

formam (e controlam) uma escala de tempo chamada Tempo Atômico Internacional (TAI). A coordenação de um tempo internacional, baseado nessa escala, é de responsabilidade do Bureau Internacional de Pesos e Medidas, sediado na França. Há ainda outras escalas de tempo, baseadas no movimento de rotação da Terra, e que são mantidas coordenadas com o TAI por meio de uma outra escala, denominada Tempo Universal Coordenado (UTC).

## O TEMPO DENTRO DA VIDA, ALÉM DA VIDA DENTRO DO TEMPO

Luiz Menna-Barreto e Nelson Marques

**MECÂNICA CLÁSSICA X RELATIVIDADE**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espaço e Tempo absolutos</li> <li>• Simultaneidade e <math>\Delta t</math> são absolutos</li> <li>• Transformações de Galileu deixam as leis invariantes por uma mudança de coordenadas do sistema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há Espaço e Tempo <i>a priori</i></li> <li>• Simultaneidade e <math>\Delta t</math> são relativos</li> <li>• Transformações de Lorentz deixam as leis invariantes por uma mudança de coordenadas do sistema</li> </ul>
--	---

$x = x' + Vt'$   
 $y = y'$   
 $z = z'$   
 $t = t' / (1 - V^2/c^2)$

$x' = \frac{x + Vt}{\sqrt{1 - V^2/c^2}}$   
 $y' = y$   
 $z' = z$   
 $t' = \frac{t + Vx/c^2}{\sqrt{1 - V^2/c^2}}$

$V$ : velocidade (constante) de  $K'$  em relação a  $K$ , paralela aos eixos  $x$  e  $x'$

André Ferrer P. Martins é mestre em Ensino de Física, da FEUSP/IFUSP  
 João Zanetic é professor do IFUSP e doutor em Educação pela FEUSP

### Notas e referências

- 1 Ferris, T. *O despertar da via láctea*. Campus: Rio de Janeiro, 1990, p. 3.
- 2 Newton, I. *Principia: princípios matemáticos de filosofia natural* - Vol. I (Trad. Trieste Ricci et al.), São Paulo: Nova Stella / EDUSP, 1990, pp. 6-7.
- 3 Leibniz, G.W. *Correspondência com Clarke* - coleção "Os pensadores" (Trad. Carlos Lopes de Mattos), São Paulo: Abril Cultural, 2ª edição, 1983, p. 177.
- 4 Mach, E. *Desarrollo histórico-crítico de la mecánica* (Trad. Jose Babini), Buenos Aires: Espasa - Calpe, 1949, p.190 – tradução nossa.
- 5 Einstein, A. *A teoria da relatividade especial e geral* (Trad. Carlos Almeida Pereira), Rio de Janeiro: Contraponto, 1999, pp. 36-7.

### Bibliografia consultada

- Martins, A.F.P. *O ensino do conceito de tempo: contribuições históricas e epistemológicas* (Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, IFUSP/FEUSP, São Paulo, 1998).
- Davies, P. *O enigma do tempo* (Trad. Ivo Korytowski), Rio de Janeiro: Ediouro, 1999.
- Itano, W. M. E Ramsey, N. F. *Scientific American* 269, 46, 1993.
- Na internet: [www.nist.gov](http://www.nist.gov); [www.bipm.org](http://www.bipm.org); [www.inmetro.gov.br](http://www.inmetro.gov.br)

### Outros livros de interesse:

- Coveney, P.E Highfield, R. *A flecha do tempo* (Trad. J. E. Smith Caldas), São Paulo: Siciliano, 1993.
- Hawking, S.W. *Breve história do tempo* (Trad. Ribeiro da Fonseca), Lisboa: Gradiva, 4ª edição, 1996.
- Prigogine, I. E Stengers, I. *Entre o tempo e a eternidade* (Trad. Roberto L. Ferreira), São Paulo: Cia das Letras, 1992.
- Whitrow, G.J. *O tempo na história: concepções do tempo da pré-história aos nossos dias* (Trad. Maria Luiza X. de A. Borges), Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1993.

Costumamos entender os processos vitais como eventos que se desenrolam ao longo de um tempo, geralmente externo aos organismos, algo intangível mas cuja existência se faz evidente nas transformações exibidas pelos seres vivos. Esse tempo exterior pode ser percebido em diversas escalas de grandeza: desde um tempo filogenético, cujas marcas são evidenciadas pela história das espécies e medido em milhares ou mesmo milhões de anos, até um tempo microscópico, da ordem de milésimos de segundo, no qual um átomo penetra em um célula através de um canal iônico. Não será esse tempo exterior o tema desse ensaio, mas sim o que podemos chamar de tempo interior, conceito em construção a partir de meados do século XX, quando se reconhece a existência de estruturas geradoras de tempo no interior dos organismos, os chamados “relógios biológicos”. O conceito de tempo interior ou endógeno está ancorado no corpo de conhecimentos que é identificado hoje como Cronobiologia, o estudo da dimensão temporal da matéria viva (1).

Apresentaremos inicialmente um breve retrospecto histórico da Cronobiologia para, em seguida, abordarmos seus principais marcos conceituais e concluiremos com indicações sobre o que muda no cenário do conhecimento biológico quando assumimos o tempo interior como personagem relevante dos processos vitais.

**HISTÓRIA** As primeiras tentativas de ler os tempos próprios dos organismos vivos datam do início do século XVIII, quando um membro da Academia de Ciências da França, o astrônomo Jean-Jacques Dortous de Mairan (1678-1771) sugeriu e publicou um artigo sobre a possível existência de um mecanismo marcador de tempo em uma planta. Essa sugestão foi a tentativa de explicar porque os movimentos espontâneos de abertura e fechamento das folhas de uma planta persistiam quando ela era isolada do ambiente e mantida por alguns dias dentro de um baú em obscuridade constante. A persistência dessas oscilações, vista até essa época como reações reflexas dos organismos à presença ou ausência de luz solar, vem sendo a partir de então testada em uma infinidade de organismos. Esses experimentos, mais frequentes a partir de meados do século passado, seguem genericamente o mesmo protocolo: promove-se o isolamento temporal dos organismos em estudo eliminando-se os ciclos normalmente presentes em seus ambientes. Essa eliminação consiste, por exemplo, em manter organismos sob claridade constante (alternativamente, escuridão constante), geralmente em laboratórios que permitam o controle adequado do conjunto das condições ambientais, como temperatura, umidade, som, etc. O resultado é claro: praticamente em todos os organismos testados as oscilações persistem durante o isolamento temporal.

A curiosidade despertada por essas demonstrações motivou o surgimento dos primeiros grupos de pesquisa e sociedades dedicadas a esse tema, sobretudo

na Europa, mais tarde nos Estados Unidos e bem mais tarde em outros países (2), que acabaram se expressando através de congressos internacionais e três periódicos especializados atualmente em circulação (3). Nas últimas duas décadas assistimos a uma explosão do conhecimento nessa área, quando, aliados às demonstrações de **doenças temporais**, passaram a ser conhecidos alguns processos nos níveis celular e molecular dos relógios biológicos (4). Contempla-se atualmente a criação de uma Federação Mundial de Sociedades de Cronobiologia, a ser concretizada em 2003 no Japão, que reunirá as diversas sociedades existentes e na qual os pesquisadores brasileiros e de outros países da América Latina terão participação relevante.

**MARCOS CONCEITUAIS** Sabemos hoje que praticamente todas as funções orgânicas apresentam oscilações e que essas oscilações podem ser regulares ou irregulares. As primeiras constituem os chamados **ritmos biológicos** e as outras constituem respostas reflexas a variações não-periódicas do ambiente (tempestades, por exemplo).

Sabemos também que os ritmos biológicos são a expressão observável da atuação de mecanismos endógenos, os chamados **relógios biológicos** cuja existência, inicialmente inferida a partir de observações como aquela do astrônomo francês, é hoje comprovada através da identificação física de seus componentes (5). Esses componentes podem ser desde aglomerados de neurônios no Sistema Nervoso Central de mamíferos até cadeias de reações químicas em unicelulares (6). Há duas correntes de interpretação que alimentam os dois modelos de funcionamento dos relógios biológicos mais frequentemente encontrados na literatura contemporânea: o modelo do único oscilador mestre e o modelo dos múltiplos osciladores. Correndo o risco de contradizer alguns colegas, podemos dizer que o primado do primeiro modelo vem sendo cada vez mais substituído pelo entendimento da natureza complexa (e daí, múltipla) dos sistemas de organização temporal dos seres vivos.

Oscilações regulares são encontradas no funcionamento dos organismos em todos os níveis de análise, desde o plano populacional até o plano das reações químicas que ocorrem no interior das células. Além disso, esses ritmos biológicos estão presentes em praticamente todas as espécies estudadas até agora. A **ubiquidade** do fenômeno da ritmicidade biológica aponta assim para uma provável importância decisiva dessas oscilações como fator de seleção ao longo da evolução das espécies. As espécies desenvolveram-se em ambientes cíclicos, direta ou indiretamente produzidos pela rotação e translação da Terra, portanto, parece bem razoável supor que a adaptação a essa realidade cíclica tenha desempenhado e continue a desempenhar papel relevante na sobrevivência dessas espécies. São recentes as investigações sobre a presença de ritmos biológicos em espécies que vivem em ambientes extremos, como cavernas ou abismos marinhos, nos quais as oscilações encontram-se atenuadas ou mesmo ausentes. Alguns resultados sugerem que mesmo nesses ambientes a ritmicidade é mantida enquanto outros apontam para uma possível perda dessa expressão (7).

Entende-se hoje que os ritmos biológicos, tais como os observamos na natureza, são o resultado da interação entre os relógios biológicos e alguns dos ciclos naturais aos quais estão submetidos. O processo através do qual se processa essa interação é conhecido como **sincronização**, e os ciclos am-

bientais capazes de promovê-la em uma determinada espécie são identificados como **agentes sincronizadores** (alternativamente, “zeitgeber”, termo alemão para “fornecedor de tempo”, temporizador). Diz-se que um agente sincronizador **arrasta** um ritmo biológico, promovendo assim a sua sincronização com o ciclo ambiental. Nesse sentido, a situação normal de um organismo é aquela na qual ele é **arrastado permanentemente**. Esse conceito é demonstrado quando organismos em isolamento temporal exibem ciclos ligeiramente distintos daquele ao qual estão normalmente sincronizados. Por exemplo, homens mantidos em cavernas exibem ritmos com períodos superiores a 24h (8) e que ao serem re-introduzidos em seu ambiente natural voltam a exibir ritmos biológicos cujo período é de exatas 24h, sincronizados ao ambiente, ou seja, eles são **arrastados** pelo ciclo ambiental de 24h, que mantém essa ação a cada dia que passa. Não é outra, aliás, a explicação do porquê de expressarmos frequentemente a tendência a atrasar nossos horários nos finais de semana, quando as imposições de horários de trabalho (sincronizadores sociais) estão ausentes.

Nem todo ciclo ambiental é capaz de sincronizar os ritmos biológicos de um organismo e muitas vezes mais de um ciclo ambiental atua sobre o mesmo indivíduo; a nossa espécie humana, por exemplo, tem seus relógios biológicos sincronizados tanto pelo ciclo dia/noite como por estímulos sociais cíclicos (horários de trabalho, por exemplo) (9).

O estado de saúde de um organismo pode (e deve) ser hoje descrito incluindo-se a manutenção de relações temporais estáveis tanto interna como externamente. Por relações temporais internas entenda-se por exemplo a coincidência no tempo dos valores mínimos da temperatura do nosso sangue arterial (a chamada temperatura central) com uma das fases mais profundas do nosso sono (a fase de sono paradoxal), ou ainda a ocorrência de surto secretório do hormônio do crescimento no terço inicial da noite de sono. A expressão “Organização temporal interna” foi cunhada para sintetizar essas relações internas (10), conceito esse de extrema importância para a compreensão do que ocorre com um sujeito que viaja para o Japão (12h de diferença de fuso horário) e apresenta essa organização comprometida (11) por algum tempo até resincronizar-se. Completando esse quadro conceitual, estamos propondo (12) a adoção da expressão “Organização temporal externa” que resume o conjunto das relações entre os ritmos biológicos de um organismo e seu ambiente.

Há ritmos biológicos obviamente vinculados com os ciclos ambientais pelos quais são **arrastados**, como é o caso dos **ritmos circadianos** (arrastados pelo ciclo dia/noite) e **ritmos circanuais** ou **saonianos** (arrastados pelas estações do ano). Existem entretanto muitos ritmos biológicos cujo período não se aproxima de nenhum ciclo ambiental conhecido: é o caso dos batimentos cardíacos (~1ciclo/segundo), dos movimentos respiratórios (~1ciclo/4 segundos) ou ainda de alguns hormônios cuja produção é chamada de pulsátil (surto de hormônio luteinizante no sangue a cada 2,5h aproximadamente). Apesar do ciclo menstrual feminino ter duração de aproximadamente 28 dias, não há relação de sincronização com o ciclo lunar, que tem os mesmos 28 dias de período (13). Essas duas famílias de ritmos vêm sendo identificadas por nós como **ritmos de economia externa** (aqueles arrastados por ciclos ambientais) e **ritmos de economia interna** (aqueles sem relação demonstrável com os ciclos ambientais).

**NEM TODO  
CICLO  
AMBIENTAL  
É CAPAZ DE  
SINCRONIZAR  
OS RITMOS  
BIOLÓGICOS...**

**IMPLICAÇÕES E APLICAÇÕES** E o que muda com todos esses conceitos novos? Muda a concepção de normalidade na análise do funcionamento dos sistemas biológicos, onde oscilações que vinham sendo interpretadas como “ruídos” no sistema de controle fisiológico (14), passam agora a ser entendidas como expressão da própria normalidade. Muitas vezes a inferência acaba sendo totalmente invertida: um sujeito que acaba de atravessar 12 fusos horários e que se encontra acometido da síndrome conhecida pela expressão inglesa *jet lag* tem seus ritmos biológicos “achatados”, ou seja, as oscilações normalmente presentes tendem a desaparecer enquanto persiste o desconforto. Findo o desconforto, observa-se que os ritmos voltam a expressar-se em sua plenitude. Que fique claro: a ritmicidade é parâmetro da normalidade, sua ausência reflete problemas. Leituras desatualizadas dos conceitos fundamentais, a respeito da estabilidade do meio interno propostos originalmente por Claude Bernard em meados do século XIX e revisados por Walter Cannon no início do século XX, estão na raiz de certas resistências ao novo cenário conceitual representado pela Cronobiologia.

A releitura da normalidade que se impõe, hoje, implica considerar a dimensão temporal nos protocolos de experimentação e observação do comportamento dos organismos em todas as suas expressões, desde a celular até a populacional. Dito de modo mais simples, trata-se de planejar pesquisas (e interpretar resultados) levando em consideração a hora do dia e a estação do ano, sabendo que os resultados podem ser muito distintos em função da presença generalizada dos ritmos biológicos.

A releitura da normalidade implica também uma reconsideração dos processos das doenças, seja em sua gênese e diagnóstico, seja no planejamento da intervenção terapêutica ou cirúrgica. Identificamos hoje o que se poderia chamar de **cronopatologias**, doenças provavelmente derivadas de desacertos temporais – a depressão humana tem sido relacionada por diversos autores a disfunções nos relógios biológicos (15), para citar um quadro bastante discutido atualmente. A maior vulnerabilidade a doenças em indivíduos que são submetidos a esquemas de trabalho em horários irregulares – turnos alternantes, turnos noturnos, especialmente estes últimos (16) –, parece-nos um bom exemplo da importância dessa nova forma de entender os processos patológicos. Da mesma forma, a abordagem terapêutica vem sendo enriquecida recentemente com as contribuições da **cronofarmacologia**. A ação de drogas é diferenciada no tempo e está sendo avaliada atualmente a possibilidade de diminuir efeitos colaterais, preservando o efeito desejado, ao serem escolhidos horários de administração de acordo com protocolos cronobiológicos (17). Exposição de indivíduos à luz intensa e administração do hormônio melatonina são estratégias terapêuticas cujo uso eventualmente pode vir a complementar ou mesmo substituir o uso de drogas (18).

**CONCLUSÃO** A dimensão temporal dos seres vivos, tanto por suas implicações teóricas como pelas possibilidades de aplicação, assume importância fundamental no campo da biologia contemporânea. Talvez possamos dizer que estamos testemunhando, nessa virada de século, a evolução de uma visão estática dos organismos para uma visão mais dinâmica do funcionamento dos seres vivos.

*Luiz Menna-Barreto é professor doutor do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.*

*Nelson Marques é professor doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP e professor visitante da UFRN.*

*Ambos são co-fundadores e coordenadores do GMDRB, Grupo Multidisciplinar de Desenvolvimento e Ritmos Biológicos (ICB/USP)*

## Notas e referências

- Halberg, F. *Chronobiology, Annu. Rev. Physiol.*, 31: 675-725, 1969; Marques, N. e Menna-Barreto, L. (orgs.) *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp-Editora Fiocruz, 1997, 321 p.
- No Brasil o grupo pioneiro no estudo da Cronobiologia foi criado em 1981 na USP (ver diretório de grupos de pesquisa).
- Rotenberg, L., Marques, N. e Menna-Barreto, L. “Desenvolvimento da Cronobiologia”. In: Marques, N. e Menna-Barreto, L. (orgs.) *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: EDUSP-Editora Fiocruz, pp. 23-44, 1997.
- Garfield, E. *Chronobiology: na internal clock for all seasons. Part I. The development of the sciences of biological rhythms; Part II: Current research on Seasonal-Affective Disorder and phototherapy. Current Contents*, 31(1): 3-8, 1988 e 31(2): 3-9, 1988; veja a seguir a notícia publicada pela revista *Science* comentando a escolha das descobertas mais relevantes do ano de 1998. A dissecação molecular dos relógios biológicos ocupou o segundo lugar na lista das “10 mais”. *Science* December 18; 282, 1998, pp. 2157-61. (in News)
- FIRST RUNNER-UP:**  
**A Remarkable Year for Clocks**  
Nineteenth-century philosophers proposed that God was a clock-maker who created the world and then let it run. Modern biologists might in part agree, for it's clear that evolution has carefully crafted clocks that allow almost all organisms to follow the rhythm of the sun. In 1998, a volley of rapid-fire discoveries revealed the stunning universality of the clock workings: Across the tree of life, from bacteria to humans, clocks use oscillating levels of proteins in feedback loops to keep time. Perhaps more amazing, fruit flies and mice—separated by nearly 700 million years of evolution—share the very same timekeeping proteins. Now that they better understand the cellular clock, scientists can begin to manipulate it, with applications from curing jet lag to brightening winter depression.
- Marques, M.D. “Mecanismos de Temporização em Unicelulares, Plantas e Invertebrados”. In: Marques, N. e Menna-Barreto, L. (orgs.) *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp-Editora Fiocruz, 1997, pp. 111-135. Golombek, D., Cardinali, D. e Aguilar-Roblero, R. “Mecanismos de Temporização em Vertebrados”. In: Marques, N. e Menna-Barreto, L. (orgs.) *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp-Editora Fiocruz, 1997, pp. 137-61.
- Marques, N., Stringher, C.G., Asano, C.A. e Colepicolo, P. “Aspectos celulares e moleculares dos ritmos biológicos”. In: Marques, N. e Menna-Barreto, L. (orgs.) *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp-Editora Fiocruz, 1997, pp. 163-82.
- Trajano, E. e Menna-Barreto, L. Locomotor activity patterns of Brazilian cave catfishes under Constant darkness (*Siluriformes, Pimelodidae*). *Biol. Rhythm Res.*, 26, 1995, pp. 341-353
- Aschoff, J. Circadian rhythms in man. *Science*, 148, 1965, pp. 1427-32.
- Aschoff, J. Features of circadian rhythm relevant for the design of shift schedules. *Ergonomics*, 21, 1978, pp. 739-54.
- Moore-Ede, M. C., Schmelzer, W.S., Kass, D. S. e Herd, J. A. Internal organization of the multicellular animals. *Physiological and Biochemical Aspects of Circadian Rhythms. Fed. Proc.* 35., 1976, pp. 2333-38.
- Síndrome mais conhecida pela expressão inglesa *jet lag*, traduzível por “síndrome da adaptação à mudança brusca de fusos horários”.
- Menna-Barreto, L. e Diez-Noguera, A. Artigo em preparação no qual os autores propõem o conceito de “Organização Temporal Externa” para identificar conjunto de relações que os organismos vivos estabelecem com marcações temporais de seus ambientes. Essa organização que estamos propondo pode ser utilizada para caracterizar temporalmente uma espécie e mesmo um indivíduo.
- Araújo, J. F. e Marques, N. “Intermodulação de frequências dos ritmos biológicos”. In: Marques, N. e Menna-Barreto, L. (orgs.) *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp-Editora Fiocruz, 1997, pp. 85-96.
- Ver, por exemplo, Mountcastle, V.B. *Fisiologia Médica*, tradução da 13a. edição (1974), Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1978.
- Wehr, T.A. “Chronobiology of affective illness”. In: Hekken, W.Th. J. M., Kerkhof, G. A. e Rietveld, W. J. (orgs.), *Trends in Chronobiology*. Oxford: Pergamon Press. *Adv. Biosciences*, 1988, 73: 367-379.
- Moore-Ede, M. C. *The twenty-four hour society*. Reading: Addison-Wesley Publ. Co., 1993.
- O periódico *Chronobiology International* dedicou recentemente um número especial totalmente dedicado à cronoterapêutica do câncer: *Chronobiology International*, 2002, 19(1): 1-323.
- Moreno, C., Fischer, F. M. e Menna-Barreto, L. “Aplicações da Cronobiologia”. In: Marques, N. e Menna-Barreto, L. (orgs.) *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp-Editora Fiocruz, 1997, pp. 239-254.