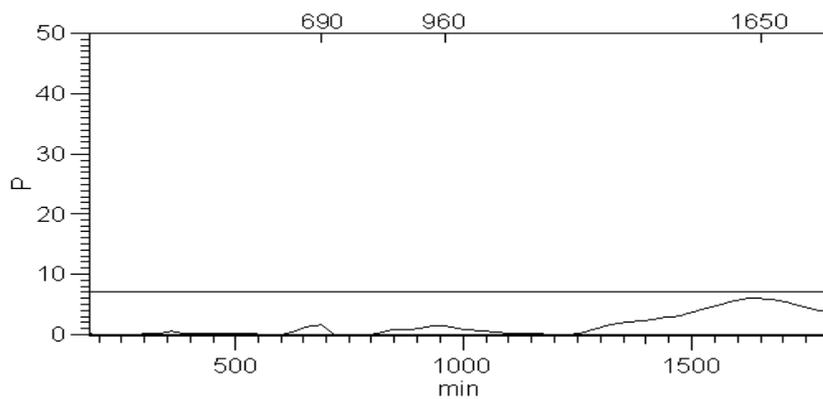
Os bebês KA e JC tiveram uma interrupção na coleta dos dados por 3 e 1 dias, respectivamente. O sujeito JC não apresenta ritmicidade significativa identificável no espectro por nós investigado para a série de temperatura. Já KA tem 4 períodos significativos sendo dois deles na faixa circadiana (figuras 31 e 32, p.74 e 75).

O bebê JC, que é o mais prematuro da amostra e nascido com menor peso e índice Apgar, apresenta ritmo circadiano significativo e extremamente semelhante para as séries do CVS e da vigília sem alimentação (figuras 33 e 34, p.76 e 77). O mesmo ocorre com o bebê KA, que apresenta ainda um período de 6h em ambos os ciclos (figuras 35 e 36, p.78 e 79).

Os dados de actimetria do bebê JC não apresentaram grandes potências espectrais, o que pode estar relacionado com a baixa atividade evidenciada pelo traçado no actograma (figura 37, p.80). O ciclo de atividade/repouso de KA apresentou predomínio de freqüências no espectro circadiano (figura 38, p.81).

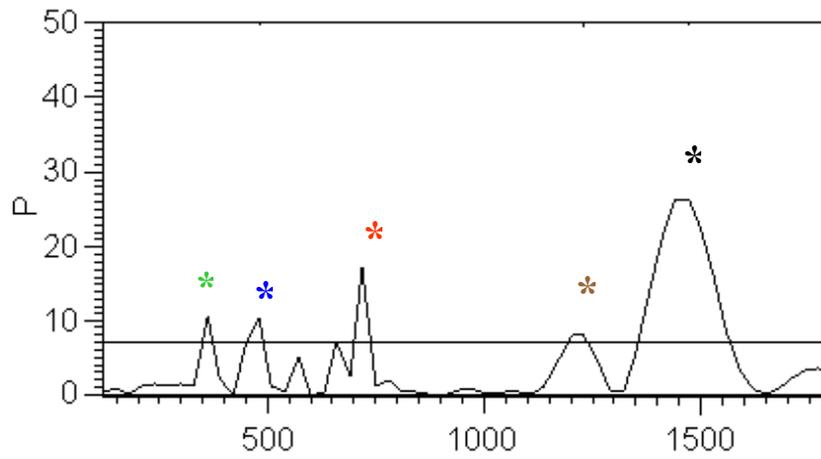
O ritmo de alimentação/jejum não apresentou freqüências significativas para KA, já JC apresenta um forte componente de 2h com uma grande potência espectral (figuras 39 e 40, p.82 e 83).

A comparação de proporções de ambos apresentou alguns dias sem diferença significativa entre as médias de atividade na vigência ou não da alimentação, que correspondem aos dias em que não houve o uso do actímetro ou o preenchimento do diário. Nos dias em que a diferença foi significativa, observamos que KA apresenta maior estabilidade dos valores acima de 50% para os momentos de alimentação ao longo dos dias (figuras 41 e 42, p.84 e 85).



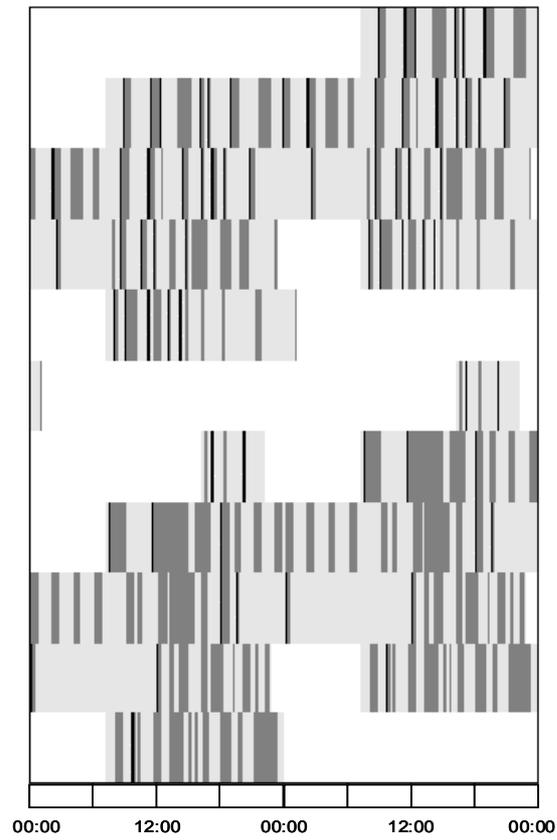
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
	N.S.	

Figura 31. Periodograma da série de temperatura JC

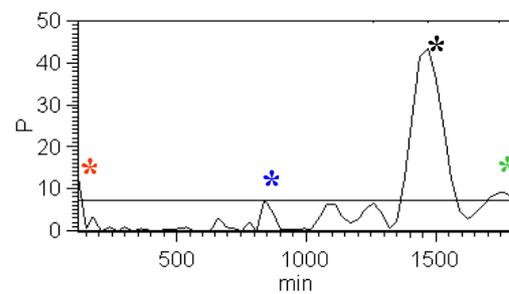


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1470	26,41
*	720	18,59
*	350	10,99
*	480	10,48
*	1230	8,11

Figura 32. Periodograma da série de temperatura KA

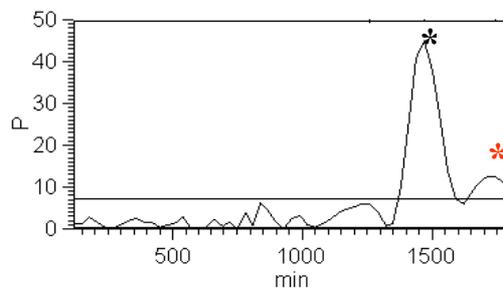
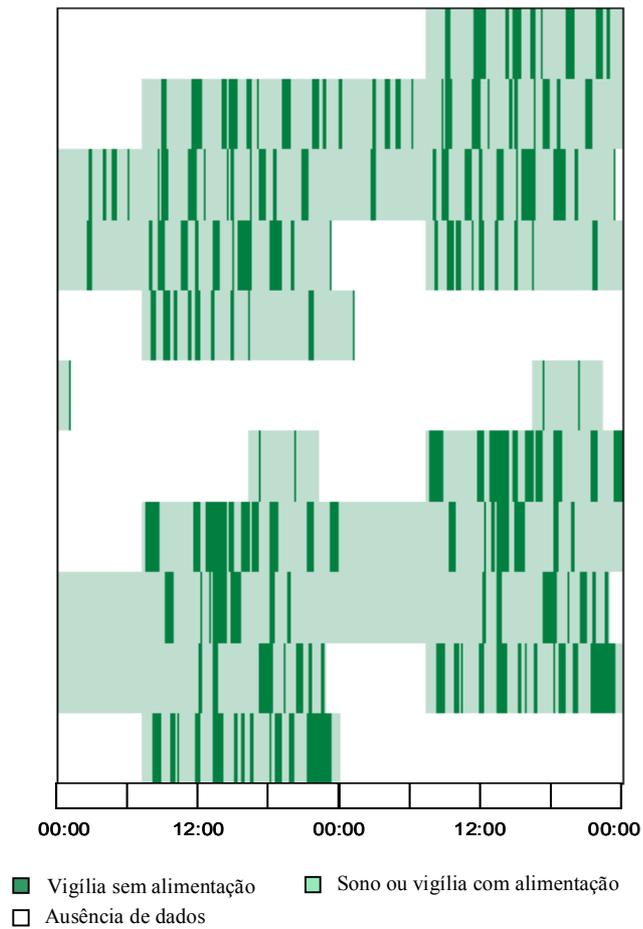


■ Vigília induzida      □ Sono  
 ■ Vigili                    □ Ausência de dados



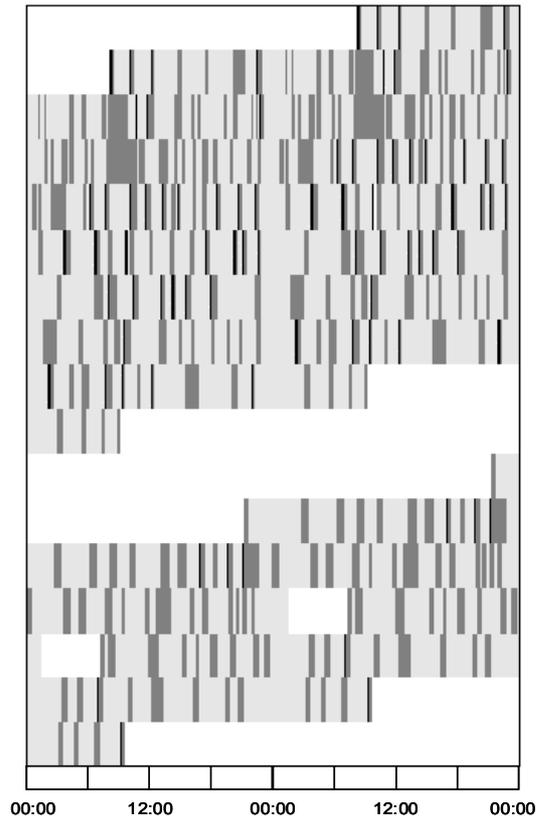
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1470	43,52
*	120	10,27
*	1740	9,01
*	850	7,67

Figura 33. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono JC

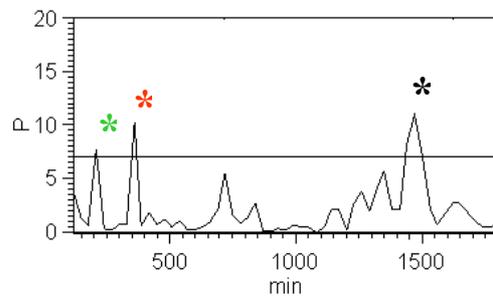


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1470	44,94
*	1740	12,59

Figura 34. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação JC

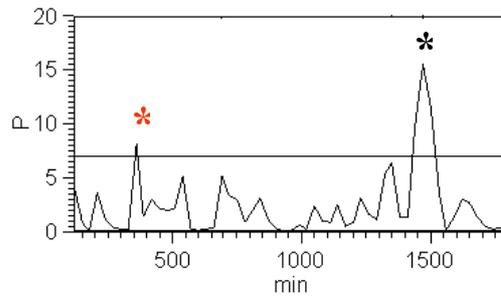
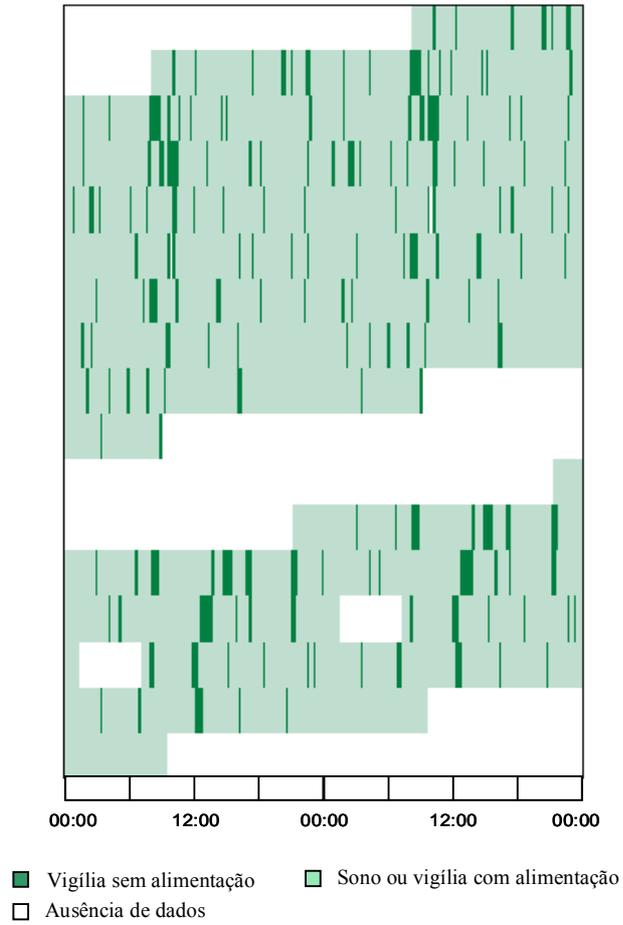


■ Vigília induzida      □ Sono  
 ■ Vigili                    □ Ausência de dados



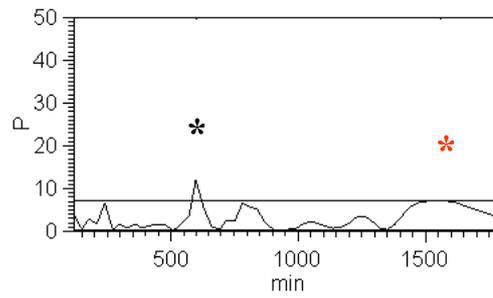
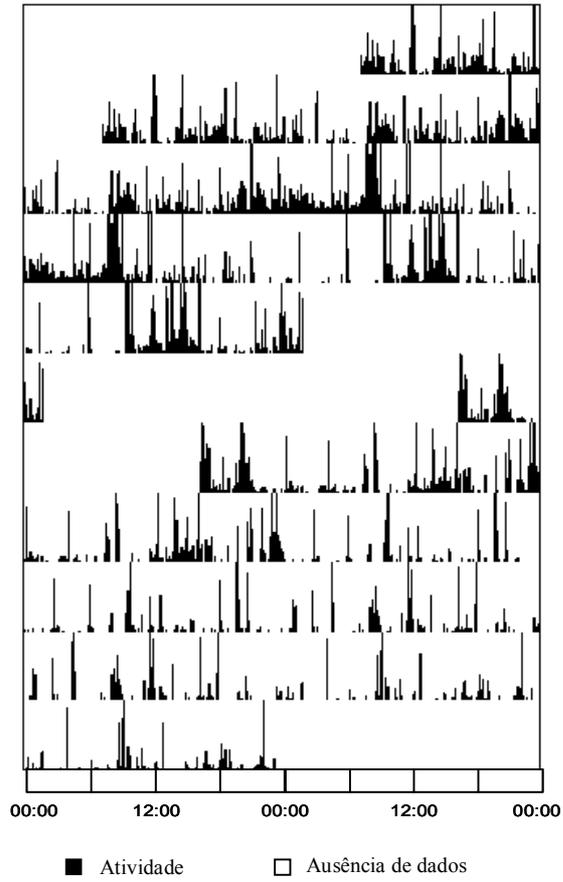
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1470	10,96
*	360	10,25
*	200	7,25

Figura 35. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono KA



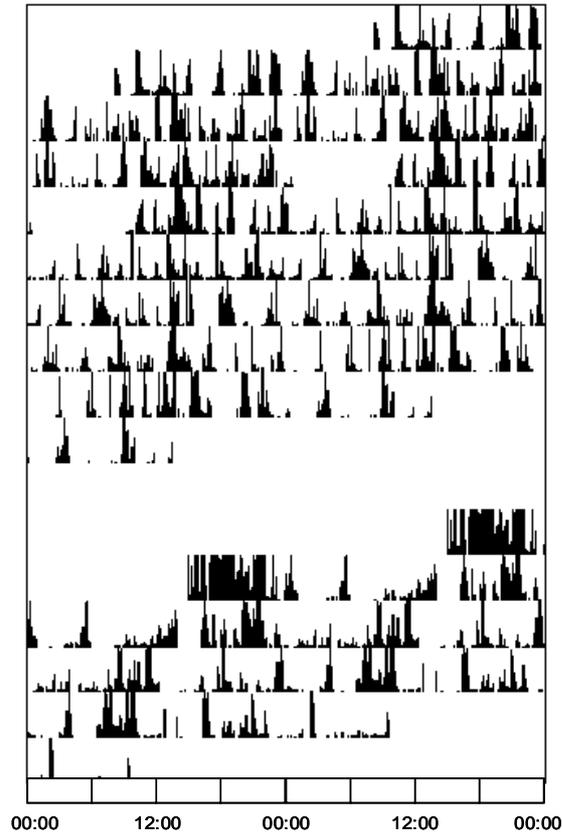
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1470	15,45
*	360	8,20

Figura 36. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação KA

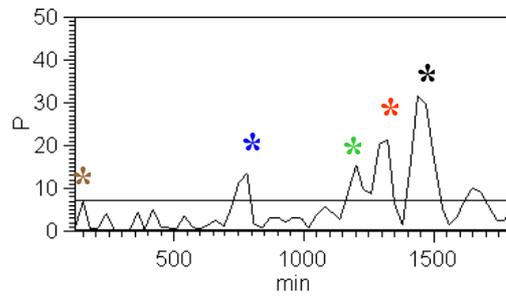


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	600	11,73
*	1560	7,12

Figura 37. Actograma e Periodograma da série de actimetria JC

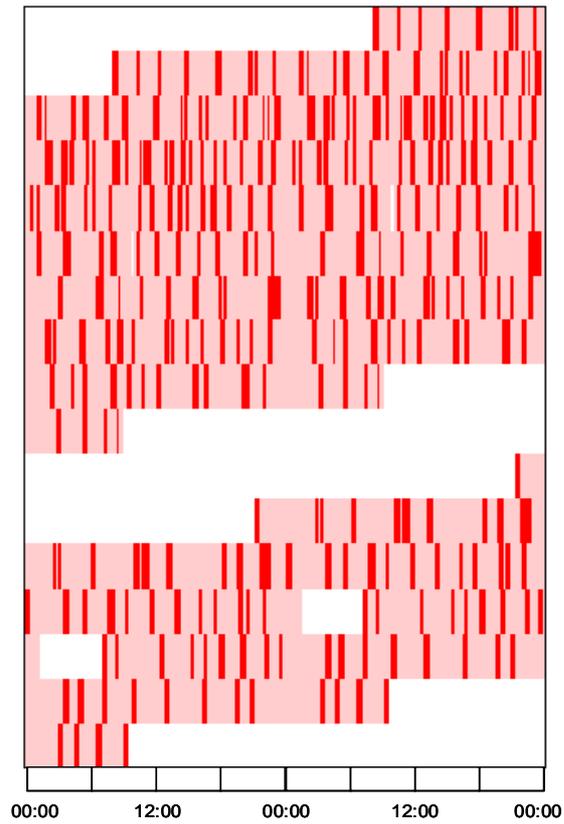


■ Atividade      □ Ausência de dados

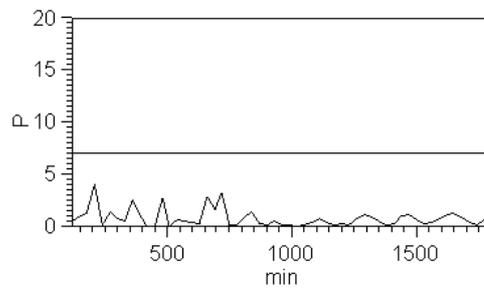


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	31,66
*	1320	21,27
*	1200	15,76
*	760	14,45
*	150	7,29

Figura 38. Actograma e Periodograma da série de actimetria KA

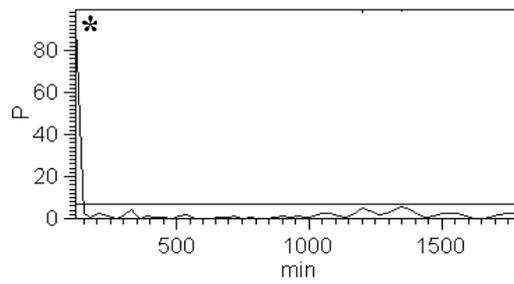
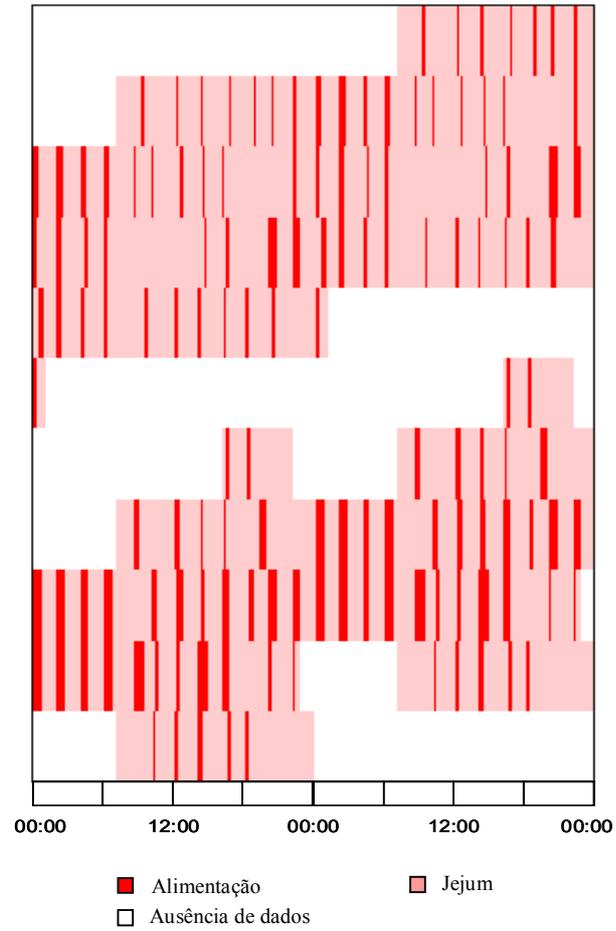


■ Alimentação      ■ Jejum  
 Ausência de dados



Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
N.S.	

Figura 39. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum KA



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	120	95,14

Figura 40. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum JC

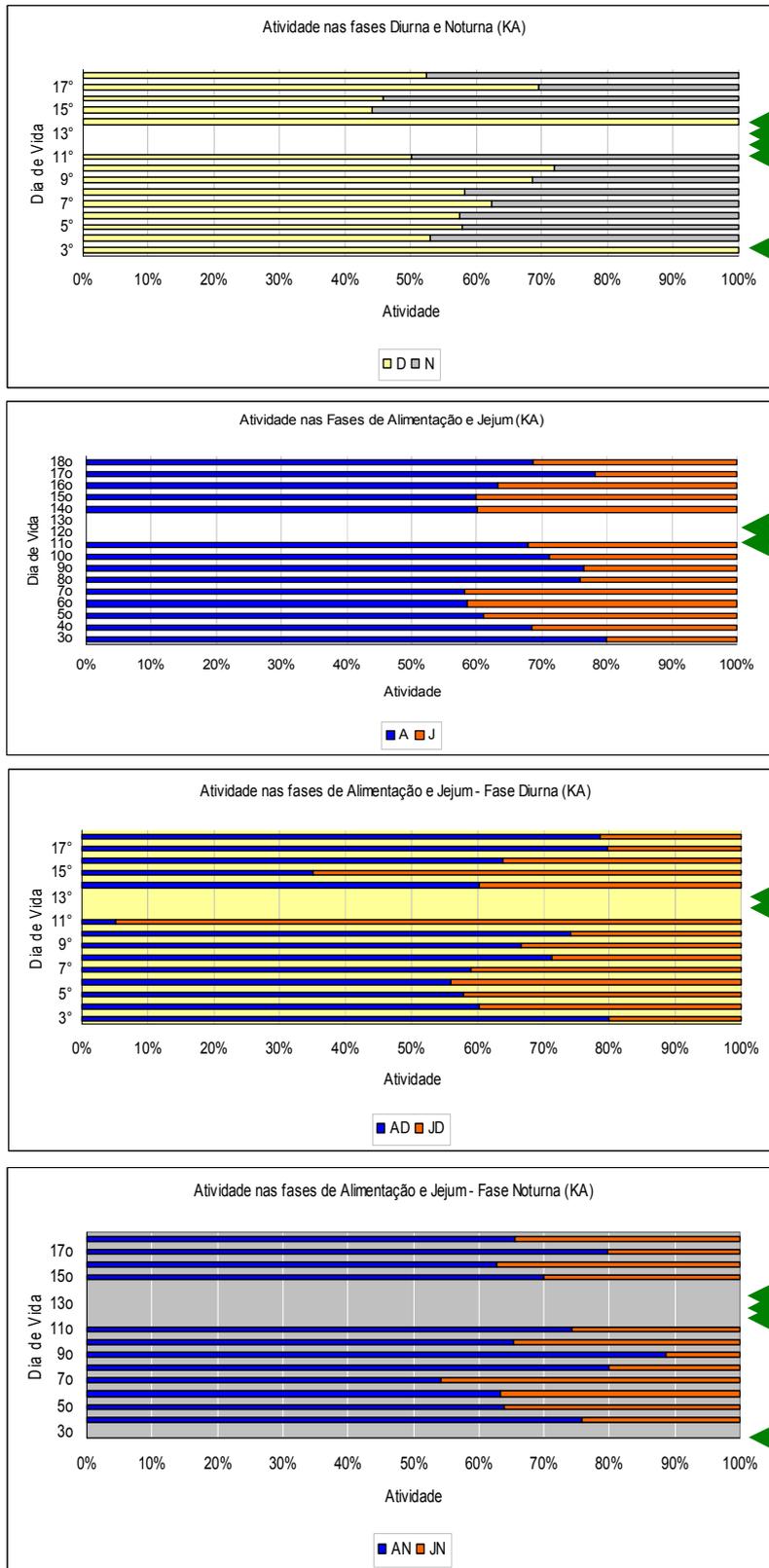


Figura 41. Histogramas das comparações de proporções atividade x alimentação KA

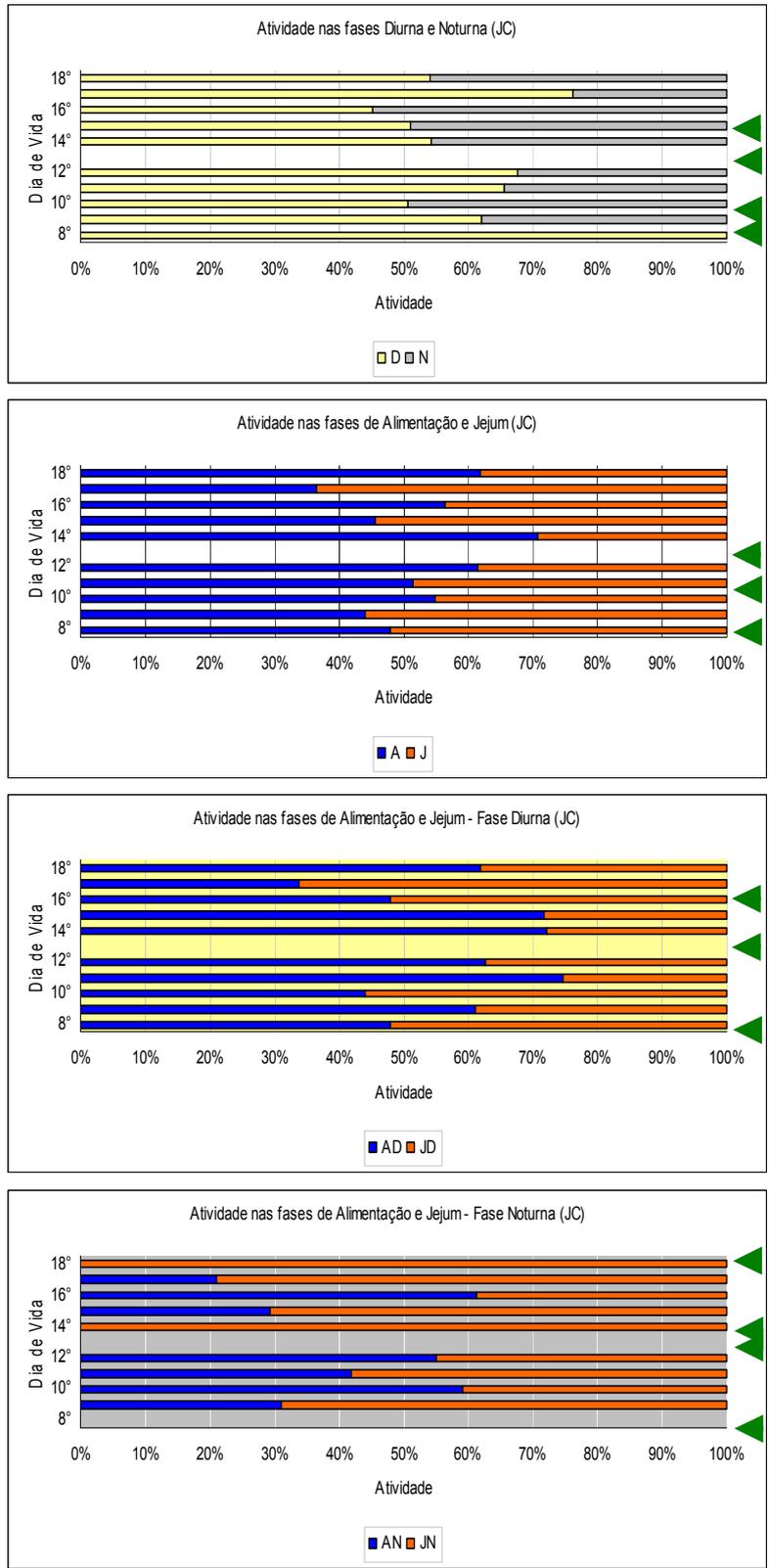


Figura 42. Histogramas das comparações de proporções atividade x alimentação JC

Na tentativa de se equiparar os intervalos das coletas de todos os instrumentos dentro de uma mesma janela temporal, 2 sujeitos deste estudo (HE e KI) tiveram suas temperaturas aferidas a cada 10min, diferente dos demais, cujas janelas foram de 30min. A idéia foi sugerida para que em todas as janelas temporais tivéssemos anotações de todas as variáveis, o que facilitaria a análise.

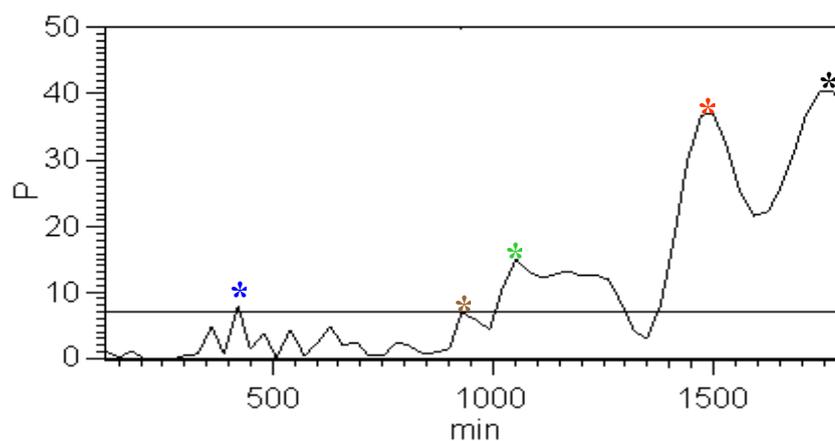
Após a análise pudemos observar que o formato do traçado do periodograma da temperatura de ambos, assemelha-se (figuras 43 e 44, p.87 e 88). Há tendência em diminuição de ocorrência de componentes ultradianos e aumento das faixas de menor frequência. Assim, os períodos significativos para ambos estão na faixa circadiana, com um único pico na faixa ultradiana de 420min para HE e 480min para KI.

Outro periodograma semelhante entre os dois é o da alimentação (figuras 45 e 46, p.89 e 90), no qual aparece um período de 2h com elevada potência rítmica e os demais bem atenuados. Este mesmo pico também está presente no periodograma do CVS (figuras 47 e 48, p.91 e 92), onde observamos periodicidades em outras frequências, mas com uma potência espectral muito inferior.

O período de exatas 24h está presente nos dois bebês para o ciclo atividade/repouso e apresenta-se com maior potência espectral para HE (figuras 49 e 50, p.93 e 94).

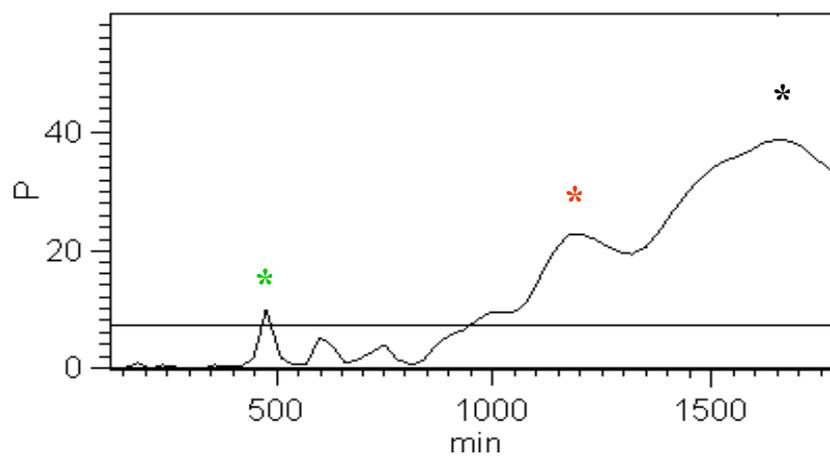
As comparações de proporções não evidenciaram predomínio notável de atividade nas fases diurna ou de alimentação (figuras 51 e 52, p.95 e 96) e na inspeção visual dos actogramas de vigília com/sem alimentação não notamos uma alocação preferencial em determinada fase do dia para HE (muitas falhas no preenchimento nos últimos dias da coleta) e uma tendência a episódios de vigília

sem alimentação com maior duração na fase diurna para KI (figuras 53 e 54, p.97 e 98).



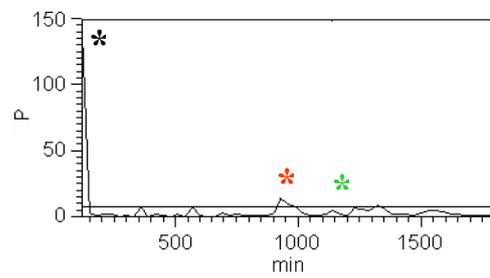
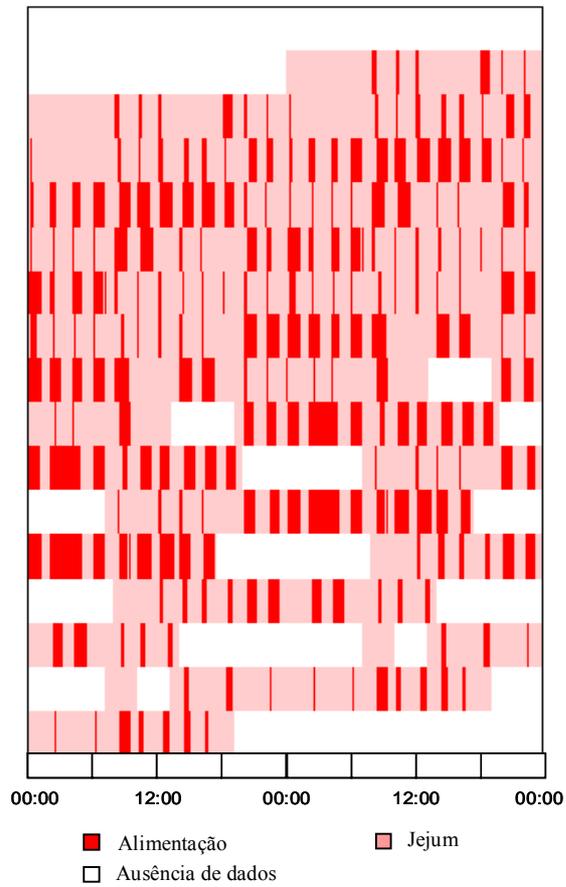
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1740	40,51
*	1500	36,99
*	1050	15,10
*	420	7,41
*	930	6,96

Figura 43. Periodograma da série de temperatura HE



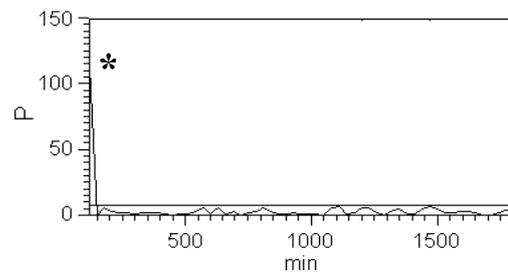
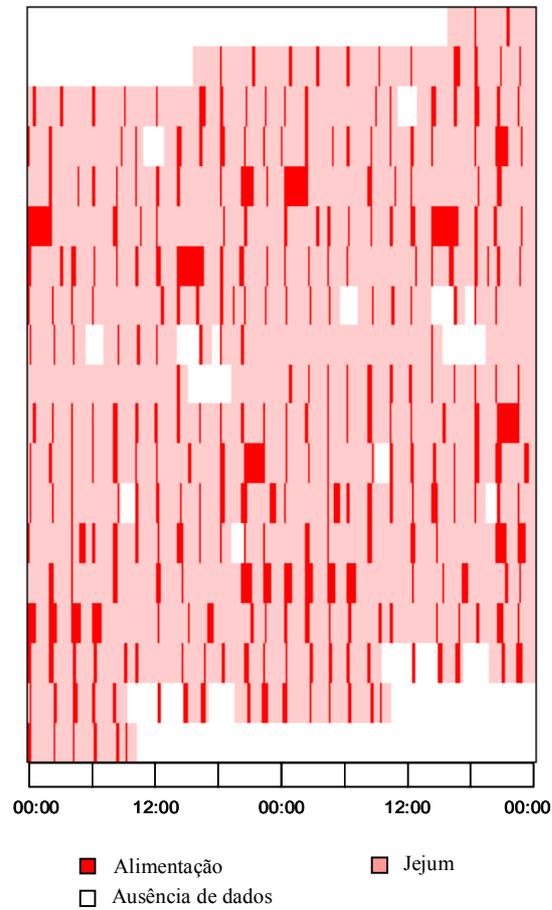
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1650	38,69
*	1200	22,83
*	480	9,89

Figura 44. Periodograma da série de temperatura KI



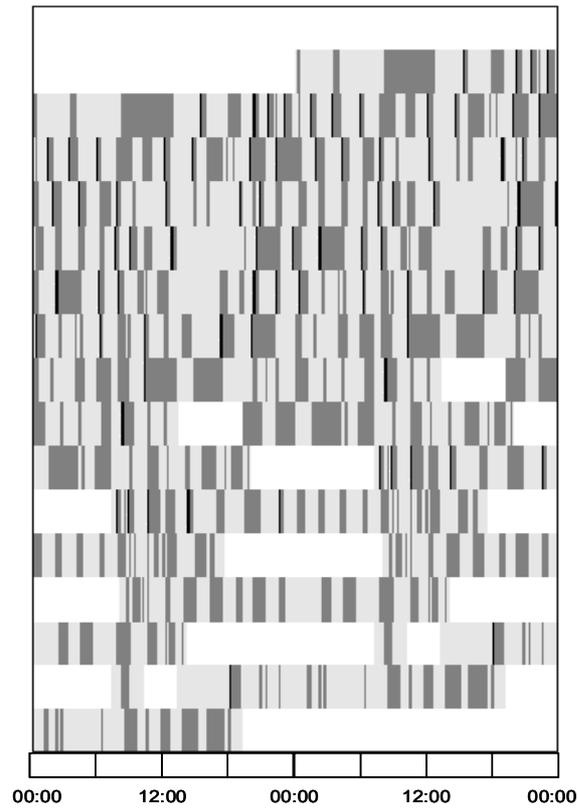
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	120	54,03
*	930	14,14
*	1140	4,94

Figura 45. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum HE

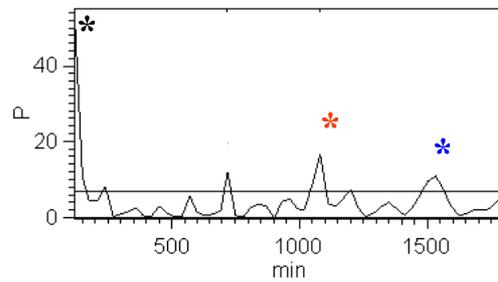


	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	120	117,52

Figura 46. Actograma e Periodograma da série de alimentação/jejum KI

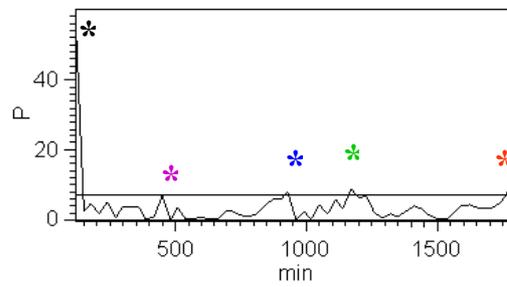
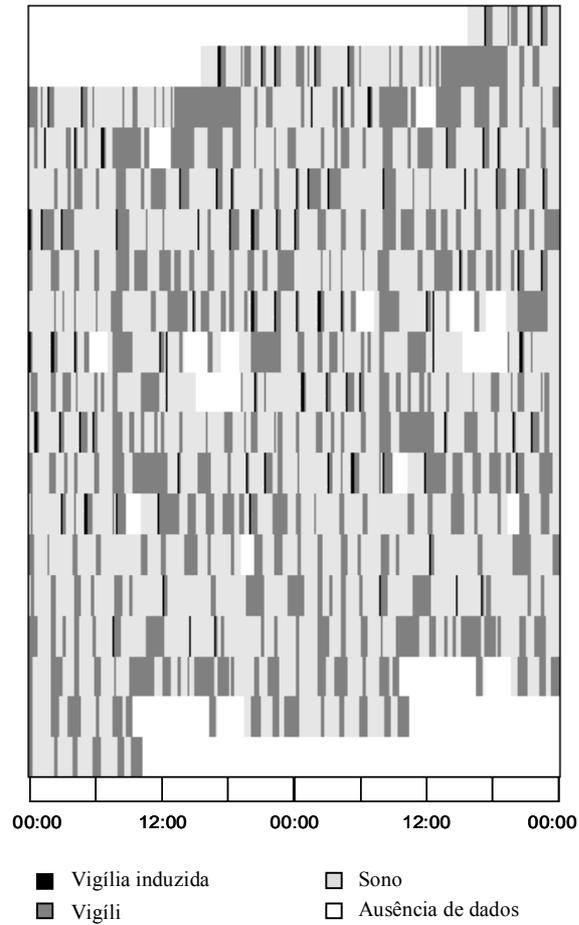


■ Vigília induzida      □ Sono  
 ■ Vigili                    □ Ausência de dados



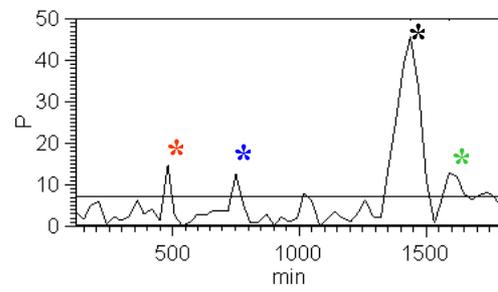
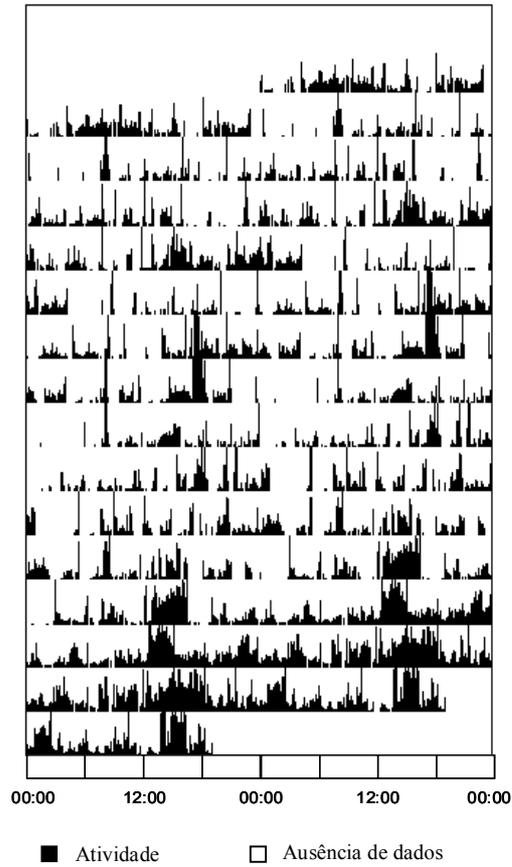
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	120	47,07
*	1080	16,82
*	720	12,07
*	1520	10,54

Figura 47. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono HE



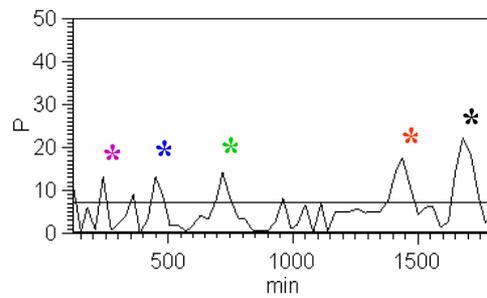
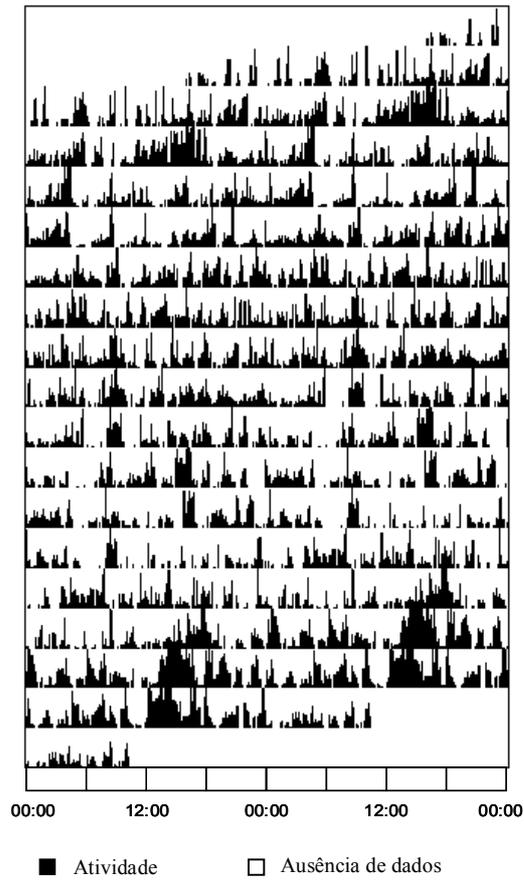
	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	120	56,46
*	1780	9,89
*	1160	9,11
*	930	7,55
*	445	7,55

Figura 48. Actograma e Periodograma da série de vigília/sono KI



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1440	45,52
*	480	15,29
*	1590	12,69
*	750	12,03

Figura 49. Actograma e Periodograma da série de actimetria HE



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1680	22,14
*	1440	17,63
*	720	14,66
*	445	12,71
*	240	12,71

Figura 50. Actograma e Periodograma da série de actimetria KI

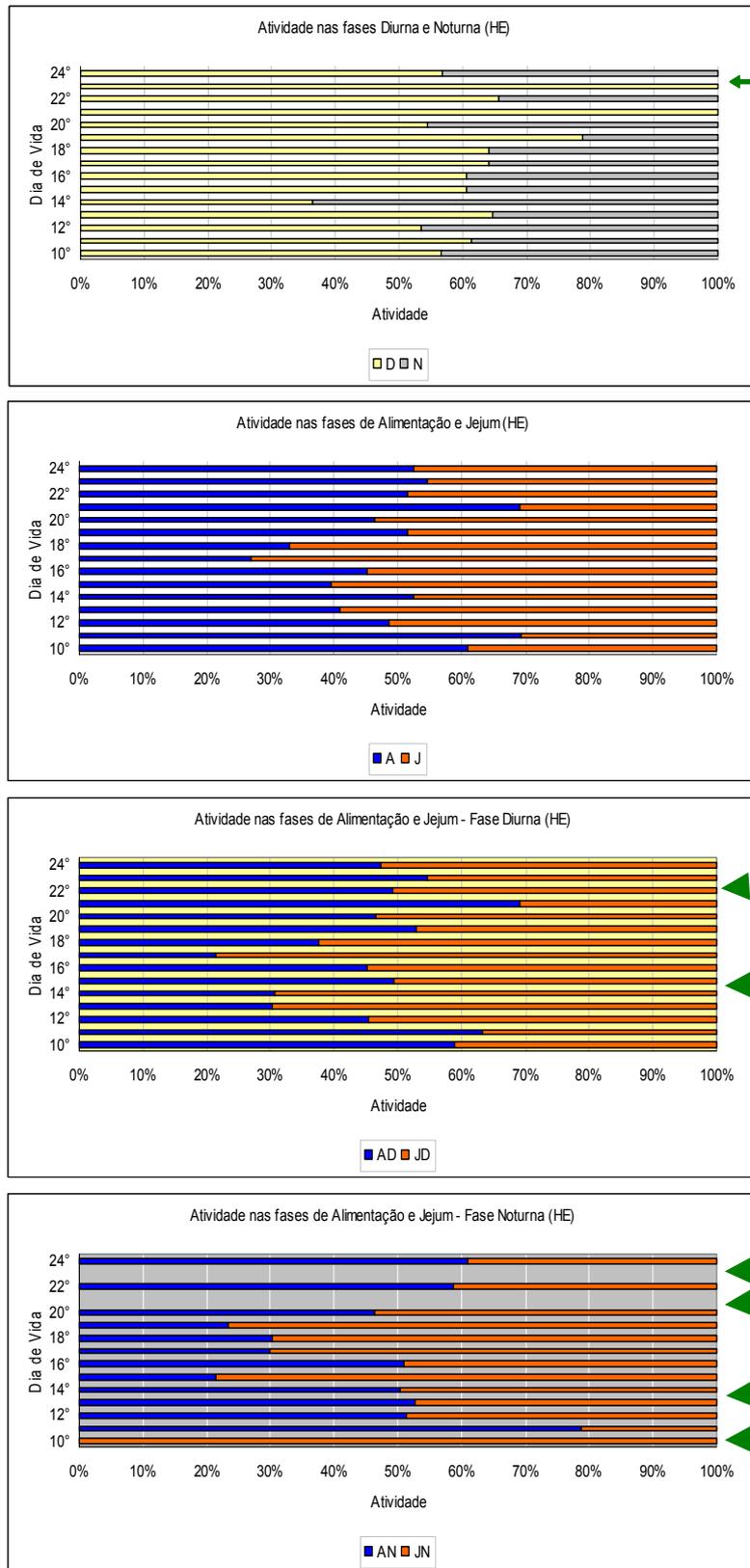


Figura 51. Histogramas das comparações de proporções atividade x alimentação HE

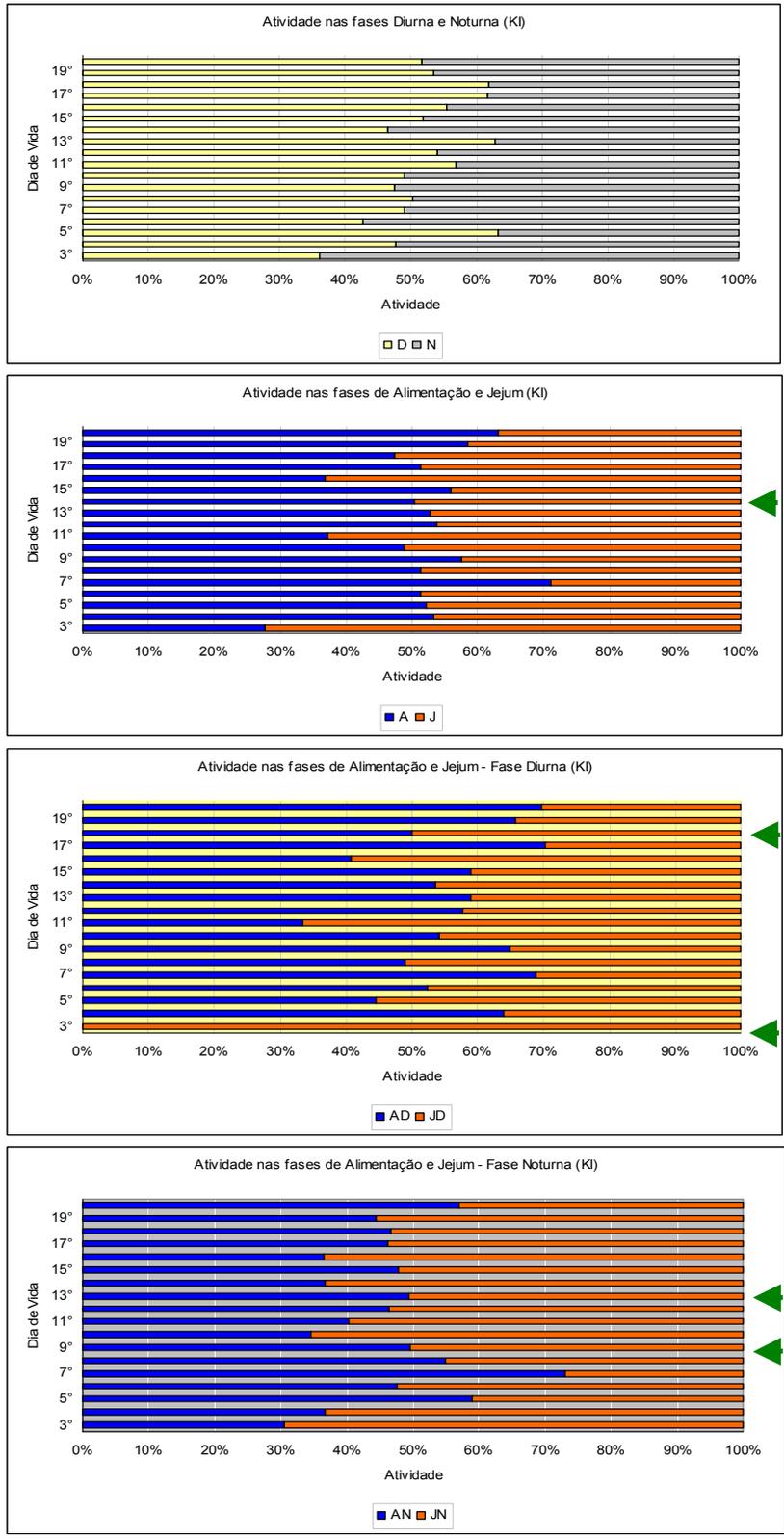
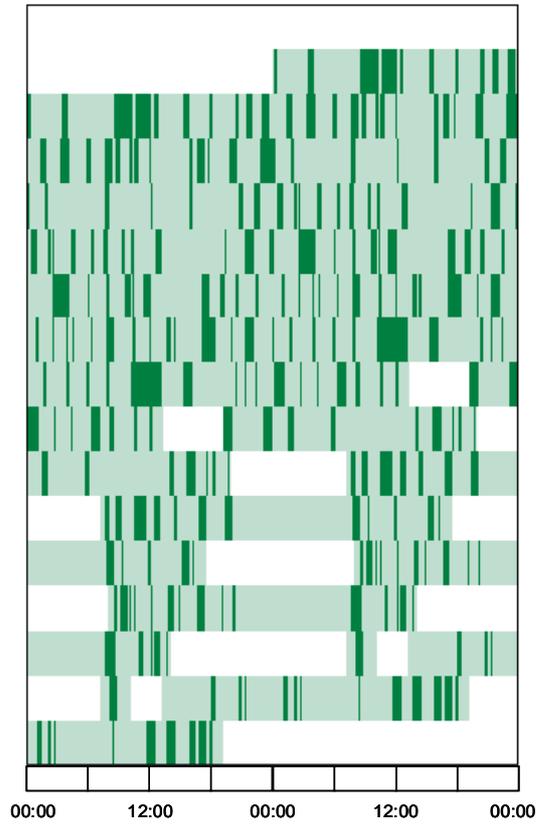
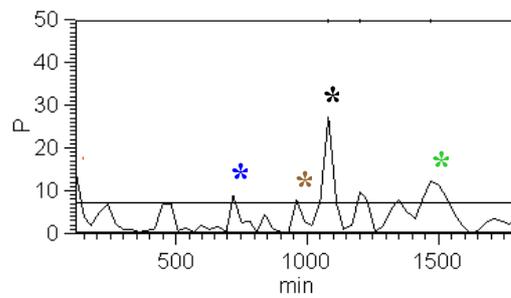


Figura 52. Histogramas das comparações de proporções atividade x alimentação KI

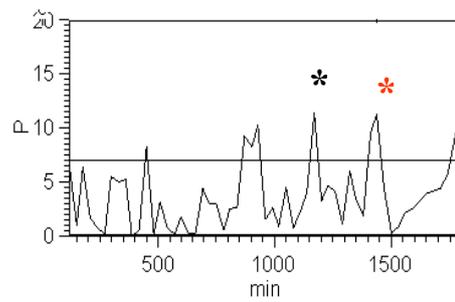
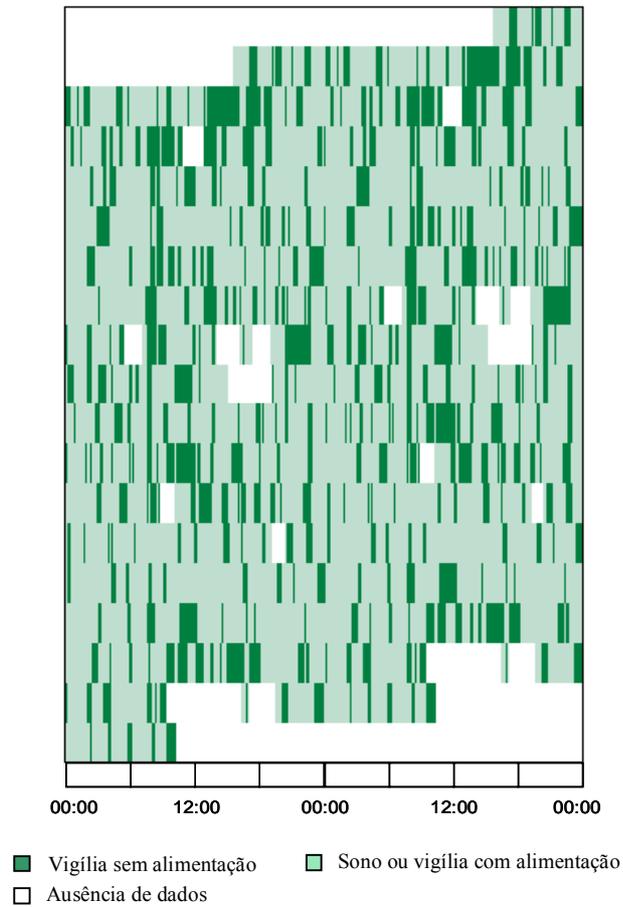


■ Vigília sem alimentação    ■ Sono ou vigília com alimentação  
 Ausência de dados



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1080	27,07
*	120	12,46
*	1470	12,32
*	720	9,21
*	960	7,90

Figura 53. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação HE



	Periodicidades significativas (minutos) $p \leq 0,005$	% rítmica
*	1170	11,31
*	1440	11,30

Figura 54. Actograma e Periodograma da série de vigília sem alimentação KI

## 5. DISCUSSÃO

A emergência do padrão circadiano nos comportamentos humanos é alvo de diversos estudos e propicia diferentes questionamentos acerca dos processos envolvidos na sincronização do organismo humano.

Em nossa pesquisa descrevemos, para a amostra analisada, as características rítmicas expressas nos diferentes ciclos, nos primeiros dias de vida.

Os recursos metodológicos por nós utilizados para analisar os processos de sincronização em bebês mostraram-se eficazes para a detecção da ritmicidade. Entretanto, em virtude das características peculiares dos comportamentos expressos pelos bebês, encontramos dificuldade em correlacionar os dados dos diferentes ritmos entre si, devido às limitações nas estratégias de análise e ao fato de não haver na literatura científica, muitos estudos com protocolo semelhante ao aqui aplicado.

Em 2001, Bueno, Diambra e Menna-Barreto estudaram uma população de bebês PT hospitalizados e identificaram, a partir de análise específica, um componente ultradiano na ritmicidade do CVS dos bebês, marcadamente determinada pelas rotinas de cuidados. No mesmo estudo, não conseguiram evidenciar ritmicidade da temperatura dos bebês, muito provavelmente pelo desenho das janelas temporais para a aferição com uso de termômetro. Em nosso presente estudo, a temperatura foi coletada de forma contínua, com um termistor com memória (que mostrou ser um aliado eficaz no desenvolvimento do protocolo) e apenas um bebê (JC) não apresentou ritmicidade significativa dentro do espectro por nós investigado (180min a 1800min). Neste caso, provavelmente, adotar um instrumento que favoreceu o armazenamento das medidas contínuas gerou uma

série de dados mais fidedigna, exibindo um padrão rítmico que, em outras condições de coleta dos dados, poderia ser ocultado. Os nossos dados com relação à série temporal da temperatura corpórea, obtida através da fixação do equipamento no punho dos bebês, reforçam a viabilidade desta forma de coleta, o que já havia sido demonstrado antes nas pesquisas com adolescentes (TORRES, 2005) e adultos (AREAS, 2006). Isto abre uma importante frente para desenhos experimentais na área da cronobiologia.

Os dados obtidos com o uso de actímetros geralmente são analisados de forma a inferir dados sobre o CVS dos sujeitos (KORTE; HOEHN; SIEGMUND, 2004), mas em nosso estudo os dados brutos da quantidade de atividade foram analisados para identificar os parâmetros rítmicos do comportamento de atividade/repouso. Não utilizamos os algoritmos disponíveis pelo programa computacional que indicam estados de sono e vigília, pois em bebês há atividade locomotora durante o sono (sono ativo) e momentos de repouso em vigília. Deste modo, a observação visual dos estados comportamentais (e o preenchimento dos mesmos nos diários), permite maior confiabilidade nos dados. O uso dos actímetros mostrou-se eficaz e de fácil adesão e as séries de atividade locomotora evidenciaram padrões circadianos do ciclo atividade/repouso em todos os bebês avaliados.

Os nossos dados sobre o CVS são exclusivamente obtidos a partir dos diários de sono que, em nossa opinião, são um instrumento mais adequado em relação a eventuais mascaramentos dos dados. O principal problema é com relação à adesão ao uso dos mesmos, pois há, em alguns momentos, falhas no preenchimento (ausência dos dados); este fato pode ser minimizado conforme há familiarização ao uso do instrumento. A partir dos diários obtivemos também os horários de

alimentação dos bebês. As séries do CVS e alimentação/jejum foram confrontadas, com a finalidade de se identificar os momentos em que o bebê apresentava vigília associada ou não aos episódios de alimentação. Esta foi uma tentativa adotada por nós para analisar a relação entre os dois ciclos e o que pudemos observar foi que, em alguns casos, os episódios de vigília noturna estão preferencialmente vinculados à alimentação, evidenciando uma provável modulação do CVS pelo comportamento alimentar (ou seja, talvez os despertares noturnos nos primeiros estágios do desenvolvimento ocorram em função da necessidade de alimentar-se).

Os estudos cujos autores demonstram arrastamento dos ritmos por diferentes pistas ambientais ou ainda por ciclos de oferta de alimento, corroboram com a proposição segundo a qual, a expressão circadiana não depende exclusivamente da maturação do organismo, mas também da relação com os diferentes sincronizadores.

Jenni, Deboer e Acherman (2006) comentam o surgimento do padrão circadiano observado em idades mais precoces do que antes descrito na literatura e argumentam que, outros aspectos além do enfoque na maturação do sistema de temporização (como, por exemplo, a influência de cuidados maternos na expressão do ritmo), estão sendo considerados nos estudos comportamentais. Nós complementamos esta idéia e sugerimos mais, que a própria relação entre os diferentes ritmos do organismo pode influenciar na expressão circadiana.

A sincronização materno-fetal, reponsável por promover um arrastamento dos ritmos do bebê no ambiente intra-útero e que mantém sua expressão nos estágios precoces da vida extra-útero, pode ser relacionada à ocorrência de periodicidades circadianas nas primeiras semanas pós-nascimento. Neste sentido, quanto antes avaliados os bebês, mais clara ficaria esta condição. Em nossa amostra tivemos três

bebês (GI, LG e RL) cujos dados foram coletados entre o 1º e 2º dias de vida. Nos três casos ficou evidenciada ritmicidade circadiana significativa nas séries de temperatura e do CVS; os bebês LG e RL apresentaram também período de exatas 24h na série de atividade/repouso.

Em bebês que recebem o aleitamento materno, a influência da mãe na ritmicidade do bebê também é interessante, pois ao alimentar o filho na fase noturna, a mãe passa, pelo leite, a melatonina – que pode atuar então como um outro sinal temporal, favorecendo o ajuste dia-noite, associado, evidentemente ao estímulo (enquanto sinal temporal) da interação com a mãe. Entretanto, o próprio sinal da presença ou ausência de alimento é um fator arrastador dos ritmos biológicos. Korte e colaboradores (2001) sugerem que existam mecanismos distintos para sincronização do comportamento alimentar e do CVS, pois evidenciaram padrões rítmicos típicos de cada ciclo num mesmo momento.

Em nossos dados, a partir da inspeção dos periodogramas, encontramos períodos menores para o ciclo alimentação/jejum (sem distinção evidente entre as crianças que tiveram os dados coletados durante a internação e as que coletaram maior parte dos dados em domicílio) e periodicidade circadiana para o CVS. Mas, há também no espectro do CVS, freqüências equivalentes às observadas para o sinal de alimento, ou seja, as ultradianas. Para verificarmos essa semelhança, analisamos separadamente a série de vigília sem alimentação e obtivemos ritmicidade circadiana destas séries. Portanto, se a vigília sem alimentação tem um padrão circadiano, o caráter ultradiano do CVS pode estar mais relacionado ao ciclo alimento/jejum (quando a criança acorda para mamar), o que permite a proposição de que essa ciclagem mais rápida do CVS constitua-se mais propriamente em mascaramento pelo comportamento alimentar.

Abordamos este assunto da alimentação com uma outra forma de análise (comparação de proporções de atividade locomotora x fase do dia x episódios de alimentação – representada nos histogramas), a qual obscurece o caráter rítmico do comportamento alimentar, mas oferece uma possibilidade de mensurar o quanto de atividade é dispendida nos episódios de alimentação. Há uma tendência em haver mais atividade nas fases de alimentação e na fase diurna do dia. Isso pode ser um primeiro sinal de que, de alguma forma, a fase de alimentação modula o comportamento do bebê.

A dificuldade encontrada por nós para correlacionar o comportamento alimentar com o CVS foi devido à ausência de um método que se adequasse às características das expressões dos dois ritmos: os episódios de alimentação/jejum e vigília/sono ocorrem em diferentes fases do dia, ao longo dos dias, e ainda possuem durações irregulares. Estamos desenvolvendo, em conjunto com outros pesquisadores, uma metodologia adequada a estas peculiaridades e que permita manter o caráter rítmico das séries, considerando pontualmente os diferentes episódios de alimentação/jejum e vigília/sono com as respectivas alocações temporais, duração e as relações entre si.

O estudo com bebês prematuros e de termo abre mais possibilidades de discussão sobre estes diferentes aspectos envolvidos na ontogênese da expressão circadiana, pois é uma população na qual há diferença tanto na maturidade do organismo como também nos diferentes sinais ambientais a que ficam expostos. Para o grupo de McMillen (1991) os bebês PT encontram-se sincronizados aos ciclos ambientais de 24h mais cedo que os bebês de termo, provavelmente por estarem expostos precocemente a esses sinais. Os mesmo autores argumentam que, dentre os prematuros, os de menor idade gestacional levam mais tempo para

sincronizar-se – o que remete ao papel da maturação orgânica. Nosso estudo apresentou um número de participantes restrito que limita o alcance desta discussão, mas ainda assim, os dados que obtivemos não indicam padrões distintos para o grupo PT ou T; a variabilidade interindividual é que fica evidenciada. Entretanto, apesar das diferenças, a amostra como um todo apresentou, em todos os ritmos estudados exceto o de alimentação/jejum, ritmicidade na faixa circadiana nas primeiras semanas de vida.

Desta forma, ao observarmos nos bebês prematuros componentes circadianos, concluímos que os mecanismos envolvidos na expressão da ritmicidade circadiana estão aptos e responsivos aos sinais ambientais, mesmo num estágio precoce; e que possivelmente a sincronização nas 24h (que se expressa de forma mais robusta após alguns meses de vida) dependa de um maior acoplamento entre os osciladores.

A partir do nosso estudo, que analisou a ontogênese da ritmicidade circadiana nos primeiros dias de vida, em bebês prematuros e de termo, esperamos contribuir para passos futuros na cronobiologia. A confirmação da eficácia dos instrumentos de coleta de dados aqui evidenciada e a perspectiva de novas frentes de análise da interação entre os diferentes ritmos, permitem a consolidação do protocolo metodológico adotado em nosso laboratório na continuidade longitudinal dos experimentos com bebês, possibilitando ainda que mais variáveis possam ser analisadas.

## 6. CONCLUSÕES

A partir de uma análise descritiva dos dados encontrados, concluímos com o presente estudo que:

- ✓ Os ritmos de atividade/repouso, vigília/sono e temperatura corpórea, de bebês prematuros e de termo, apresentam, nos primeiros dias de vida, freqüências na faixa circadiana (20-28h), e em muitos casos (9 bebês), periodicidade de exatas 24h em pelo menos um dos ritmos;
- ✓ Os ciclos de alimentação apresentam preferencialmente periodicidades inferiores às circadianas e parecem impor no comportamento de vigília/sono, diferentes alocações da fase de vigília;
- ✓ As fases diurna e de alimentação concentram mais atividade dos bebês que as fases noturna e de jejum, que pode ser considerada mais uma evidência de sincronização na amostra estudada.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Prevention and management of pain in the neonate. **Pediatrics**, v.105, n.2, p. 454-461, 2000.

AREAS, R; DUARTE, L; MENNA-BARRETO, L. Comparative analysis of rhythmic parameters of the body temperature in humans measured with thermistor and digital thermometers. **Biological Rhythm Research**, v.37, n.5, p. 419-424, 2001.

BUENO, C; DIAMBRA, L; MENNA-BARRETO, L. Sleep-Wake and Temperature Rhythms in Preterm Babies Maintained in a Neonatal Care Unit. **Sleep Research Online**, v.4, n.3, p. 77-82, 2001.

DAVIDSON, AJ et al. Is the food-entrainable circadian oscillator in the digestive system? **Genes, Brain and Behavior**, v.2, p.32-39, 2003.

DÍAZ-MUÑOZ, M et al. Anticipatory changes in liver metabolism and entrainment of insulin, glucagons and corticosterone in food-restricted rats. **Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.**, v.279, p.R2048-R2056, 2000.

DIEZ-NOGUERA, A. "El Temps" version 1: software disponível na internet: [http://www.farmacia.far.ub.es/pub/crono/El\\_Temps.zip](http://www.farmacia.far.ub.es/pub/crono/El_Temps.zip), 1999.

EDMONDS, SC; ADLER, NT. Food and light as entrainers of circadian running activity in the rat. **Physiology and Behavior**, v.18, p.915-919, 1977.

FAGIOLI, I; BES, F; SALZARULO, P. 24-hour behavioral states distribution in continuously fed infants. **Early Human Development**, v.18, p.151-156, 1988.

GLOTZBACH, SF et al. Biological rhythmicity in preterm infants prior to discharge from neonatal intensive care. **Pediatrics**, v.95,n.2, p.231-237, 1995.

HALBERG, F et al. Glossary of Chronobiology. **Chronobiology: Organ of the International Society for Chronobiology**, vol. IV, Supplement 1, 1977.

HELLBRUGGE, T. The development of circadian rhythms in infants. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, v.25, p. 311-23, 1960.

JENNI, OG; DEBOER, T; ACHERMANN, P. Development of the 24h-rest-activity pattern in human infants. **Infant Behavior and Development**, 29: 143-152, 2006.

KLEITMAN, N; ENGELMAN, G. Sleep characteristics of infants. **J. Apply. Physiol.**, v. 6, p. 269-282, 1953.

KORTE, J et al. Ultradian and Circadian Activity-Rest Rhythms of Preterm Neonates Compared to Full-term Neonates Using Actigraphic Monitoring. **Chronobiology International**, v.18, n.4, p. 697-708, 2001.

KORTE, J; HOEHN, T; SIEGMUND, R. Actigraphic recordings of activity-rest rhythms of neonates born by different delivery modes. **Chronobiology International**, v. 21, n.1, p. 95-106, 2004.

LAX, P; ZAMORA, S; MADRID, JA. Food entrainment to 4-h T cycles in rats kept under constant lighting conditions. **Physiology and Behavior**, v.67, n.2, p.307-314, 1999.

LÖHR, B; SIEGMUND, R. Ultradian and Circadian Rhythms of Sleep-Wake and Food-Intake Behavior During Early Infancy. **Chronobiology International**, v.16, n.2, p. 129-148, 1999.

MARQUES, N; MENNA-BARRETO, L (orgs). **Cronobiologia: princípios e aplicações**. 3ª ed. São Paulo. Editora da Universidade de São Paulo, 2003.

McMILLEN, C et al. Development of Circadian Sleep-Wake Rhythms in Preterm and Full-term Infants. **Pediatric Research**, v.29, n.4, p. 381-384, 1991.

MENNA-BARRETO, L et al. Ultradian components of the sleep-wake cycle in babies. **Chronobiology International**, v.16, n.2, p.129-48, 1993.

MIRMIRAN, M; KOK, JH. Circadian rhythms in early human development. **Early Human Development**, v. 26, p. 121-128, 1991.

MISTLBERGER, RE. Nonphotic entrainment of circadian activity rhythms in suprachiasmatic nuclei-ablated hamsters. **Behavioral Neuroscience**, v.1, p.192-202, 1992.

MROSOVSKY, N. Locomotor activity and non-photic influences on circadian clocks. **Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.**, v.71, n.3, p. 343-72, 1996.

MROSOVSKY, N. Phase response curves for social entrainment. **J. Comp. Physiol. (A)**, v.162, n.1, p. 35-46, 1988.

MROSOVSKY, N. Masking: history, definitions and measurement. **Chronobiology International**, v.16, n.4, p. 415-429, 1999.

PARMELEE, AH. Sleep patterns in infancy - a study of one infant from birth to eight months of age. **Acta Paediatric.**, v.50, p. 160-70, 1961.

PEIRANO, P et al. Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. **The Journal of Pediatrics**, v. 143, s. 70-79, 2003.

PICCIONE, G; CAOLA, G; REFINETTI, R. Circadian rhythms of body temperature and liver function in fed and food-deprived goats. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol**, v. 134, n. 3, p. 563-72, 2003.

RIVKEES, SA. Developing circadian rhythmicity in infants. **Pediatrics**, v.112, n.2, p. 373-81, 2003.

SADEH, A et al. Activity-based assessment of sleep-wake patterns during the first year of life. **Infant Behavior and Development**, v.18, p.329-337, 1995.

SCHIBLER, U; RIPPERGER, J; BROWN, SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. **Journal of Biological Rhythms**, v.18, n.3, p. 250-260, 2003.

SHIMADA, M et al. Emerging and entraining patterns of the sleep-wake rhythm in preterm and term infants. **Brain and Development**, v.21, p. 468-473, 1999.

STEPHAN, F. Calories affect zeitgeber properties of the feeding entrained circadian oscillator. **Physiology and Behavior**, v.62, n.5, p. 995-1002, 1997.

STOKKAN, KA et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. **Science**, v. 291, n. 5503, p. 490-3, 2001.

TAKAHASHI, JS; ZATZ, M. Regulation of circadian rhythmicity. **Science**, v.291, p.1104-1111, 1982.

TORRES, FJ. **Ciclo vigília/sono em adolescentes de uma população indígena**. 2005. Dissertação (mestrado em Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

YAMAZAKI, S et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. **Science**, v. 288, n. 5466, p.682-5, 2000.

## ANEXO 1. Parecer da Comissão de Ética Médica da UNITAU



**FUST – FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE SAÚDE DE TAUBATÉ**  
**Comissão de Ética Médica**  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - C.G.C. 48.965.164/0001-80  
TELEFONE: (012) 3625-7527

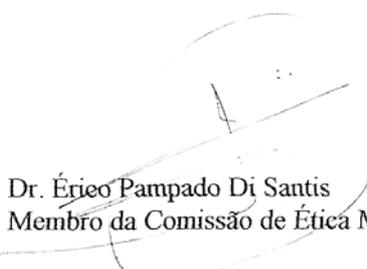
Av. Granadeiro Guimarães, 270. CEP - 12020-130  
TELEFAX: (012) 3625-7573

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA SOBRE O PROJETO DE PESQUISA INTITULADO “RITMOS BIOLÓGICOS NOS PRIMEIROS MESES DE VIDA: PROCESSOS DE SINCRONIZAÇÃO EM BEBÊS PREMATUROS E DE TERMO”

Autor(a): Márcia Torniziello Braz da Silva

Em resposta a vossa solicitação de parecer da Comissão de Ética Médica do Hospital Universitário de Taubaté, sobre o trabalho acima, que contará com a sua participação, vimos por meio deste comunicar que o protocolo deste trabalho foi por nós analisado e a ele conferimos a nossa aprovação integral, visto que respeita todos os princípios éticos fundamentais da pesquisa biomédica, com risco mínimo e com necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Taubaté, 18 de fevereiro de 2005.

  
Dr. Érico Pampado Di Santis  
Membro da Comissão de Ética Médica

## ANEXO 2. Parecer do Comitê de Ética da UNITAU



**Universidade de Taubaté**  
Autarquia Municipal de Regime Especial  
Reconhecida pelo Dec. Fed. Nº 78.924/76  
Recredenciada pela portaria CEE/GP nº 30/03  
CNPJ 45.176.153/0001-22

**Reitoria**  
Rua 4 de Março, 432 Centro Taubaté-SP 12020-270  
tel.: (12) 225.4100 fax: (12) 232.7600 www.unitau.br reitoria@unitau.br

**PRPPG - Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação**  
**Comitê de Ética em Pesquisa**  
Rua Visconde do Rio Branco, 210 Centro Taubaté-SP 12020-040  
tel.: (12)225.4217 225.4143 fax: (12)232.2947 edwiges@unitau.br

### DECLARAÇÃO

**Protocolo CEP/UNITAU nº 378/05** (Esse número de registro deverá ser citado pelo pesquisador nas correspondências referentes a este projeto)

**Projeto de Pesquisa:** *Ritmos biológicos nos primeiros meses de vida: processos de sincronização em bebês prematuros e de termo*

**Pesquisador(a) Responsável:** Márcia Torniziello Braz da Silva

**Apresentar relatório final ao término da pesquisa:** 30/09/2006

O Comitê de Ética em Pesquisa, em reunião de **09/09/2005** e no uso das competências definidas na Resolução CNS/MS 196/96, considerou o Projeto acima **aprovado**, após atendimento às pendências.

Taubaté, 20 de setembro de 2005

**Prof. Dra. Marjã Júlia Ferreira Xavier Ribeiro**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Taubaté

## ANEXO 3. Parecer do Comitê de Ética da HU-USP



São Paulo, 5 de outubro de 2005.

Il<sup>mo</sup>(a). S<sup>ra</sup>(a).

**Prof. Dr. Luiz Silveira Menna-Barreto**

Departamento de Fisiologia e Biofísica

Instituto de Ciências Biomédicas

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Ritmos biológicos nos primeiros meses de vida: processos de sincronização em bebês prematuros e de termo” - **Registro CEP: 596/05**

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária de 30 de setembro de 2005, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, item IX.2 letra c.

**O primeiro relatório está previsto para 30 de setembro de 2006.**

Atenciosamente,



**Dr. Maurício Seckler**  
**Vice-Coordenador**  
**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/USP**

## ANEXO 4. Termo de Consentimento

(frente)

Universidade de São Paulo / Universidade de Taubaté

### **Consentimento Pós-Informação para Participação no Projeto de Pesquisa de Mestrado**

Orientador: Luiz Menna-Barreto

Orientanda: Márcia Torniziello Braz da Silva

#### **Projeto: RITMOS BIOLÓGICOS NOS PRIMEIROS MESES DE VIDA: PROCESSOS DE SINCRONIZAÇÃO EM BEBÊS PREMATUROS E DE TERMO**

Este projeto tem como objetivo geral aprofundar os conhecimentos sobre o desenvolvimento dos ritmos biológicos humanos, com enfoque nos primeiros meses de vida.

Os ritmos de vigília/sono, alimentação e temperatura corporal serão analisados em bebês prematuros (nascidos com menos de 37 semanas de gestação) e de termo (nascidos no tempo normal de gestação), desde o nascimento até completarem um mês de idade (para os bebês que nascerem antes do tempo normal, a idade será corrigida para equivalente a um mês). O que se deseja é caracterizar o desenvolvimento inicial da ritmicidade circadiana, identificando diferenças e/ou semelhanças entre bebês que nascem antes e os que nascem no tempo normal de gestação.

Além disso, a influência que o ambiente hospitalar, ambiente domiciliar, iluminação e alimentação exercem sobre o sistema nervoso em diferentes estágios de maturação será analisada, para verificar a interferência destes estímulos sobre a expressão dos ritmos.

Este estudo vai tentar esclarecer o impacto da prematuridade e do ambiente em que o bebê está exposto no desenvolvimento dos ritmos biológicos e também vai buscar verificar a relação entre os ritmos de alimentação e de vigília/sono.

Para isso é necessário avaliar os bebês da seguinte maneira:

No Hospital a coleta dos dados será feita pela equipe e pela aluna responsável, por duas semanas seguidas, e consistirá em:

- colocar um actímetro no tornozelo do bebê (equipamento semelhante a um relógio que vai medir o quanto ele se movimenta ou fica parado) e além disso anotar os horários em que o bebê está dormindo e acordado;
- medir a temperatura do bebê com um termistor (equipamento semelhante a uma moeda) que será fixado no punho;
- anotar os horários em que o bebê é alimentado, como isso é feito e quanto de alimento é oferecido;
- medir a intensidade de luz que tem no ambiente em diferentes horas do dia e da noite e também anotar todas as rotinas e procedimentos que forem realizados com o bebê.

Caso algum bebê tenha reação alérgica aos equipamentos, eles serão retirados imediatamente. A medida da temperatura será feita então por um termômetro digital que será colocado na boca dos bebês a cada três horas.

Em casa a coleta dos dados será feita pelos cuidadores responsáveis, por duas semanas seguidas quando ele complete um mês. Será feita da seguinte forma:

- anotar em um diário os horários em que o bebê dorme, acorda e se alimenta e também o que os bebês comem e o quanto. Todas as atividades a que o bebê for exposto devem ser anotadas;
- a temperatura será obtida pelo termistor que será fixado no punho do bebê. Caso algum bebê tenha reação alérgica ao equipamento, a coleta de temperatura será feita por um termômetro digital que será colocado na boca dos bebês a cada três horas, por 3 dias consecutivos.

Os procedimentos são bem simples e não há riscos para os bebês.

Todos os dados obtidos serão usados exclusivamente para fins didático-científicos e a identidade de todos os indivíduos será preservada.

(verso)

Os indivíduos que participarem da pesquisa serão voluntários e não terão qualquer tipo de gratificação ou ônus.

Com este projeto pretendemos compreender melhor o desenvolvimento dos bebês e verificar quais eventos atuam (e a forma como participam) neste processo.

Este projeto foi elaborado com base na resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas.

O trabalho é de responsabilidade do Professor Doutor Luiz Menna-Barreto e será realizado pela mestrandia Márcia Torniziello Braz da Silva. Será realizado com as crianças que nascerem nos Hospitais Universitários da Universidade de São Paulo (USP) e da Universidade de Taubaté (UNITAU).

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, responsável legal pelo menor \_\_\_\_\_, autorizo a participação do mesmo na pesquisa acima descrita.

Comprometo-me por meio deste, cumprir todo o protocolo do experimento, salvo eventual problema que impeça a participação do menor.

Eu entendi as informações contidas neste documento e fornecidas verbalmente pela aluna responsável.

Taubaté / São Paulo, de \_\_\_\_\_ de 2006.

\_\_\_\_\_  
Luiz Menna-Barreto  
Orientador  
Pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Responsável pelo menor

\_\_\_\_\_  
Márcia Torniziello Braz da Silva  
Orientanda  
Responsável

\_\_\_\_\_  
Nome: \_\_\_\_\_  
RG: \_\_\_\_\_  
Testemunha 1

\_\_\_\_\_  
Nome: \_\_\_\_\_  
RG: \_\_\_\_\_  
Testemunha 2

Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos  
Responsável: Professor Doutor Luiz Menna Barreto  
Avenida Lineu Prestes, 1524 – sala 120 Cidade Universitária – São Paulo/SP  
Fone: (11) 30917254

Universidade de Taubaté / Departamento de Fisioterapia e Hospital Universitário  
Responsável: Professora Márcia Torniziello Braz da Silva  
Rua Pasquá Pastorelli, 30 – Chácara Pastorelli – Taubaté/SP  
Fone: (12) 36254287



ANEXO 6. Modelo hospitalar de diário

(frente)

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DIA DA SEMANA: \_\_\_\_\_ PESO ATUAL: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ ISC: \_\_\_\_\_

H	07:00	07:10	07:20	07:30	07:40	07:50	08:00	08:10	08:20	08:30	08:40	08:50	09:00	09:10	09:20	09:30	09:40	09:50
Sono																		
Vigília																		
Alimentação																		
Manuseio																		
H	10:00	10:10	10:20	10:30	10:40	10:50	11:00	11:10	11:20	11:30	11:40	11:50	12:00	12:10	12:20	12:30	12:40	12:50
Sono																		
Vigília																		
Alimentação																		
Manuseio																		
H	13:00	13:10	13:20	13:30	13:40	13:50	14:00	14:10	14:20	14:30	14:40	14:50	15:00	15:10	15:20	15:30	15:40	15:50
Sono																		
Vigília																		
Alimentação																		
Manuseio																		
H	16:00	16:10	16:20	16:30	16:40	16:50	17:00	17:10	17:20	17:30	17:40	17:50	18:00	18:10	18:20	18:30	18:40	18:50
Sono																		
Vigília																		
Alimentação																		
Manuseio																		
H	19:00	19:10	19:20	19:30	19:40	19:50	20:00	20:10	20:20	20:30	20:40	20:50	21:00	21:10	21:20	21:30	21:40	21:50
Sono																		
Vigília																		
Alimentação																		
Manuseio																		
H	22:00	22:10	22:20	22:30	22:40	22:50	23:00	23:10	23:20	23:30	23:40	23:50	00:00	00:10	00:20	00:30	00:40	00:50
Sono																		
Vigília																		
Alimentação																		
Manuseio																		
H	1:00	1:10	1:20	1:30	1:40	1:50	2:00	2:10	2:20	2:30	2:40	2:50	3:00	3:10	3:20	3:30	3:40	3:50
Sono																		
Vigília																		
Alimentação																		
Manuseio																		
H	4:00	4:10	4:20	4:30	4:40	4:50	5:00	5:10	5:20	5:30	5:40	5:50	6:00	6:10	6:20	6:30	6:40	6:50
Sono																		
Vigília																		
Alimentação																		
Manuseio																		
Preencher com X em todo o intervalo de horários em que o bebê estiver dormindo, acordado, sendo alimentado ou sendo manuseado.																		
Volume da alimentação: _____ ml ou (____) livre demanda ( ) SOG ( ) VO																		

**Horários em que retirou e recolocou os aparelhos**

**Actímetro (bmozelo)** Retirou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_ Retirou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_

**Termistor (punho)** Retirou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_ Retirou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_

(verso)

Na impossibilidade do uso do termistor:  
**TEMPERATURA CORPOREA**  
 Anotar de 3 em 3 horas

H							
T°C							

**+** Temperatura da Incubadora: Anotar de 3 em 3 horas

H							
T°C							

Intensidade Luminosa

Horário	Ambiente	RN
Manhã:		
Tarde:		
Noite:		

Fototerapia: ( ) Não ( ) Sim  
 Início: \_\_\_\_\_

Desligada: \_\_\_\_\_ Desligada: \_\_\_\_\_  
 Ligada: \_\_\_\_\_ Ligada: \_\_\_\_\_

Desligada: \_\_\_\_\_ Desligada: \_\_\_\_\_  
 Ligada: \_\_\_\_\_ Ligada: \_\_\_\_\_

Medicamentos Analgésicos e/ou sedativos

_____	Horário
_____	_____
_____	_____

Observações e Intercorrências (com respectivos horários)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Procedimentos Dolorosos: Anotar horários em que foram realizados

Punção arterial	
Punção venosa (para coleta)	
Cateterização venosa periférica (acesso)	
Lanceta no calcanhar	
Remoção de fita adesiva	
Troca de curativo	
Inserção de tubo para gavagem (SNE)	
Caraterização vesical	
Injeção intramuscular	
Aspiração traqueal	
Fisioterapia respiratória	
Drenagem postural	
Punção lombar	
Punção suprapúbica	
Inserção/remoção cateter central	
Inserção/remoção tubo respiratório	
Ventilação mecânica	
Extubação/intubação	
Remoção de sutura	
Broncoscopia	
Endoscopia	
Exame para refluxo gástrico prematurnidade	
Procedimentos cirúrgicos	
Tranqueia ventricular	
Circuncisão	

# ANEXO 7. Modelo domiciliar de diário

(frente)

	00:00	00:10	00:20	00:30	00:40	00:50	01:00	01:10	01:20	01:30	01:40	01:50	02:00	02:10	02:20	02:30	02:40	02:50
SONO																		
ALIMENTAÇÃO																		
ESCURO																		
SONO	03:00	03:10	03:20	03:30	03:40	03:50	04:00	04:10	04:20	04:30	04:40	04:50	05:00	05:10	05:20	05:30	05:40	05:50
ALIMENTAÇÃO																		
ESCURO																		
SONO	06:00	06:10	06:20	06:30	06:40	06:50	07:00	07:10	07:20	07:30	07:40	07:50	08:00	08:10	08:20	08:30	08:40	08:50
ALIMENTAÇÃO																		
ESCURO																		
SONO	09:00	09:10	09:20	09:30	09:40	09:50	10:00	10:10	10:20	10:30	10:40	10:50	11:00	11:10	11:20	11:30	11:40	11:50
ALIMENTAÇÃO																		
ESCURO																		
SONO	12:00	12:10	12:20	12:30	12:40	12:50	13:00	13:10	13:20	13:30	13:40	13:50	14:00	14:10	14:20	14:30	14:40	14:50
ALIMENTAÇÃO																		
ESCURO																		
SONO	15:00	15:10	15:20	15:30	15:40	15:50	16:00	16:10	16:20	16:30	16:40	16:50	17:00	17:10	17:20	17:30	17:40	17:50
ALIMENTAÇÃO																		
ESCURO																		
SONO	18:00	18:10	18:20	18:30	18:40	18:50	19:00	19:10	19:20	19:30	19:40	19:50	20:00	20:10	20:20	20:30	20:40	20:50
ALIMENTAÇÃO																		
ESCURO																		
SONO	21:00	21:10	21:20	21:30	21:40	21:50	22:00	22:10	22:20	22:30	22:40	22:50	23:00	23:10	23:20	23:30	23:40	23:50
ALIMENTAÇÃO																		
ESCURO																		

- Colocar um traço na linha SONO (sono / vigília) nos horários correspondentes. Ao início de cada episódio, colocar as letras: D= dormindo / A= acordou sozinho / I= foi acordada
- Colocar um traço na linha ALIMENTAÇÃO nos horários correspondentes. Ao início de cada episódio, colocar as letras: M = alimentação por mamadeira ou copinho / SM = seio materno / O = outros (suco, água, fruta, refeição)
- Colocar um traço na linha ESCURO nos horários correspondentes quando a criança estiver em ambiente escuro.

(verso)

Onde a criança dormiu esta noite?

\_\_\_\_\_

**Horário de dormir e acordar da mãe**

Dormiu \_\_\_\_\_ Dormiu \_\_\_\_\_  
Acordou \_\_\_\_\_ Acordou \_\_\_\_\_

**Horário de dormir e acordar do pai**

Dormiu \_\_\_\_\_ Dormiu \_\_\_\_\_  
Acordou \_\_\_\_\_ Acordou \_\_\_\_\_

**Na impossibilidade do uso do termistor:**

TEMPERATURA ORAL

Anotar de 3 em 3 horas

Horário						
Temperatura						

**Atividades e Observações** (anotar os horários em que ocorreram)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Medicamentos** (anotar os horários em que foram dados)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Horários em que retirou e colocou os aparelhos**

**Termistor (punho)**

Retirou: \_\_\_\_\_ Retirou: \_\_\_\_\_ Retirou: \_\_\_\_\_  
Colocou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_

**Actímetro (tornozelo)**

Retirou: \_\_\_\_\_ Retirou: \_\_\_\_\_ Retirou: \_\_\_\_\_  
Colocou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)