PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

CURSO DE BIOMEDICINA

**AMANDA LUCYLLA NAVES DOS SANTOS**

**NATALIE CAMPOS PORTO**

**INTERFERÊNCIA DO RITMO CIRCADIANO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR**

**DO CORPO HUMANO**

GOIÂNIA

2021

AMANDA LUCYLLA NAVES DOS SANTOS

NATALIE CAMPOS PORTO

**INTERFERÊNCIA DO RITMO CIRCADIANO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR**

**DO CORPO HUMANO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas e da Vida, como pré-requisito para a obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA

2021

**RESUMO**

O Sistema Cardiovascular é o responsável pelo fluxo sanguíneo que transporta e distribui os nutrientes para o organismo. Pelo monitoramento da frequência cardíaca é possível identificar um dos seus rítmos fisiológicos – o circadiano, o qual modula ativamente o corpo em um período de 24 horas. Este ritmo é regulado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo do sistema nervoso central, o qual é estimulado pela luminosidade (claro-escuro) e pela temperatura, promovendo relaxamento e reparação do corpo quando anoitece. Fatores como estresse, dieta e privação de sono podem comprometer o ritmo do indivíduo e causar doenças cardiovasculares. A regulação rítmica é realizada através de mudança de estilo de vida, ações gênicas do CLOCK, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2 e ARNTL / BMAL 1 e aplicação de cronoterapia com o fim de minimizar os fatores de desequilíbrio fisiológico. Com isto, o presente estudo teve por objetivo clarear as interferências do rítmo circadiano sobre o sistema cardiovascular no homem. Para tanto, foi realizada pesquisa exploratória de abordagem qualitativa com uso de fontes bibliográficas e bases eletrônicas Scielo, Google Acadêmico, PubMed e MEDLINE. Como conclusão, se verificou que o ritmo circadiano é um importante fator a ser explorado, tanto no aspecto fisiológico, quanto no envolvimento de doenças relacionadas ao sistema cardiovascular, pois beneficia o tratamento e esclarece situações que ora possam estar afetando a realidade do indivíduo. Suas principais interferências, como desequilíbrios hormonais, metabólicos e gênicos podem levar à intranquilidade e instabilidade orgânica, o que é inviável para a eficácia e eficiência da máquina humana. Conhecer o ritmo circadiano propicia a possibilidade de se auto-conhecer e de buscar oportunidades para o próprio bem-estar corporal.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alterações fisiológicas. Homeostasia. Registros Gênicos. Ritmo circadiano. Sistema Cardiovascular.

**ABSTRACT**

The Cardiovascular System is responsible for the blood flow that transports and distributes nutrients to the body. By monitoring the heart rate it is possible to identify its physiological rhythm, named circadian, which actively modulates the body in a period of 24 hours. This rhythm is regulated by the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus of the central nervous system, which is stimulated by luminosity (light-dark) and temperature, promoting relaxation and repair of the body when nighttime. Factors such as stress, diet and sleep deprivation can compromise the individual's rhythm and cause cardiovascular disease. Rhythmic regulation is performed through lifestyle change, gene actions of CLOCK, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2 and ARNTL / BMAL 1 and application of chronotherapy in order to minimize physiological imbalance factors. With this, the present study aimed to clarify the interferences of circadian rhythm on the cardiovascular system in man. To this purpouse, an exploratory research was carried out with a qualitative approach using bibliographic sources and electronic databases Scielo, Google Acadêmico, PubMed and MEDLINE.  In conclusion, it was found that circadian rhythm is an important factor to be explored, both in physiological aspect and involvement of diseases related to the cardiovascular system, because it benefits treatment and clarifies situations that may be affecting the reality of individuals. Its main interferences, such as hormonal, metabolic and gene imbalances, can lead to uneasiness and organic instability, which is unfeasible for the effectiveness and efficiency of human machine. Knowing the circadian rhythm provides the possibility of knowing oneself and seeking opportunities for one's own body well-being.

**KEYWORDS:** Physiological changes. Homeostasis. Gene Records. Circadian rhythm. Cardiovascular system.

**SUMÁRIO**

1 INTRODUÇÃO5

2 METODOLOGIA5

3 REVISÃO DE LITERATURA6

3.1 RITMO CIRCADIANO 7

3.1.1 Atuação da Cronoterapia8

**3.1.2 Componentes Gênicos Controladores do Ritmo Circadiano........................9**

4 DISCUSSÃO11

5 CONCLUSÃO 13

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS13

**1 INTRODUÇÃO**

O sistema cardiovascular ou sistema circulatório é o responsável pelo fluxo sanguíneo que distribui e transporta o oxigênio, gás carbônico e os nutrientes por toda a extensão corporal humana. Formado por vasos sanguíneos e o coração, estabelece uma rede de tubos em que o sangue bombeado vagueia por cada porção através das artérias, veias e vasos capilares1, 2.

Com a natureza dinâmica deste sistema, vários procedimentos metabólicos e transportes de membrana se manifestam, repercutindo na saúde do indivíduo1. Com o bombeamento cardíaco, o fluxo sanguíneo se mantém contínuo e ininterrupto, onde a pulsação, observada a cada vez que os ventrículos se contraem, permite verificar a frequência dos batimentos, gerando ritmos ou ciclos biológicos que são moduladores ativos do organismo2, o que permite acompanhar aspectos fisiológicos e oscilações dos eventos que propiciam o surgimento de doenças cardiovasculares (DCV)1.

Dentre os ritmos que rege o funcionamento dos sistemas no corpo humano, temos o circadiano, definido como relógio biológico, que corresponde ao mecanismo pelo qual o corpo se regula entre o dia e a noite equivalendo dizer que, em um período de 24 horas, as células reagem à luminosidade e à temperatura de forma diferente, o que é controlado por mecanismos gênico/moleculares3, 4.

De forma geral, estes genes expressam seus efeitos fenotípicos com ativações celulares distintas, ora demonstrando que está perto do período do sono, preparando o corpo para adormecer, ora de madrugada, um pouco antes de amanhecer, onde um fenômeno contrário acontece. Segundo alguns autores, este fato demanda que o dormir não serve efetivamente para descansar, mas também para fazer reparações dos danos sofridos durante o dia, seja de forma intrínseca, seja extrínseca5.

Nesse sentido, se buscou, através deste estudo, clarear as interferências do ritmo circadiano sobre o sistema cardiovascular, seus fatores de riscos e suas aplicações cronoterápicas, propiciando ao cidadão a possibilidade de se auto-conhecer e de buscar oportunidades para o próprio bem-estar corporal.

**2 METODOLOGIA**

Procedimento revisional narrativo envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases Scielo, Google Acadêmico, PubMed e MEDLINE. As palavras-chave utilizadas, no português, foram: Alterações fisiológicas, Homeostasia, Registros Gênicos, Ritmo circadiano e Sistema Cardiovascular, e no inglês: Physiological Changes, Homeostasis, Gene Records, Circadian Rhythm and Cardiovascular System. O período envolvido na pesquisa correspondeu de janeiro de 2004 a julho de 2021.

Foram apurados 39 (trinta e nove) artigos onde 20 (vinte) foram excluídos. O critério de exclusão dos artigos correspondeu aos que não apresentavam conteúdo relevante para a presente revisão e estudos de delineamento metodológico que não permitiam identificar o objetivo proposto.

**3 REVISÃO DE LITERATURA**

Segundo Ghyton & Hall (2011), o fluxo sanguíneo é o “distribuidor energético” de toda estrutura corporal no homem, tendo vários fatores que podem interferir sobre esta vitalidade e manutenção energética proporcionadas, alterando com isto, o seu cronotipo e consequentemente seu ritmos circadiano. Situações como estresse mental onde as tensões levam à liberações hormonais variadas; interferências etiológicas onde o agente diminui a capacidade ativa promovendo processos inflamatórios; alterações no comportamento alimentar onde a sensação de fome está alojada propiciando registros de aumento de peso ou promoção de obesidade; predisposições de hábitos mais noturnos, privações de sono por períodos mais prolongados e/ou com maior frequência... são composições que podem levar a variações cíclicas registrando possibilidades de depressão sazonal, distúrbios do sono, hipertensão arterial, câncer e até DCV6, 7.

As DCV, de conformidade com Ribeiro e Cols. (2016), correspondem a um grupo de problemas que atinge o sistema cardiovascular, incluindo doença coronariana, cerebrovascular, arterial periférica, cardíaca reumática, cardiopatia congênita, angina pectoris, cardiomiopatias, fibrilação atrial e trombose venosa profunda7. Seus fatores de riscos podem ser resumidos em dietas inadequadas, sedentarismo, estresse mental e uso nocivo do álcool e do tabaco. Tais elementos podem se expuser por meio de hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia, sobrepeso, aterosclerose e obesidade7.

Os sintomas detectáveis de uma possível DCV são: Dormência na face, braços ou pernas (especialmente em um lado do corpo); confusão (dificuldade para

falar/ entender); dificuldade para enxergar (um ou ambos os olhos); dificuldade para andar (tontura, perda de equilíbrio ou coordenação); dor de cabeça intensa sem causa aparente; desmaio ou inconsciência, dor ou desconforto no centro do peito; dor ou desconforto nos braços, ombro esquerdo, cotovelos, mandíbula ou costas; dificuldade em respirar ou falta de ar; sensação de enjoo ou vômito; sensação de desmaio ou tontura; suor frio; palidez e náuseas7.

As DCV têm sido a principal causa de mortalidade no mundo desde a década de 60 (sessenta). Estima-se que 17 (dezessete) milhões de pessoas morreram em 2020 em razão de DCV, representando 45% (quarenta e cinco por cento) de todas mortes em nível global, sendo que destes, 84% (oitenta e quatro por cento) ocorreram devido a infartos agudos do miocárdio (IAM) e acidentes vasculares cerebrais (AVC). No Brasil, no ano de 2020, dos 72% (setenta e dois por cento) óbitos ocorridos em detrimento de Diabetes, Doença do Coração e Acidente Vascular Encefálico (DCNT), 30% (trinta por cento) foram devidos a DCV8.

Em razão destas estatísticas, a busca de manutenção da saúde corporal, é uma situação que tem atingido muitos indivíduos. Consequentemente, a ingestão medicamentosa, procedimentos cirúrgicos e técnicas sintéticas com dietas mirabolantes estão se tornando comuns. Todavia, procedimentos como conhecer o funcionamento do corpo humano efetivamente pode ser um dos promotores da saúde tão desejada, o que propõe aprofundar estudos frente ao ritmo circadiano que pode ser um propulsor no controle do fluxo sanguíneo minimizando ou protegendo o sistema cardiovascular em especial1, 9.

3.1RITMO CIRCADIANO

Em humanos há dois ritmos circadianos: Central e Periférico, ambos localizados no núcleo supraquiasmático do hipotálamo do Sistema Nervoso Central (SNC) que estabelecem comportamentos corporais diferentes durante as 24 (vinte quatro) horas do dia, baseando-se na luminosidade (claro-escuro) e temperatura, onde estes estímulos externos são percebidos por sensores que buscam manter o equilíbrio de todas as funções fisiológicas2, 9.

**Central** - Recebe os sinais dos fotorrecpetores da retina, que regula o ritmo periférico por meio dos sinais neurohumorais2, 9.

**Periférico** - Regulado pelo ritmo central e pelos sincronizadores localizados nos tecidos2, 9.

O dia completo é dito como o sinônimo de ritmo circadiano. Um desajuste neste ritmo, pode predispor situações como ansiedade diurna, depressão, menor desempenho no trabalho, maior propensão a acidentes, falta de agilidade mental, e promoção de doenças. Fundamentada nestes ritmos circadianos, a cronoterapia é usada com o intuito de potencializar tratamentos e/ou minimizar efeitos colaterais de alguns medicamentos2, 9.

**3.1.1 Atuação da Cronoterapia**

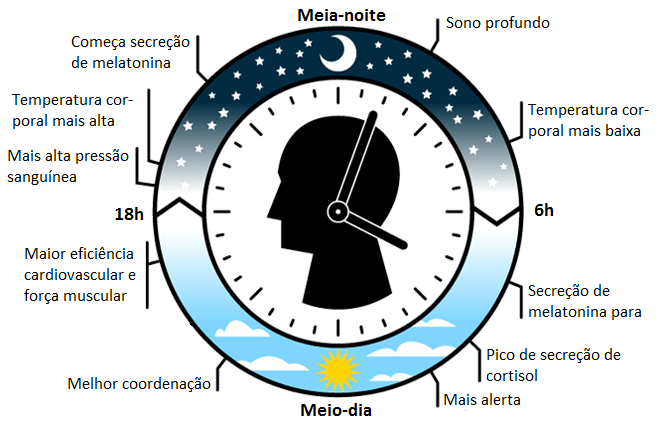
A cronoterapia se refere ao uso dos ritmos hormonais diários buscando beneficiar a diminuição de complicações biológicas, gerando equilíbrio fisiológico, visto que a desarmonia por tempo prolongado pode afetar vários sistemas, desregula as funções biológicas e coloca o corpo em condições susceptíveis de estresse e doenças9.

Esta homeostasia fisiológica é baseada nos sinais e ajustes para produção maior ou menor de diferentes hormônios presentes na circulação sanguínea, possibilitando a realização de funções vitais como: ficar com sono e dormir, acordar, sentir fome/apetite, ficar mais ou menos ativo/disponibilidade energética, mais alerta ou relaxado, mais ou menos concentrado, maior ou menor impulso sexual, controle de pressão arterial, frequência cardíaca, ritmo respiratório, broncodilatação, temperatura corporal, produção urinária, metabolismo e humor. Contudo outros fatores também são reguladores do ritmo, tais como o estilo de vida e a genética, mantendo as atividades diurnas e noturnas ajustadas a cada ciclo do dia10.

Conhecer o funcionamento corporal é fundamental para o controle deste ritmo, onde se pode prever as necessidades biológicas do indivíduo durante o dia. Como exemplo, o corpo promove mais adrenalina e cortisol no acordar, mais insulina no almoçar e mais melatonina noturnamente (até às 7:30 hs). Desse modo, o uso de medicamentos em determinadas horas, previne crises no momento em que o organismo está mais vulnerável10, 11.

No caso das DCV, se observa que a maioria dos IAM ocorre entre as 7 e as 10 da manhã. O uso de hipotensivos sempre às 6 da manhã pode ser um dos procedimentos para a prevenção de infartos em indivíduos com hipertensão. Àqueles que sofreram IAM, o uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina é melhor aplicável na hora de dormir, quando o sistema renina-angiotensina apresenta maior atividade. Na terapia de pressão contínua positiva das vias aéreas, cujo tratamento é para apneia obstrutiva do sono, que possui consequências cardiovasculares, é feito durante à noite, pois atenua os seus efeitos11. Na **Figura 1** está exposto alguns eventos de envolvimento do ritmo circadiano no homem11.

**Figura 1** - Visão panorâmica do Ritmo Circadiano



Visão panorâmica do funcionamento do ritmo cardiano normal no homem.

**FONTE:** SEGAL & COLS. 201811.

Diversas técnicas de cronoterapia são realizadas com o fim de regulagem do ritmo circadiano e, consequentemente, não permitindo o comprometimento do fluxo sanguíneo e metabolismo, evitando com isto, interferências no sistema cardiovascular. As mais famosas correspondem a: Fototerapia, restrição do sono, avanço da fase de sono, cronoterapia tripla, simulação do amanhecer e anoitecer, cronofarmacoterapia e terapia interpessoal de ritmo social11.

**3.1.2 Componentes Gênicos Controladores do Ritmo Circadiano**

Os genes registrados como influenciadores de reparação do ritmo circadiano através de intercorrências transcricionais são: CLOCK, PER, CRY e BMAL. Na **Tabela1** estãodiscriminados os genes e suas famílias, *locus* cromossômico com o número de éxons envolvidos, atuação no ritmo circadiano e atuação polimórfica com seus locais orgânicos de maior interferência.

**Tabela 1 –** Distribuição das características gênicas envolvidas no Ritmo Circadiano

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Família Gênica** | **Localização** | **Atuação dos Genes no Rítmo Circadiano** | **Polimorfismo e área de expressão** |
| CLOCK  Clock Circadian Regulator9 | 4q12  28 éxons | Codifica fator de transcrição da família hélice-alça-hélice básica (bHLH) e contém atividade de histona acetiltransferase de ligação ao DNA. A proteína codificada forma um heterodímero com ARNTL (BMAL1) que liga os elementos potenciadores da E-box a montante dos genes PER e CRY e ativa a transcrição desses genes. | Associado a mudança de comportamento, obesidade e síndrome metabólica  Testículos Tireoide Coração |
| PER  Period Circadian Regulator12, 13 | PER1  17p13.1  24 éxons  PER2  2q37.3  25 éxons  PER3  1p36.23  25 éxons | Codificam componentes dos ritmos circadianos da atividade locomotora, metabolismo e comportamento. Esta família gênica é regulada positivamente por heterodímeros CLOCK / ARNTL, mas, em seguida, reprime esta regulação positiva em um loop de feedback usando heterodímeros PER / CRY para interagir com CLOCK / ARNTL. | Pode aumentar o risco de certos tipos de câncer e tem sido associado a distúrbios do sono.  1- Medula óssea Ovário  Coração  2 – Testículos Vesícula biliar Coração  3 – Tireoide Coração |
| CRY  Cryptochrome Circadian Regulator14 - 16 | CRY1  12q23.3  14 éxons  CRY2  11p11.2  13 éxons | Codificam proteína de ligação ao dinucleotídeo flavina adenina que é um componente-chave do complexo oscilador do núcleo supraquiasmático, que regula o relógio circadiano. Este gene é regulado positivamente por heterodímeros CLOCK / ARNTL, mas, em seguida, reprime esta regulação positiva em um loop de feedback usando heterodímeros PER / CRY para interagir com CLOCK / ARNTL. | Associado a alterações do padrão do sono  1 - Testículo  Tireoide  Coração  2 – Cérebro  Coração |
| ARNTL / BMAL 1  Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like17 | 11p15.3  25 éxons | Liga os elementos potenciadores da E-box a montante dos genes PER e CRY e ativa a transcrição desses genes. | Associados à infertilidade, problemas com gliconeogênese e lipogênese e padrões de sono alterados.  Glândula adrenal  Pele |

Distribuição dos componentes gênicos envolvidos no Ritmo Circadiano e suas características. **FONTE:** MORUBE et al.(2020); LIPKOVA et al.(2014); KNARR & COLS.(2019); SHAFIi et al.(2021); AL-SARRAF & COLS.(2018); TOLEDO et al.(2018); K-AHMET & COLS.(2021).

Ressalta-se que todos os genes presentes na **Tabela 1** são identificados através da técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) e suas variáveis - Procedimento técnico *in vitro, s*ensível,onde moléculas de DNA são amplificadas milhares ou milhões de vezes de forma rápida, em um termociclador, através de estimulação da enzima *Taq-polimerase.* Uma vez mutados estes genes, levam a interferências no ritmo circadiano promovendo irregulidades no funcionamento do ritmo, o que equivale dizer, percepções atípicas no comportamento fisiológico do indivíduo18.

**4 DISCUSSÃO**

Segundo Oliveira & Cols. (2004), algumas categorias profissionais se encontram mais propensas a desenvolver distúrbios do ritmo circadiano que outras. Tais integrantes correspondem aos profissionais da saúde; motoristas, pilotos e outros do ramo do transporte; preparadores e servidores de alimentos; policiais e bombeiros. As interferências mais cogitadas ocorrem em detrimento das condições da pressão arterial, alterações no ciclo sono-vigília e dos ambientes rotineiros de trabalho19. Oliveira & Ribeiro (2020) reforçam estes dados, fundamentando que uma rotina de trabalho irregular, em longo prazo, coloca o corpo em situação de estresse, promovendo efeitos desagradáveis ao trabalhador e ao ambiente onde executam suas atividades laborativas8.

Oliveira & Ribeiro (2020) estabelecem também que durante o dia, o coração age mais fervorosamente, a pressão arterial e os batimentos cardíacos se elevam. Gradativamente com o passar das horas, há uma queda na atividade metabólica e a pressão arterial e a frequência cardíaca diminuem. No sono profundo, libera-se hormônios e ao despertar, os músculos estão relaxados e o coração desacelera. Nesta situação o físico e o psicológico descansam8. Esta visão cíclica, é vislumbrada por muitos autores, onde afirmam que tais fases se devem essencialmente a luminosidade, reforçando ser a luz o principal ativador do relógio biológico1, 17-18.

Cavalcanti (2014) registra que, segundo pesquisas médicas, o organismo humano também obedece a um ciclo semanal – septadiano, indicando que pessoas que trabalham 7(sete) dias por semana sem descanso, criam situações orgânicas perturbadoras para si, envolvendo propensão a inchaços, circulação sanguínea irregular e sistema imune fragilizado, propiciando anemias, DVC e agentes oportunistas3. MORUBE *et al.* (2020), confirmam tal registro, reforçando sua importância nas atividades que demandam ambientes fechados e confinados9.

Atribuindo faixas etárias, Aggarwal *et al.* (2018) registram que em jovens abaixo de 50 (cinquenta) anos, o índice de parada cardíaca tem aumentado, devido principalmente à obesidade e suas comorbidades, baixa qualidade alimentar, pouca atividade física e estresse mental. Reforçam que são fatores de vida mutáveis e podem ser os prováveis causadores deste índice em expansão, sugerindo o uso de meditação como componente de prevenção e eliminação das ocorrências supracitadas5. Mistry & Cols. (2017), reforçam tais eventuais situações, registrando a importância da aplicação da cronoterapia; reforçando a importância da manutenção do ritmo circadiano, independente da faixa etária1.

Em se tratando de consumo calórico e de macronutrientes, muitos autores têm opiniões discordantes, uns atribuem o melhor momento de ingerir carboidratos é no período matutino, outros no vespertino, porém todos mantêm diurnamente a digesta. Este fato é questionável, em razão dos distúrbios alimentares, comuns nos dias atuais, sendo determinantes de resistências insulínicas, tolerâncias glicolíticas, intolerâncias e dificuldades de emagrecimento. Morube *et al.*(2020) expõem que o gene CLOCK de genótipo heterozigoto TT + CT, responde melhor a perda de peso do que o homozigoto CC. Esta exposição foi reforçada por Lipkova *et al*.(2014) incluindo a importância do gene PER3 na regulação do tempo de dormir e acordar, estabelecendo que o sono é importante para a manutenção do peso corporal; e por Al-Sarraf & Cols. (2018) e Shafi *et al*. (2021), onde estabelecem que o gene CRY1 e CRY2 têm papel modular e controlam respostas metabólicas, sendo importantes reparadores dos ciclos dos triglicerpídeos e da glicose 9 , 12..

**5 CONCLUSÃO**

O ritmo circadiano é um importante fator a ser explorado, tanto no aspecto fisiológico, quanto no envolvimento de doenças relacionadas ao sistema cardiovascular, pois beneficia o tratamento e esclarece situações que ora possam estar afetando a realidade do indivíduo. Suas principais interferências, como desequilíbrios hormonais, metabólicos e gênicos podem levar à intranquilidade e instabilidade orgânica, o que é inviável para a eficácia e eficiência da máquina humana. Conhecer o ritmo circadiano propicia a possibilidade de se auto-conhecer e buscar oportunidades para o próprio bem-estar corporal.

**6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1.  Mistry, P.; Duong, A.; Kirshebbaum, L.; Martino, T. Cardioc.Clocks and Preclinical Translation. National Library of Medicine. 2017; 13 (4): 657-672.

.2. Huang, H.; Li, Z.; Rua, Y.; Feng, W.; Chen, J.; Li, X. *et al.* Circadian rhythm disorder: a potential inducer of vascular calcification?. J. Physiol.Biochem. 2020; 76 (4): 513-524.

3. Cavalcanti, R L. Influência de mudanças de fase no ciclo claro-escuro sobre o controle autonômico cardíaco de ratos. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014, 71p.

4. Oyama, Y,. Walter, L.A., Eckle, T. Targeting circadian PER2 as therapy in myocardial ischemia and reperfusion lesion. National Library of Medicine. 2021; 38 (9): 1262-1273.

5. Aggarwal, M; Bozkurt, B; Panjrath, G; Aggarwal, B; Ostfeld, R; Barnard, N *et al.* Lifestyle Modifications for Preventing and Treating Heart Failure. J .Am .Coll .Cardiol.

.2018; 72 (19): 2391-2405.

6. Guyton, A.; Hall, J. Tratado de Fisiologia Médica. 12ª Ed. Rio de Janeiro. Ed. Elsevier. 2011.

7. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. Circulation. 2016;133(4):422-33.

8. Oliveira, G.M.M.; Ribeiro, A.L.P. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. Arq. Bras. Cardiol. 2020; 115 (3): 308-439.

9. Morube,M.; Borregon-Rivilla, E.; Colmenarejo, G.; Aguilar-Aguilar, E.; Martínez, J.; Molina, A. *et al.* Polymorphism of CLOCK Gene rs3749474 as a Modulator of the Circadian Evening Carbohydrate Intake Impact on Nutritional Status in an Adult Sample. Nutrients.  2020; 12 (4): 1142.

10. Karoly, P.J.; Goldnholz, D.M.; Freestone, D.R.; Moss, R.E.; Grayden, D. B.; Theodore, W. H. *et al.* Circadian and circaseptan rhythms in human epilepsy: a retrospective cohort study.National Library of Medicine 2018; 17 (11): 977-985.

11. Segal, J.P.; Tresidder, K.A.; Bhatt, C.; Gilron, I.; Ghasemlou, N. Circadian control of pain and neuroinflammation. J Neurosci Res. 2018; 96 (6): 1002-1020.

12. Lipkova, J.; Splichal, Z.; Bienertova-Vasku, J.; Jurajda, M.; Parenica, J.i; Vasku, A*. et al.* Period3 VNTR polymorphism influences the time-of-day pain onset of acute myocardial infarction with ST elevation. Chronobiology International, 2014; 31(8): 878–890.

13. Knarr, M.; Nagaraj, A.; Kwiatkowski, L.; DiFeo, A. miR-181a modulates circadian rhythm in immortalized boné marrow and adipose derived stromal cells and promotes differentiation through the regulation of PER3. Scientific Reports. 2019; 9: 307.

14.Shafi, A.; McNair, C.; McCann, J.; Alshalalfa, M.; Shostak, A.; Severson, T.; Zhu, Y. *et al.* The circadian cryptochrome, CRY1, is a pro-tumorigenic factor that rhythmically modulates DNA repair. Nat Commun. 2021; 12: 401.

15. Toledo, M.; Batista-Gonzalez, A.; Merheb, E.; Aoun, M.; Tarabra, E.; Feng, D. *et al.* Regulates the Liver Clock and Glucose Metabolism by Degrading CRY1. J. Cmet.20. 2018; 28 (2): 268-281.

16. Al – Sarraf, I.; Kasabri, V.; Akour, A.; Naffa, R.. Melatonin and cryptochrome 2 in metabolic syndrome patients with or without diabetes: a cross-sectional study. Horm Mol Biol Clin Investig. 2018; 35 (2): 2011-2016.

17. [Ahmet, Ö. S.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sehirli+A%C3%96&cauthor_id=33792447);; [Ugochukwu, C.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chukwunyere+U&cauthor_id=33792447); [Umut, A.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Aksoy+U&cauthor_id=33792447); [Serkan, S.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sayiner+S&cauthor_id=33792447); [Nurettin, A.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Abacioglu+N&cauthor_id=33792447)  The Circadian clock gene Bmal1 : Paper in COVID-19 and periodontitis. Cronobiol Int. 2021; 38 (6): 779-784.

18. Mullis, K. História e evolução da técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction ou Reação em Cadeia da Polimerase). Rio de Janeiro. Kasvi, 2015.

19. Oliveira, H.A.; Moreira, A.J.P.; Oliveira, A.M.P. Ritmo Circadiano e doença vascular encefálica. Arq. Neuropsiquiatr. 2004; 62 (2-A): 292-296.