



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – ICBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RENATA COSTA SANTOS

**EVIDÊNCIAS DO PAPEL MEDIADOR DA TEMPERATURA AMBIENTAL NA
ASSOCIAÇÃO ENTRE FOTOPERÍODO AO NASCIMENTO E CRONOTIPO**

MACEIÓ

2019

RENATA COSTA SANTOS

**EVIDÊNCIAS DO PAPEL MEDIADOR DA TEMPERATURA AMBIENTAL NA
ASSOCIAÇÃO ENTRE FOTOPERÍODO AO NASCIMENTO E CRONOTIPO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas para obtenção do título de mestre em ciências da saúde.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Gomes de Andrade.

MACEIÓ

2019

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- S237e Santos, Renata Costa.
Evidências do efeito mediador da temperatura ambiental na associação entre fotoperíodo ao nascimento e cronotipo / Renata Costa Santos. – 2019.
35 f. : il.
- Orientador: Tiago Gomes de Andrade.
Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2019.
- Bibliografia: f. 32-35.
1. Estação de nascimento. 2. Cronotipo. 3. Fotoperíodo. 4. Temperatura ambiente. 5. Ritmo circadiano. 6. Sono. I. Título.

CDU: 57.04



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ICBS - UFAL – Campus A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária – Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com
Fone: 82 3214 1850

Folha de Aprovação

Renata Costa Santos


Evidências do efeito mediador da temperatura ambiental na associação entre fotoperíodo ao nascimento e cronotipo

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 28 de Agosto de 2019.


Banca Examinadora



Prof. Dr. Tiago Gomes de Andrade (Orientador)



Prof. Dr. Daniel Gomes Coimbra – (UFAL)



Prof. Dr. André Fernando de Oliveira Fermoseli - (UNIT)

Dedico este trabalho a Deus, que é essencial em minha vida, a minha família por tanto Amor e Compreensão, ao meu esposo, Tiago, pela gentileza, carinho e conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à Deus pela conclusão de mais um ciclo em minha vida.

Aos meus pais, Valdemar e Margarida, pelo incentivo, compreensão e pelas renúncias para que eu pudesse estudar e conseguir meus objetivos.

Aos meus irmãos pela amizade e apoio.

Ao meu esposo, Tiago, pelo companheirismo, amor e carinho.

Ao meu orientador, professor Dr. Tiago Gomes de Andrade pelos direcionamentos, paciência e parceria.

Aos colegas do Centro de Medicina Circadiana, especialmente Aline e Maria pelo compartilhamento dos dados e ao, Daniel, pelo apoio e ajuda neste trabalho.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde pelo incentivo e preocupação.

A CAPES pelo apoio financeiro.

A todos que indiretamente estiveram envolvidos.

À vocês, minha gratidão.

RESUMO

Os ritmos circadianos são ciclos de aproximadamente 24 horas, regulados por um oscilador central e controlados por sincronizadores externos, influenciado principalmente pela luz. A associação entre fotoperíodo ao nascimento (PAB - *Photoperiod at Birth*) e ritmos circadianos tem sido relatada na literatura, sendo o cronotipo vespertino mais comum no grupo de pessoas nascidas em meses com maiores fotoperíodos. Além disso, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs4753426 no promotor do gene MTNR1B e o polimorfismo de repetição em tandem de número variável (VNTR) no gene *Per3* foram associados ao cronotipo e poderiam modular essas associações. O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre fotoperíodo ao nascimento e cronotipos e investigar o possível efeito mediador de variáveis meteorológicas e de polimorfismos genéticos. Foram aplicados o Questionário de Matutuidade e Vespertinidade (MEQ) e o Questionário de Cronotipo de Monique (MCTQ) para a determinação do cronotipo e padrão de sono, em uma amostra de 810 adultos jovens da população de Alagoas. A genotipagem dos sujeitos foi realizada através das técnicas de PCR para o polimorfismo VNTR do gene *Per3* SNP rs4753426 no promotor do gene MTNR1B. A análise estatística foi realizada em ambiente de programação R. De forma consistente com a literatura, nós encontramos uma associação entre PAB longo e vespertinidade. Houve efeito mediador negativo da temperatura ambiental na relação entre PAB e cronotipo. Não houve efeito mediador dos polimorfismos nessa associação. Esses achados demonstram que o PAB pode exercer um papel importante no desenvolvimento do cronotipo nos estágios iniciais do desenvolvimento. Considerando a associação consistentemente relatada entre vespertinidade e disfunções metabólicas e comportamentais, esse dado pode ajudar no estabelecimento de medidas preventivas em ambientes hospitalares ou domésticos durante a gestação ou para neonatos.

Palavras-Chave: Estação de nascimento, Fotoperíodo, Temperatura, Ritmo circadiano, Cronotipo, Sono.

ABSTRACT

Circadian rhythms are cycles of approximately 24 hours, regulated by a central oscillator and controlled by external synchronizers, mainly influenced by light. The association between photoperiod at birth (PAB) and circadian rhythms has been reported in the literature, being the most common eveningness chronotype in the group of people born in months with longer photoperiods. In addition, the single nucleotide polymorphism (SNP) rs4753426 in the promoter of the MTNR1B gene and the variable number tandem repeat polymorphism (VNTR) in the Per3 gene were associated with the chronotype and could modulate these associations. The objective of this study was to evaluate the association between photoperiod at birth and chronotypes and to investigate the possible mediating effect of meteorological variables and genetic polymorphisms. The Morning and Evening Questionnaire (MEQ) and the Monique Chronotype Questionnaire (MCTQ) were applied to determine the chronotype and sleep pattern in a sample of 810 young adults from the population of Alagoas. Subject genotyping was performed by PCR techniques for the Per3 SNP rs4753426 VNTR polymorphism in the MTNR1 gene promoter. Statistical analysis was performed in R programming environment. Consistent with the literature, we found an association between long PAB and eveningness. There was a negative mediating effect of ambient temperature on the relationship between PAB and chronotype. There was no mediating effect of polymorphisms in this association. These findings demonstrate that PAB can play an important role in chronotype development in the early stages of development. Considering the consistently reported association between eveningness and metabolic and behavioral dysfunctions, this data may help in the establishment of preventive measures in hospital or domestic environments during pregnancy or for neonates.

Keywords: Season of birth, Photoperiod, Temperature, Circadian Rhythm, Chronotype, Sleep.

Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	8
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1	RITMOS BIOLÓGICOS.....	9
2.2	RITMOS CIRCADIANOS EM MAMÍFEROS.....	10
2.3	FOTOPERÍODO E TEMPERATURA.....	12
2.4	CRONOTIPO.....	13
3.	JUSTIFICATIVA.....	16
4.	OBJETIVOS.....	17
4.1	OBJETIVO GERAL.....	17
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
5.	ARTIGO.....	18
	Evidence for a mediating role of environmental temperature on the association between Photoperiod at Birth and Chronotype.....	18
6.	CONCLUSÕES.....	31
7.	REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

As estações são períodos em que a Terra apresenta condições climáticas sazonais diferentes ao longo do ano, resultando nas quatro estações (primavera, verão, outono e inverno). Cada estação do ano possui características próprias que se repetem anualmente. Ao longo de cada estação, alguns fatores como padrão de iluminação e temperatura se modificam e interferem na saúde humana.

A estação em que o indivíduo nasce tem sido alvo de vários estudos e foi associada, além de distúrbios neurológicos, ao Cronotipo (preferência em realizar atividades diárias em um período do dia). Entretanto, os dados da literatura são controversos e os mecanismos responsáveis por essa associação não são conhecidos.

De acordo com o cronotipo, os indivíduos podem ser classificados em Matutinos (acordam cedo e dormem cedo, preferem realizar as atividades pela manhã), Vespertinos (acordam tarde e dormem mais tarde, preferem realizar as atividades pela tarde) e intermediários (não tem preferência). O cronotipo está associado a várias condições fisiológicas e psicológicas e sofre interferência das diferentes condições presentes nas estações do ano, por exemplo, duração da luz do dia (fotoperíodo) e flutuações de temperatura ambiental.

Além disso, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs4753426 no promotor do gene do receptor de Melatonina (MTNR1B) e o polimorfismo de repetição em tandem - VNTR (4 e 5 repetições) no gene *Per3* foram associados ao cronotipo e poderiam modular essas associações.

Para ajudar a compreender a interação entre estação de nascimento e cronotipo, o objetivo deste trabalho foi realizar um estudo de associação entre fotoperíodo ao nascimento e cronotipo, avaliando o efeito mediador de variáveis meteorológicas e polimorfismos. O estudo foi realizado em uma amostra da população residente em Alagoas, localizada na região Nordeste do Brasil (latitude 9° S).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Ritmos Biológicos

A Cronobiologia (do grego *crono*= *khronos* - tempo; *biologia*= *biós* - vida; *logia*= *logos* - estudo) é definida como a ciência responsável por estudar os ritmos biológicos que ocorrem em todos os níveis de organização.

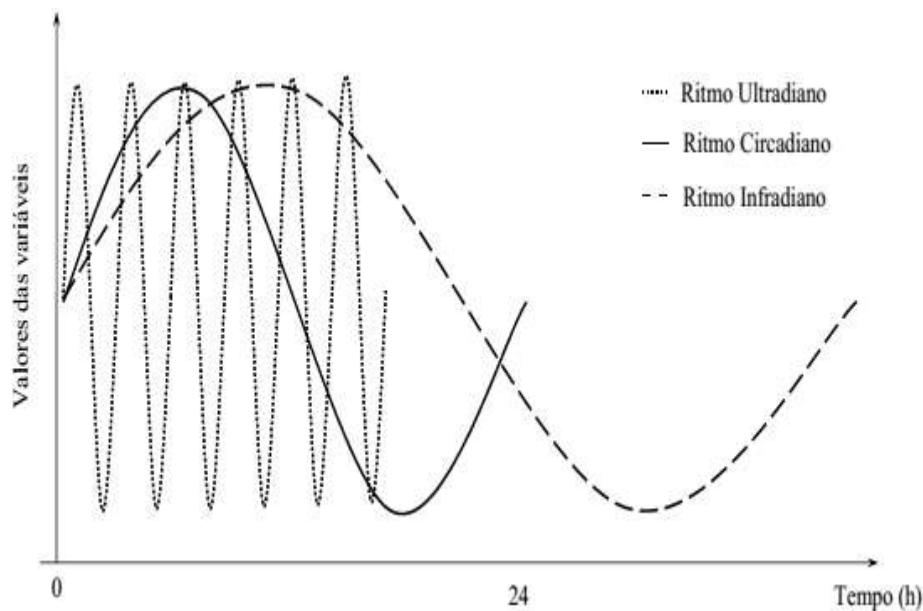
O primeiro estudo envolvendo ritmo biológico foi descrito em 325 antes de Cristo, por Andróstenes de Thasos que demonstrou movimento periódico diário da planta Tamarindo, sendo, provavelmente, o primeiro relato científico de ciclo de atividade/repouso (RIETVELD 1996). Em 1729, o físico francês Jean Jacques d'ortous de Mairan utilizando uma planta, Mimosa, observou que a planta abria suas folhas durante o dia e as fechava durante a noite, de acordo com a luminosidade a que estava exposta. Ao colocar a planta na escuridão total, notou que as folhas da planta continuaram a abrir e fechar mesmo na ausência de estímulos ambientais (MOORE-EDE 1986). Em animais (abelhas, crustáceos, coelhos e roedores), os estudos de ritmos biológicos foram realizados por volta do século XIX (BÜNNING 1969).

Já em humanos, Nathaniel Kleitman e seu aluno Bruce Rechardson realizaram o primeiro estudo com ritmos biológicos nos Estados Unidos em 1938, eles passaram 33 dias em uma caverna natural, isolados e sem pistas ambientais, revelando a capacidade de um controle interno. Em outro estudo, indivíduos em cavernas artificiais foram submetidos ao escuro constante, demonstrou que os ritmos biológicos, como ciclo de vigília e sono, influenciados por pistas ambientais com duração de aproximadamente 24 horas, apresentaram uma duração diferente desse período, destacando a existência de um período endógeno (τ) (ASCHOFF 1979, ASCHOFF 1992; WEVER 1979).

Sendo assim, o ritmo biológico pode ser definido como “uma sequência de eventos que ocorrem na mesma ordem e na mesma frequência” (Minors and Waterhouse 1981). Para definir um ritmo, é importante considerar parâmetros como, período (T), nadir (n), acrofase (ϕ), mesor (M), amplitude (A) e fase (ϕ) (ANDREOLI 2013; MARQUES; MENNA-BARRETO 2003; NOGUEIRA 2007).

Além disso, os ritmos biológicos, de acordo com o período endógeno de oscilação, podem ser classificados em ultradianos; em infradianos e em circadianos (Figura 1) (BELÍSIO et al. 2012). Os ritmos ultradianos são aqueles com período menor que 20 horas e apresentam mais de um ciclo a cada 24 horas - ritmos cardíacos e respiratórios; os ritmos infradianos consistem em períodos maiores que 28 horas ou menos de um ciclo a cada 24 horas - mês lunar, ciclos menstruais; já os ritmos circadianos (do latim *circa*= cerca de + *diem*= dia), cujos períodos completam-se aproximadamente a cada 24 horas (BELÍSIO et al. 2012).

Figura 1: Classificação dos ritmos biológicos.



Fonte: BELÍSIO et al., 2012

2.2 Ritmos Circadianos em Mamíferos

Os ritmos circadianos são os ritmos mais descritos na literatura e estão relacionados com fatores fisiológicos e comportamentais, apresentando ritmicidade circadiana. Como descrito anteriormente, plantas, animais e homens confinados e submetidos a condições controladas de luz, notou-se que o ritmo circadiano persistiu em ausência da pista ambiental, mostrando que há um controle endógeno que mantém este ritmo. No entanto, quando expostos a pistas ambientais ocorre à sincronização.

Em mamíferos, os ritmos circadianos são gerados e regulados por um sistema neural específico- Sistema de Temporização Interno (MOORE 1997; DIBNER, SCHIBLER and ALBRECHT 2010), e estão sob controle de um marcapasso situado no núcleo supraquiasmático (NSQ), além disso, são sincronizados por fatores ambientais, como ciclo claro/escuro, atividade/repouso, temperatura, entre outros, sendo denominado de Zeitgebers - doador de tempo. A secreção de hormônios, o ciclo de vigília e sono, a regulação da temperatura corporal, a pressão sanguínea, os ciclos de disponibilidade de alimentos, de atividade social e a produção de urina são alguns exemplos desse ritmo (MARQUES; MENNA-BARRETO 2003; ASCHOFF 1960).

O NSQ é composto por dois núcleos simétricos ovais, localizados no hipotálamo, situados na parte inferior do hipotálamo, ao lado das paredes inferiores do terceiro ventrículo e dorsalmente ao quiasma óptico. Estão interconectados por meio de circuitos locais, apresenta duas subdivisões, uma dorsomedial (*Shell*) que recebe informações direto da retina e outra ventro-lateral (*core*) recebe sinais provindos da região *core* pelos neurotransmissores, incluindo polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), polipeptídeo liberador vasoativo (GRP), substância P (SP) e ácido gamaamino-butírico (GABA) (MOORE, 2013; ANTLE and SILVER 2005; DUFFY and CZEISLER 2009).

Os NSQ são considerados como principal marcapasso circadiano do Sistema Nervoso Central. Esta estrutura é composta pelo *input*, que através do trato retino hipotalâmico- TRH os sinais ambientais, principalmente a luz, chegam ao NSQ, os quais sincronizam a atividade circadiana ao ciclo diário claro-escuro e pelo *output*, caracterizada pela expressão dos processos fisiológicos e comportamentais gerados pela informação recebida (BUIJS et al. 1999; BUIJS et al. 2016; MOORE 2013; REPERT and WEAVER 2002; HARB, HIDALGO and MARTAU 2015). Além da coordenação do oscilador central, os NSQs atuam em osciladores periféricos presentes em diferentes órgãos.

Os NSQs também são relevantes para o controle de variações sazonais. Por meio da percepção do fotoperíodo, os NSQ transmitem essas informações às vias e estruturas conectadas e promove adaptação às mudanças das estações. Alguns animais conseguem antecipar e se preparar para mudanças, por exemplo, na disponibilidade de alimentos e temperatura ambiental, pois estão sincronizados com ciclos diários e anuais (COOMANS, RAMKISOENSING and MEIJER 2015).

Em humanos, os níveis de neurotransmissores sofrem flutuações sazonais. Os níveis de serotonina (5-HT) no hipotálamo (CARLSSON, SVENNERHOLM and WINBLAD 1980) e no líquido cefalorraquidiano (BREWERTON et al. 1988), o L-triptofano (precursor do serotonina) no sangue (MAES et al. 1995), a disponibilidade de sítios de ligação de transportadores de serotonina no hipotálamo (NEUMEISTER et al. 2000) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (MOLENDIJK et al. 2012) apresentam um ritmo sazonal. Por estar fortemente envolvido na regulação dos ritmos circadianos pelos NSQs, a redução dos locais de concentração e de ligação ao transportador de 5-HT durante o inverno, parece ter relação com aumento da prevalência de depressão durante este período (COOMANS, RAMKISOENSING and MEIJER 2015)

Em sujeitos jovens (6 a 47 anos de idade), o número de neurônios contendo vasopressina e contendo polipeptídeo intestinal vasoativo foi significativamente maior no início do outono comparado a primavera-verão (HOFMAN AND SWAAB 1992; HOFMAN AND SWAAB 1993; HOFMAN, PURBA and SWAAB 1993), no entanto, essa flutuação anual dos neurônios contendo vasopressina diminui em idosos (50-95 anos de idade) (COOMANS, RAMKISOENSING and MEIJER 2015), podendo estar relacionado ao tempo de exposição a mudanças sazonais. O volume do núcleo paraventricular também é alterado por flutuações sazonais, com pico mais alto na primavera (HOFMAN and SWAAB 1992). A conexão NSQ- núcleo paraventricular é essencial para retransmitir informações fotoperiódicas para outros locais do corpo, porém, as regiões do cérebro que não estão envolvidos no sistema de temporização não sofrem flutuação, sugerindo que essas mudanças na morfologia são limitadas a regiões relacionadas ao fotoperíodo (COOMANS, RAMKISOENSING and MEIJER 2015).

2.3. Fotoperíodo e Temperatura

A luz é o principal fator ambiental que sincroniza o relógio biológico com o ambiente, sendo a duração e a intensidade da luz, aspectos importantes a serem considerados nessa sincronização. Além disso, a mudança de fotoperíodo (duração da luz do dia) pode provocar uma disrupção no ritmo e afetar a saúde, gerando conseqüências como, por exemplos distúrbios metabólicos e comportamentais (KARATSOREOS 2014).

O NSQ está sincronizado a ciclos ambientais de luz por meio de sinais transmitidos via trato retino-hipotalâmico, sendo a primeira estrutura cerebral a receber informação de

luminosidade. Os NSQs se adaptam às condições diferentes de luz por meio da coordenação de neurônios, isto provoca mudanças na plasticidade do cérebro nos níveis celular e de rede.

As mudanças sazonais afetam a duração e intensidade da luz. Mais especificamente, o fotoperíodo, que está relacionado a eventos anuais ou sazonais com curta duração da luz do dia (fotoperíodo curto) ou longa duração da luz do dia (fotoperíodo longo).

A temperatura também pode afetar os ritmos circadianos em mamíferos, no entanto, diferente da luz, o efeito é reduzido (RENSING and RUOFF 2002). Em estudos com *Drosophila* e *Neurospora*, a elevação da temperatura teve efeito nos mecanismos do relógio molecular, provocando indução da proteína de frequência (FRQ) e degradação do período (PER) e TIMELESS (TIM) proteína, respectivamente (HERZOG and HUCKFELDT 2003).

O efeito da temperatura no arrastamento de ritmos de atividade a ciclos de temperatura ambiente foi relatada em ratos e demonstrou que o período do ritmo circadiano no NSQ é compensado pela temperatura. No entanto, mesmo com essa compensação, houve mudanças de fase de até 4 horas quando a temperatura foi aumentada em 3 ° C em um intervalo de 2 horas, ou seja, pulsos de temperatura podem mudar de fase dos ritmos. Além disso, as transições do estado de sono e o torpor estão associados a mudanças na temperatura do cérebro (RUBY, BURNS and HELLER 1999; BROWN et al. 2002).

No entanto, os estudos com temperatura ambiental e saúde humana ainda são escassos, principalmente o efeito da temperatura ambiente ao nascimento e ritmo circadiano. O fotoperíodo e a temperatura ambiente ao nascimento podem alterar os ritmos circadianos endógenos e interferir no cronotipo, particularmente em estágios iniciais do desenvolvimento.

2.3 Cronotipo

A ritmicidade circadiana pode ser expressa através do cronotipo, que varia de indivíduo para indivíduo, por exemplo, as pessoas que acordam muito cedo e dormem cedo e que estão mais dispostas durante o período da manhã são classificadas como matutinas, as pessoas que dormem mais tarde, estando mais dispostas final da tarde/início da noite, são classificadas como vespertinas. Por sua vez, há também pessoas que às vezes apresentam predominância matutina e às vezes vespertina, que conseguem se ajustar com facilidade aos

horários sociais, estas portanto, são classificadas como intermediárias (VINK et al. 2001; URBÁN, MAGYARÓDI and RIGÓ 2011).

Para classificar os sujeitos nas classes de matutividade, vespertividade e intermediários tem sido aplicado diferentes questionários, dentre eles, os mais descritos na literatura são o Questionário de Matutividade e Vespertividade (MEQ), de Horne e Ostberg (HORNE OSTBERG, 1976) e o Questionário de Cronotipo de Munique (MCTQ), de Roenneberg (ROENNEBERG, WIRZ-JUSTICE and MERROW 2003).

O MEQ está relacionado a preferências diárias compostas por questões direcionadas às preferências em relação aos horários de dormir e acordar e ao estado de alerta dos indivíduos, além disso, especificamente a questão 19 do questionário fornece dados sobre como o entrevistado se considera: definitivamente um tipo matutino; mais matutino que vespertino; mais vespertino que matutino ou definitivamente um tipo vespertino. O escore do MEQ varia de 16 a 86. Já o MCTQ é uma medida subjetiva e baseia-se na fase média do sono nos dias livres, corrigido para o débito de sono nos dias de trabalho.

O cronotipo é influenciado por fatores como idade e sexo, latitude/longitude geográficas, fotoperíodo de nascimento e polimorfismos genéticos (ADAN et al. 2012). A tipologia circadiana dos indivíduos muda ao longo de sua vida: as crianças são geralmente matutinas, na adolescência tornam-se vespertinas e por volta dos 20 anos há um retorno para a matutividade; as mulheres são mais matutinas que os homens e no final dos 50 anos de idade, mulheres e homens apresentam cronotipos semelhantes, tendendo a ser mais matutinos (ROENNEBERG et al. 2004).

A latitude/longitude que o indivíduo está sujeito também interfere no cronotipo, indivíduos matutinos estão presentes mais ao leste e norte do hemisfério e em áreas rurais, já os vespertinos estão presentes mais ao oeste e sul e em áreas urbanas (BORISENKOV 2010; RANDLER 2007). Dependendo dessa condição, a exposição à luz também sofre interferência e está envolvida com o cronotipo, com relação ao fotoperíodo ao nascimento, indivíduos nascidos durante o fotoperíodo curto parecem ser mais matutinos em relação aos nascidos durante o fotoperíodo longo que são mais vespertinos (NATALE and DI MILIA 2011).

Além disso, os cronotipos sofrem influência genética (ASHBROOK, 2019). Vários polimorfismos foram associados ao cronotipo, dentre eles, um polimorfismo de repetição em

tandem - VNTR (4 e 5 repetições) no gene *Per3* e um polimorfismo no receptor de melatonina (PEREIRA et al. 2005; SILVA et al. 2019).

A investigação de cronotipos apresenta uma relevância clínica, tendo em vista que a vespertinidade tem sido associada com vários distúrbios, dentre eles destaca-se a depressão (MERIKANTO et al. 2013; MERIKANTO et al. 2015; ANTYPANIDIS et al. 2016), déficit de atenção (CACI, BOUCHEZ and BAYLÉ 2009), ansiedade (AZAD-MARZABADI and AMIRI 2017), dependência de álcool (HASLER et al. 2013) e comportamentos anti-sociais (SCHLARB et al. 2014).

3 JUSTIFICATIVA

Os estudos de associação entre cronotipo e fotoperíodo são controversos. Alguns estudos evidenciaram associações entre o cronotipo e fotoperíodo (NATALE AND DI MILIA 2011; MONGRAIN, PAQUET and DUMONT 2006). Em contrapartida, um estudo com estudantes universitários, o fotoperíodo não influenciava o cronotipo dessa população (TAKAO, KURACHI and KATO 2009), com isto, essa associação ainda não está clara. Além disto, os mecanismos responsáveis por essa associação não são conhecidos.

A exposição á fatores moduladores do ritmo circadiano ao nascer ou nos estágios iniciais do desenvolvimento humano durante a gestação poderiam modular o desenvolvimento do cronotipo e, conseqüentemente, a influência em outros traços fisiológicos e comportamentais observados na literatura.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

- Investigar a associação entre fotoperíodo ao nascimento e cronotipo em uma amostra de adultos jovens residentes em Alagoas, Brasil.

4.2 Objetivos Específicos

- Determinar o fotoperíodo ao nascimento e variáveis meteorológicas através da data e do local de nascimento de indivíduos que compõe o banco de dados de cronotipos de Alagoas;
- Avaliar a associação entre fotoperíodo ao nascimento e os valores de MEQ, MSFsc e duração de sono;
- Avaliar o efeito mediador de variáveis meteorológicas (temperatura e insolação solar) e o polimorfismo do receptor de Melatonina (rs4753426) e o polimorfismo VNTR de *Per3*.

5 ARTIGO

Evidence for a mediating role of the environmental temperature on the association between Photoperiod at Birth and Chronotype

Abstract

Season of birth (SOB) has been the subject of several investigations, in which the photoperiod may influence chronotypes: eveningness was associated with being born during seasons with longer photoperiods. However, the mechanism for this environmental interference on chronotype development is not known. In this study, we evaluated the association between photoperiod with chronotype and sleep parameters in a sample from young adults living at the same latitude (9°S) in Brazil. Also, we investigated the possible mediating effect of environmental meteorological factors and polymorphisms in the melatonin receptor MTNR1B and PER3. Daily meteorological data were assessed using Solar Computer and Nasa Power databases. Circadian preference and sleep data were assessed using MEQ and MCTQ (using the mid-point sleep on free days corrected for sleep debt during the workdays- MSFsc), respectively. Genotypes were determined by conventional PCR for PER3 and TaqMan probes for MTNR1B. MMA, psych and process packages for R were used to estimate mediation effects. Initially, subjects were categorized into short or long photoperiod groups according to the distribution of photoperiod at birth (25th, n=203, and 75th, n=203, quartiles). Consistently with previous reports, we confirmed that subjects born at longer photoperiods present lower scores on MEQ and a phase delay in MSFsc, with a size effect of up to one hour considering the 5th most extreme quartiles (n=41 per group), indicating a tendency towards eveningness. Moreover, we identified a mediating effect of environmental temperature on the association between photoperiod and MSFsc, but no with polymorphism. These findings suggest a possible role for photoperiod and environmental temperature on the modulation of chronotype development.

Introduction

Season of birth (SOB) has been associated with physiological and clinical variations in human populations, including weight (DAY et al. 2015), Vitamin D levels (TORNHAMMAR et al. 2014), hormonal changes in the menstrual cycle (KLIŠ et al. 2016), type 1 and 2 diabetes (KAHN et al. 2009; VAISERMAN et al. 2009), neuropsychiatric disorders (BROWN 2011; CHENG et al. 2014) and cancers (CRUMP et al. 2014; BASTA et al. 2010). The mechanisms for these associations are not known but may be related to the modulation of circadian rhythms by seasonal environmental factors (DIDIKOGLU et al. 2019; LEWIS and ERREN 2017). Seasonal variation in daylength (photoperiod) can influence the activity of the suprachiasmatic nucleus and melatonin synthesis, which potentially affects the organism systemically (PORCU et al. 2018). Moreover, other

meteorological factors such as solar insolation (BAUER et al. 2019) and temperature variation (WRIGHT 2009) could contribute to the seasonal variations observed in humans.

The first hypothesis of the photoperiod at birth as an imprinting phenomenon (during a sensitive phase) with a possible effect on developing the nervous system was described in one study with university students (NATALE and ADAN 1999). Another study showed that chronotype are affected by changes in daylight hours, especially in seasons with decreased daylight hours (FRIBORG et al. 2014).

Circadian variation is linked to human health, and the evening type was associated with various disease conditions, including affective disorders, cardiovascular disease and metabolic health (AU and REECE 2017; KNUTSON and von SCHANTZ 2018; MERIKANTO et al. 2013).

In fact, evening chronotypes were associated with being born in the seasons with longer photoperiods in Italy, Spain, Australia and Canada (SHAWA, RAE, and RODEN 2018). However, PAB was not associated with chronotype on German Adolescents (VOLLMER, RANDLER and DI MILIA 2012) or sleep duration under different photoperiod at birth (NATALE and ADAN 1999) and demonstrated an inverse pattern in older adults in a recent publication in the UK (DIDIKOGLU et al. 2019), which makes this topic controversial.

To confirm and understand this SOB effect is important for the implementation of preventive strategies that could mitigate possible deleterious influences of environmental factors on human development.

In this study, we investigated the association between photoperiod at birth with circadian preference scores, mid-sleep phase (MSF_{sc}) and sleep duration in a sample of young adults from the Brazilian population living at the same latitude (9°S). We also explored the mediation effect of environmental meteorological factors, sex and age (DÍAZ-MORALES and PARRA-ROBLEDO 2018) and two genotypes previously associated with circadian preference and sleep. The PER3 VNTR alleles were previously associated with chronotype in some studies (AN et al. 2014) and with sleep duration dependent on latitude (LEOCADIO-MIGUEL et al. 2018). The melatonin receptor MTNR1B rs4753426 polymorphism was

associated with circadian preference and sleep duration in Brazil (SILVA et al. 2019) and sunshine duration (JI et al. 2010).

Materials and Methods

Study territory and subjects

This study was performed in Alagoas state, Brazil, located 9°S latitude, -55.92 west longitude and -55.57 east longitude. Data were collected from June 2016 to December 2017. The volunteers were born in different states from Brazil (Alagoas, Bahia, Brasília, Ceará, Goiânia, Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, São Paulo, and Sergipe) ranging from -4.81 to -22.33 latitude. They were born in rural or urban areas, but with current residency in Alagoas state for at least one year. The sample consisted of 810 Brazilian university students, with 280 men and 530 women (mean age 21.8 ± 3.16 SD). Inclusion criteria were: year of birth > 1983 ; complete questionnaires; no history of psychiatric disorder (past or current); no use of sleep or psychoactive medication; wake up on weekends without alarm clock; sleep duration between 3 h and 14 h (LEVANDOVSKI et al. 2011). Subjects were in compliance with the screening requirements for inclusion. The study procedure was approved by the Institutional Ethics Committee at the Federal University of Alagoas (protocol number 38930914.0.0000.5013) and all participants agree to sign a consent form.

Determination of Chronotype scores and sleep parameters

Circadian preference was assessed using self-report Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ), translated and validated to Brazilian Populations (BENEDITO-SILVA et al. 1990). The Horne Ostberg questionnaire consists of 19 subjective questions with multiple-choice about preferred wake-up and bedtimes and preference to perform the daily activity (ADAN et al. 2012). The MEQ is evaluated on a score scale ranging from 16 to 86. In our study design, we considered total scores for analyses, with the lower scores indicating eveningness and higher scores indicating morningness. To determine the sleep parameters we apply the Brazilian Portuguese version from Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) (<http://www.bioinfo.mpg.de/wepcronotipo>). The MCTQ contains information about the mid-point sleep on free days and workdays (sleep onset and wake up). By this questionnaire, we obtained the quantitative measure of the chronotype, the MSF corrected for sleep debt during

the workdays (MSFsc), then MSF is adjusted for individual sleep (ROENNEBERG, WIRZ-JUSTICE and MERROW 2003). We considered the MSFsc to determinate Chronotype: advanced or delayed MSFsc clock times indicate morningness or eveningness types, respectively.

Genotyping

Buccal cell samples were collected from all participants using sterile cytobrushes (Adlin, Jaragua do Sul, SC, Brazil). The amount of genomic DNA was quantified using a spectrophotometer (Eppendorf® AG, Hamburg, Germany). The rs4753426 (1193T > C) SNP of MTNR1B was analyzed using the StepOnePlus™ Real-Time polymerase chain reaction (PCR) System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) using a specific TaqMan SNP Genotyping Assays (Assay ID: C_289583_10, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), as previously reported (SILVA et al. 2019) PER3 VNTR genotype was determined by conventional PCR as previously reported (ARCHER et al. 2003).

Solar and Meteorological data

Daily meteorological data were assessed using the Solar Computer database and Nasa Power database. Solar Computer provides, beyond other parameters, latitude and longitude; sunrise and sunset time and daylength in any date and geographical location. Nasa Power retrieves data about solar radiation and temperature from any given values of latitude and longitude. In our study, we used temperature parameters: Temperature Range at 2 meters (T2M_RANGE); Temperature at 2 meters (T2M); Earth Skin Temperature (TS); Maximum Temperature at 2 meters (T2M_MAX); Minimum Temperature at 2 meters (T2M_MIN) and solar parameters: Downward Thermal Infrared (Longwave) Radiative Flux (ALLSKY_SFC_LW_DWN) and All Sky Insolation Incident on a Horizontal Surface (ALLSKY_SFC_SW_DWN), to analyze the potential role of solar and meteorological variables at birth as mediators. Data from solar irradiation is restricted from July 1, 1983 to December 31, 2007 and the temperature data from January 1, 1981 to a few months within near- real time. We downloaded all data in June 2019.

Data analyses

Photoperiod at birth (PAB) was determined based on daylength obtained from Solar Computer database. Samples were distributed according to PAB and then divided into short and long photoperiod groups according to the 25th (or 5th) and 75th (or 95th) quartiles, respectively. The sample was tested for normal distribution with the Shapiro–Wilk test. MEQ scores, MSFsc and sleep duration were compared between groups by estimation statistics using DABEST package for R (HO et al. 2019), considering confidence interval of 95% and Wilcoxon rank sum test with continuity correction and a significance level of 0.05. MMA (YU and LI 2017), processr and psych packages for R were used to estimate mediation effects. All statistical analyses were performed using R programming environment.

Results

We evaluated the association between photoperiod at birth and Chronotype in a sample of 810 young adults (280 men and 530 women). Chronotypes were assessed by MEQ and MSFsc. The distribution of MEQ and MSFsc in this sample was previously reported (SILVA et al. 2019). Lower scores in MEQ and higher MSFsc indicate eveningness. Initially, subjects were categorized into short or long photoperiod groups according to the distribution of PAB (25th, n= 203 and 75th, n= 203 quartiles). We identified a significant association with PAB using MEQ scores as a quantitative measure to estimate chronotypes. Subjects born at longer photoperiods presented lower scores on MEQ (size effect: -1.71; 95% (CI) -3.68; 0.308; $W = 18588$, p-value = 0.08804). We confirmed the same profile using MSFsc, in which subjects born at longer photoperiods presented a phase delay in sleep (size effect: 21.3; 95% (CI) 1.18; 41; $W = 22970$, p-value = 0.0454).

When we restricted the short and long groups to the most extreme photoperiods (5th and 95th quartiles) we identified a phase delay of approximately one hour (n= 41 per group), indicating a tendency towards eveningness in the group born in longer photoperiod (size effect: 52.9; 95% (CI) 11.4; 99.7; $W = 1061$, p-value = 0.04132) (Figure 1). Although the profile for MEQ is similar considering these subgroups, we did not identify any statistical difference. There were no significant differences between long and short photoperiod groups considering sleep duration as well (data not shown).

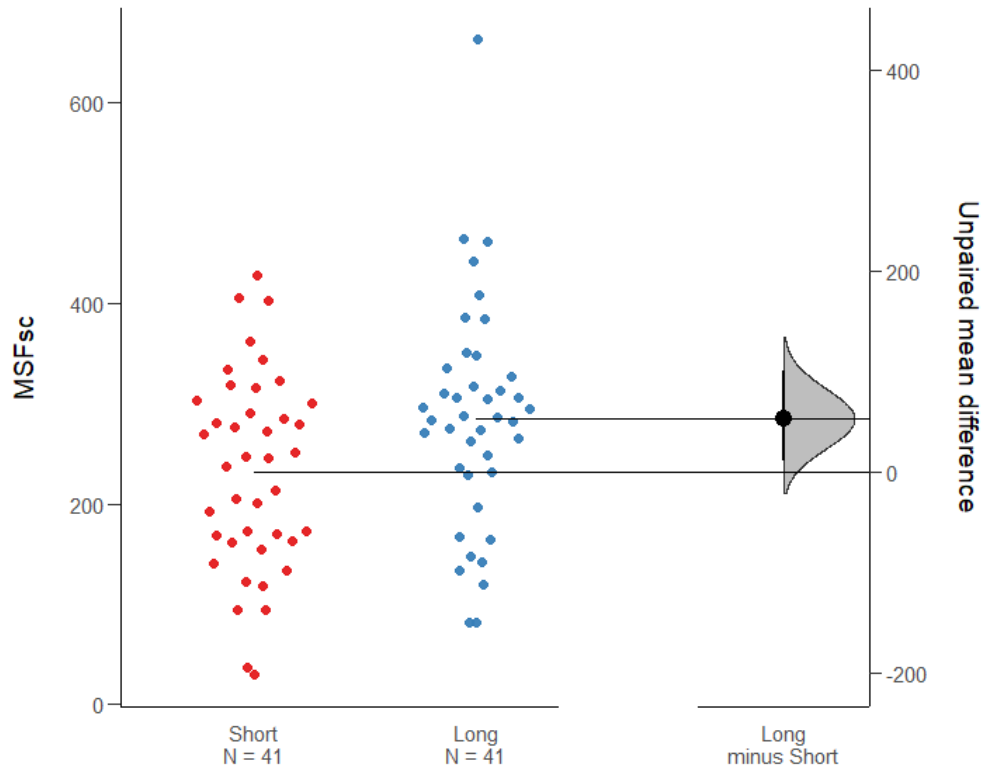


Figure 1. MSFsc differences in minutes observed between subjects born at longer (95th quartile) and shorter (5th quartile) photoperiods from a Brazilian sample. The long PAB group (blue) presented a delayed sleep phase with a size effect of 52.9 minutes (95% CI 11.4; 99.7) with a significant difference in Wilcoxon test ($W = 1061$, p -value = 0.04132). Horizontal lines indicate the mean value from each group. Vertical bar represents the 95% CI. Dashed area represents the bootstrap analysis for sample distribution and the right side scale the size effect in minutes (HO et al. 2019).

To explore the meteorological variables as possible mediators of the relationship between photoperiod and MSFsc, we evaluated different environmental temperature parameters (T2M_RANGE, T2M, TS, T2M_MAX and T2M_MIN) and solar insolation parameters (ALLSKY_SFC_LW_DWN and ALLSKY_SFC_SW_DWN). We also included sex, age and the polymorphisms in MTNR1B and PER3 as potential mediators, since these variables were reported to be associated with chronotype and sleep modulation. We identified a positive direct effect of photoperiod and a negative moderating effect of T2M_Max and T2M_Range (Table 1 and Figure 2). Sex, age and MTNR1B genotype were identified as covariates for this interaction (data not shown).

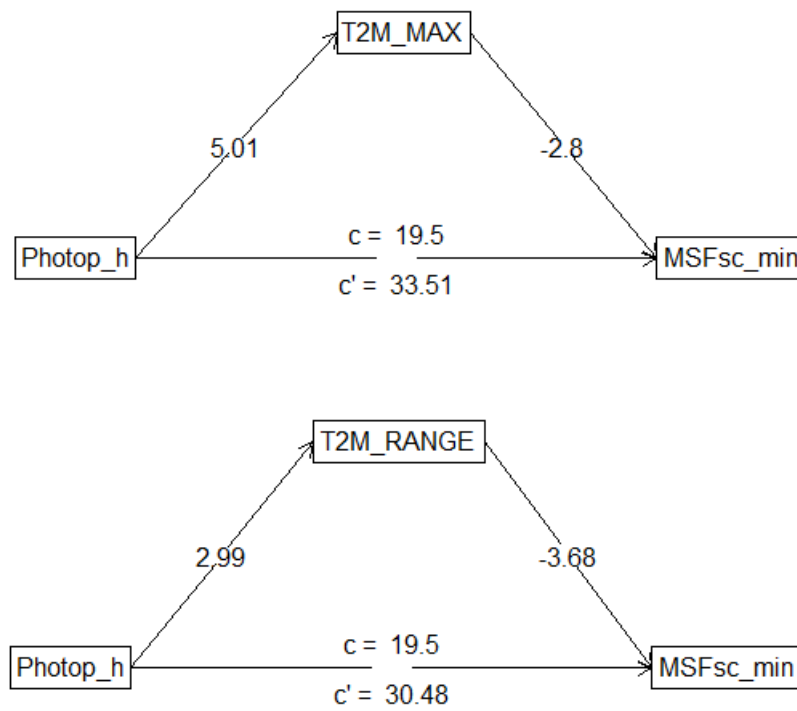


Figure 2. Direct effect (c') of PAB (in hours) and mediation effect of T2M_Max and T2M_Range on MSFsc (in minutes). The total effect (c) was reduced considering the mediators, indicating a negative mediation of temperature on the interaction between PAB and sleep phase. Images generated by psych package for R.

Table 1. Mediation effect of T2M_Range and T2M_Max on the interaction between PAB and MSFsc.

	label	est	se	z	pvalue	ci.lower	ci.upper
T2M_RANGE	a	2.988973	0.2847549	10.496649	0.0000000	2.433879	3.543491
	b	-3.678365	1.1077484	-3.320578	0.0008983	-5.811327	-1.499129
	cp	30.494733	9.1555095	3.330752	0.0008661	12.227502	48.550750
	ind	-10.994531	NA	NA	NA	-18.135897	-4.762264
	c	19.500202	8.4806174	2.299385	0.0214831	2.495953	36.130204
T2M_MAX	a	5.010998	0.344146	14.560672	0.0000000	4.285096	5.6550423
	b	-2.800404	1.117908	-2.505040	0.0122438	-5.082166	-0.6746138
	cp	33.533021	10.021681	3.346048	0.0008197	14.325471	53.9047872
	ind	-14.032819	NA	NA	NA	-26.305595	-3.5083416
	c	19.500202	8.223071	2.371401	0.0177208	3.493568	36.0480568

a- path from the independent variable to the mediator; b-path from the mediator to the dependent variable; c'- direct effect.; c- total effect ; ind -indirect effect.

Discussion

PAB has been associated with chronotypes (SHAWA, RAE and RODEN 2018). However, there is no consensus on the literature regarding the PAB effect or the mechanisms by which endogenous or environmental factors influence the organism's development and traits under certain seasonal conditions at gestation or birth. Studies in Italian and Australian (NATALE and DI MILIA 2011), Italian and Spanish (NATALE and ADAN 1999) and Canadian (MONGRAIN, PAQUET and DUMONT 2006) populations, demonstrated that subjects born at shorter photoperiods presented a morning oriented behavior, while those born at longer photoperiods were evening types, though with a small effect size. On the other hand, Huang et al. (2015) identified an association between eveningness and being born in the fall only in women but attributed this result to confounding factors (HUANG et al. 2015).

Recently, (DIDIKOGLU et al. 2019), in a large sample from the UK, demonstrated an association between long photoperiods at birth and earlier mid-sleep phase, which is also contradictory to the other studies (DIDIKOGLU et al. 2019). Possible explanations for these discrepancies may involve the different instruments for chronotype determination, different methods for data analysis, age range or other confounder variables in the tested samples.

In this study, we explored the PAB effect on chronotype and sleep in a sample from the Brazilian population. Subjects from this sample were born at different latitudes but unlike

the other studies, they were residents in a region close to the equator (9° S) in Brazil. This aspect could minimize potential seasonal effects that may be affecting sleep and chronotype during adulthood (HARADA et al. 2011; HUANG et al. 2015). We found that the group comprising those subjects born during longer photoperiods presented lower scores in circadian preference and a significant phase delay in sleep, consistently with the Hispanic, Canadian and Australian studies.

Considering the most extreme samples in the photoperiod distribution, the effect size was around one hour delay in mid-sleep phase. This is remarkable taking into account that the longer PAB observed in the sample was only 13:34 hours (10:39h for short photoperiod) and that other studies performed in lower or higher latitudes demonstrated smaller effects (VOLLMER, RANDLER and DI MILIA 2012; NATALE, ADAN and FABRI 2009). Similar to the other studies (NATALE, ADAN and FABRI 2009; TONETTI et al. 2011; HUANG et al. 2015), we did not identify differences in sleep duration that could be attributed to PAB.

Photoperiod *per se* can modulate circadian rhythms and potentially imprint developmental patterns and phenotypic expression during early stages (LEWIS and ERREN 2017). However, light intensity and temperature are also candidates for causation mechanisms related to SOB (BAUER et al. 2019).

We evaluated the mediation effect of solar and temperature variables on the interaction between photoperiod and sleep phase (MSFsc). We detected a strong direct effect of photoperiod and a negative mediating effect of maximum temperature and temperature range at 2 meters. This suggests that lower temperature during the Summer or higher temperature during the Winter may modulate the photoperiod effect on chronotype.

Some stages from early development are sensitive to temperature variations because their thermoregulatory and sympathetic nervous systems are still immature (YOUNG 2002; KNOBEL and HOLDITCH-DAVIS 2007). Maximum temperature was linked to birth weight, particularly, the exposition to high temperatures in the second trimester might directly result in low birth weight (MURRAY 2000). There is some consensus about the possibility that climate change can be effected human development by global warming (ISEN, ROSSIN-SLATER and WALKER 2017). Mechanistically, cold temperature could

induce the expression of Cold Inducible RNA Binding Protein (CIRBP) that has a modulatory effect on the molecular clock (HOEKSTRA et al. 2019).

This study has several limitations. We did not categorized the sample according the season of birth. We do not have information regarding the specific circumstances at birth, if the subjects were born prematurely, for how long the individual remained at the hospital, if the gestation, deliver or post deliver stages presented clinical complications. Since it is a cross-sectional study, we cannot infer causation and other seasonal variables could account for the associations observed. Our sample is limited to young adults and was performed in a region with low seasonal variation.

Notwithstanding these limitations, our results reinforce the evidence for seasonal variables, such as photoperiod and temperature, modulating the circadian clock at the early stages of development. The accumulated epidemiological knowledge on this matter supports the need for further researches on the causal mechanisms and practical implications on neonatal clinical or home settings for human health.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest in this paper.

References

- ADAN, A. et al. Circadian Typology: A Comprehensive Review. **Chronobiology International**, v. 29, n. 9, p. 1153–75, Nov 2012.
- AN, H. et al. Chronotype and a PERIOD3 Variable Number Tandem Repeat Polymorphism in Han Chinese Pilots. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 7, n. 10, p. 3770–76, Oct 2014.
- ARCHER, S. N. et al. A Length Polymorphism in the Circadian Clock Gene Per3 Is Linked to Delayed Sleep Phase Syndrome and Extreme Diurnal Preference. **Sleep**, v. 26, n. 4, p. 413-5, Jun 2003.
- AU, J.; REECE, J. The Relationship between Chronotype and Depressive Symptoms: A Meta-Analysis. **Journal of Affective Disorders**, n. 218, p. 93-104, Aug 2017.
- BASTA, N. et al. Season of Birth and Diagnosis for Childhood Cancer in Northern England, 1968-2005. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 24, n. 3, p. 309–18, May 2010.
- BAUER, M. et al. Association between Solar Insolation and a History of Suicide Attempts in

- Bipolar I Disorder. **Journal of Psychiatric Research**, n. 113, p. 1–9, Jun 2019.
- BENEDITO-SILVA, A. A.; MENNA-BARRETO, L.; MARQUES, N.; TENREIRO, S. A Self-Assessment Questionnaire for the Determination of Morningness-Eveningness Types in Brazil. **Progress in Clinical and Biological Research**, 341B: p. 89–98, 1990.
- BROWN, A. S. The Environment and Susceptibility to Schizophrenia. **Progress in Neurobiology**, v. 93, n. 1, p. 23–58, Jan 2011.
- CHENG, C. et al. Season of Birth in Obsessive-Compulsive Disorder. **Depression and Anxiety**, v. 31, n. 12, p. 972–78, Dec 2014.
- CRUMP, C. et al. Season of Birth and Risk of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. **International Journal of Cancer**, v. 135, n. 11, p. 2735–39, Dec 2014.
- DAY, F. R.. Season of Birth Is Associated with Birth Weight, Pubertal Timing, Adult Body Size and Educational Attainment: A UK Biobank Study. **Heliyon**, v. 1, n. 2, e00031, Oct 2015.
- DÍAZ-MORALES, J. F.; PARRA-ROBLEDO, Z. Age and Sex Differences in Morningness/Eveningness Along the Life Span: A Cross-Sectional Study in Spain. **The Journal of Genetic Psychology**, v. 179, n. 2, p. 71–84, Mar-Apr 2018.
- DIDIKOGLU, A. Longitudinal Change of Sleep Timing: Association between Chronotype and Longevity in Older Adults. **Chronobiology International**, July, 1–16, 2019.
- FRIBORG, O. et al. Sleep Timing, Chronotype, Mood, and Behavior at an Arctic Latitude (69° N). **Sleep Medicine**, v. 15, n. 7, p. 798–807, Jul 2014.
- HARADA, T. et al. Effect of Birth Season on Circadian Typology Appearing in Japanese Young Children Aged 2 to 12 Years Disappears in Older Students Aged 18 to 25 Years. **Chronobiology International**, v. 28, n. 7, p. 638–42, Aug 2011.
- HOEKSTRA, M. et al. Cold-Inducible RNA-Binding Protein (CIRBP) Adjusts Clock-Gene Expression and REM-Sleep Recovery Following Sleep Deprivation. **eLife** v. 8, Feb 2019.
- HO, J. et. al. Moving beyond P Values: Data Analysis with Estimation Graphics. **Nature Methods**, v. 16, p. 565–566, Jun 2019.
- HUANG, Y. et al. Season of Birth, Sex and Sleep Timing Preferences. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 12, n. 5, p. 5603–13, May 2015.
- ISEN, A.; ROSSIN-SLATER, M.; WALKER, R. Relationship between Season of Birth, Temperature Exposure, and Later Life Wellbeing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 51, p. 13447–52, Dec 2017.
- JI, L. D. et al. Association of disease-predisposition polymorphisms of the melatonin receptors and sunshine duration in the global human populations. **Journal of Pineal Research**, v. 48, n. 2, p. 133-41, Mar 2010.
- KAHN, H. et al. Association of Type 1 Diabetes with Month of Birth among U.S. Youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. **Diabetes Care**, v. 32, n. 11, p. 2010–15, Nov 2009.
- KLIŚ, K. et al. Season of Birth Influences the Timing of First Menstruation. **American**

Journal of Human Biology, v. 28, n. 2, p. 226–32, Mar-Apr 2016.

KNOBEL, R.; HOLDITCH-DAVIS, D. Thermoregulation and heat loss prevention after birth and during neonatal intensive-care unit stabilization of extremely low-birthweight infants. **Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing**, v. 36, n. 3, p. 280-7, May-Jun 2007.

KNUTSON, K. L.; von SCHANTZ, M. Associations between Chronotype, Morbidity and Mortality in the UK Biobank Cohort. **Chronobiology International**, v. 35, n. 8, p. 1045–53, Aug 2018.

LEOCADIO-MIGUEL, M. A. et al. PER3 Gene Regulation of Sleep-Wake Behavior as a Function of Latitude. **Sleep Health**, v. 4, n. 6, p. 572–78, Dec 2018.

LEVANDOVSKI, R. Depression Scores Associate with Chronotype and Social Jetlag in a Rural Population. **Chronobiology International**, v. 28, n. 9, p. 771–78, Nov 2011.

LEWIS, P.; ERREN, T. C. Perinatal Light Imprinting of Circadian Clocks and Systems (PLICCS): A Signature of Photoperiod around Birth on Circadian System Stability and Association with Cancer. **Chronobiology International**, v. 34, n. 6, p. 782–801, 2017.

MERIKANTO, I. et al. Associations of Chronotype and Sleep with Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes. **Chronobiology International**, v. 30, n. 4, p. 470–77, May 2013.

MONGRAIN, V.; PAQUET, J.; DUMONT, M. Contribution of the Photoperiod at Birth to the Association between Season of Birth and Diurnal Preference. **Neuroscience Letters**, v. 406, n. 1-2, p. 113–16, Oct 2006.

MURRAY, L. Season and Outdoor Ambient Temperature: Effects on Birth weight. **Obstetrics & Gynecology**, v. 96, n. 5, p. 689-695, Nov 2000.

NASA POWER (**Prediction of Worldwide Energy Resources**). Release 8.01 (with GIS Applications) Methodology (Data Parameters, Sources, & Validation). <https://power.larc.nasa.gov>. (accessed June 2019).

NATALE, V.; ADAN, A. Season of Birth Modulates Morningness-Eveningness Preference in Humans. **Neuroscience Letters**, v. 274, n. 2, p. 139-41, Oct 1999.

NATALE, V.; ADAN, A.; FABBRI, M. Season of Birth, Gender, and Social-Cultural Effects on Sleep Timing Preferences in Humans. **Sleep**, v. 32, n. 3, p. 423–26, Mar 2009.

NATALE, V.; DI MILIA, L. Season of Birth and Morningness: Comparison between the Northern and Southern Hemispheres. **Chronobiology International**, v. 28, n. 8, p. 727–30, Jul 2011.

PORCU, A. et al. Photoperiod-Induced Neuroplasticity in the Circadian System. **Neural Plasticity**, 5147585, Feb 2018.

ROENNEBERG, T.; WIRZ-JUSTICE, A.; MERROW, M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. **Journal of Biological Rhythms**, v. 18, n 1, p. 80–90, Feb 2003.

- SHAWA, N.; RAE, D. E.; RODEN, L. C. Impact of Seasons on an Individual's Chronotype: Current Perspectives. **Nature and Science of Sleep**, v. 10, p. 345-354, Oct 2018.
- SILVA, A. P. E. Melatonin Receptor 1B -1193T>C Polymorphism Is Associated with Diurnal Preference and Sleep Habits. **Sleep Medicine**, v. 53, p. 106–14, Jan 2019.
- TONETTI, L. et al. Season of Birth and Sleep-Timing Preferences in Adolescents. **Chronobiology International**, v. 28, n. 6, p. 536–40, Jul 2011.
- TORNHAMMAR, P. et al. Season of Birth, Neonatal Vitamin D Status, and Cardiovascular Disease Risk at 35 Y of Age: A Cohort Study from Sweden. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 3, p. 472–78, Mar 2014.
- VAISERMAN, A. M. et al. Seasonality of Birth in Adult Type 2 Diabetic Patients in Three Ukrainian Regions. **Diabetologia**, v. 52, n. 12, p. 2665–67, Dec 2009.
- VOLLMER, C.; RANDLER, C.; DI MILIA, L. Further Evidence for the Influence of Photoperiod at Birth on Chronotype in a Sample of German Adolescents. **Chronobiology International**, v. 29, n. 10, p.1345-51, Dec 2012.
- WRIGHT, K. P. Seasonal Changes in Night-Length and Impact on Human Sleep. **Encyclopedia of Neuroscience**, p.497-499, Dec 2009.
- YOUNG, J. B. Programming of Sympathoadrenal Function. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n. 9, p. 381–85, Nov 2002.
- YU, Q.; LI, B. Mma: An R Package for Mediation Analysis with Multiple Mediators. **Journal of Open Research Software**, v. 5, n. 1, p.11, Apr 2017.

6 CONCLUSÕES

Conclui-se, portanto, que o cronotipo apresenta uma associação com o fotoperíodo ao nascimento, verificando que os indivíduos vespertinos tendem a nascer no fotoperíodo mais longo em comparação aos matutinos. E, a temperatura ambiental parece apresentar um efeito negativo na associação.

Sugere-se que outros estudos, com delineamento longitudinal, ampliem os conhecimentos sobre o fotoperíodo ao nascimento e ritmo circadiano no período perinatal até a adolescência.

REFERÊNCIAS

- ANDREOLI, C. P. P. Análise da Variabilidade circadiana da temperatura oral, estresse e cronotipo em estudantes e trabalhadores do turno noturno. Tese (Doutorado em Enfermagem) - **Faculdade de Ciências Médicas**, Universidade Estadual de Campinas. São Paulo, p. 98. 2013.
- ADAN, A. et al. Circadian Typology: A Comprehensive Review. **Chronobiology International**, v. 29, n. 9, p. 1153-75, Nov 2012.
- ANTLE, M. C.; SILVER, R. Orchestrating Time: Arrangements of the Brain Circadian Clock. **Trends in Neurosciences**, v. 28, n. 3, p. 145-51, Mar 2005.
- ANTYPA, N. et al. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study. **Depression and Anxiety**, v.33, n. 1, p 75–83, Sep 2016.
- ASCHOFF, J. Exogenous and Endogenous Components in Circadian Rhythms. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology** v. 25, p. 11–28, 1960.
- ASCHOFF, J. Circadian Rhythms: Influences of Internal and External Factors on the Period Measured in Constant Conditions. **Zeitschrift Fur Tierpsychologie**, v. 49, n. 3, p. 225–49, Mar 1979.
- ASCHOFF, J. Estimates on the Duration of Sleep and Wakefulness Made in Isolation. **Chronobiology International**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 1992.
- AZAD-MARZABADI, E.; AMIRI, S. Morningness-Eveningness and Emotion Dysregulation Incremental Validity in Predicting Social Anxiety Dimensions. **International Journal of General Medicine** v. 10, p. 275–79, Sep 2017.
- BELÍCIO, A. S. et al. Métodos cronobiológicos aplicados á neurociência clínica e experimental. In: Landeira-Fernandez, J.; Fukusima, S. S (Eds). **Métodos em Neurociência**. São Paulo: Manole, p. 115-127, 2012.
- BORISENKOV, M. F. Chronotype of human in the north. **Fiziologija cheloveka** v. 36, n. 3, p. 117-22, May-Jun 2010.
- BREWERTON, T. D. et al. Analysis of Seasonal Fluctuations of CSF Monoamine Metabolites and Neuropeptides in Normal Controls: Findings with 5HIAA and HVA. **Psychiatry Research**, v. 23, n. 3, p. 257–65, Mar 1988.
- BROWN, S. A. et al. Rhythms of Mammalian Body Temperature Can Sustain Peripheral Circadian Clocks. **Current Biology: CB**, v. 12, n. 18, p. 1574–83, Sep 2002.
- BUIJS, F. N. et. al. The Circadian System: A Regulatory Feedback Network of Periphery and Brain. **Physiology**, v. 31, n. 3, p. 170–81, May 2016.
- BUIJS, R. M. et al. Anatomical and Functional Demonstration of a Multisynaptic Suprachiasmatic Nucleus Adrenal (cortex) Pathway. **The European Journal of Neuroscience**, v. 11, n. 5, p. 1535–44, May 1999.

- BÜNNLNG, E. Common features of photoperiodism in plants and animals. **Photochemistry and Photobiology**, v. 9, n. 4, p. 219–228, 1965.
- CACI, H.; BOUCHEZ, J.; BAYLÉ, F. J. Inattentive symptoms of ADHD are related to evening orientation. **Journal of Attention Disorders**, v. 13, n. 1, p. 36–41, Apr 2009.
- CARLSSON, A.; SVENNERHOLM, L.; WINBLAD, B. Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 61, n. 280, p. 75-85, Mar 1980.
- COOMANS, C. P.; RAMKISOENSING, A.; MEIJER, J. H. The Suprachiasmatic Nuclei as a Seasonal Clock. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 37, p. 29-42, Apr 2015.
- DIBNER, C.; SCHIBLER, U.; ALBRECHT, U. The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. **Annual Review of Physiology**, v. 72, n.1, p. 517–49, 2010.
- DUFFY, J. F.; CZEISLER, C. A. Effect of Light on Human Circadian Physiology. **Sleep Medicine Clinics**, v. 4, n. 2, p. 165–177, 2009.
- HARB, F.; HIDALGO, M. P.; MARTAU, B. Lack of Exposure to Natural Light in the Workspace Is Associated with Physiological, Sleep and Depressive Symptoms. **Chronobiology International**, v. 32, n. 3, p. 368–75, Apr 2015.
- HASLER, B. P. et al. An Altered Neural Response to Reward May Contribute to Alcohol Problems among Late Adolescents with an Evening Chronotype. **Psychiatry Research**, v. 214, n. 3, p. 357–64, Dec 2013.
- HERZOG, E. D.; HUCKFELDT, R. M. Circadian Entrainment to Temperature, But Not Light, in the Isolated Suprachiasmatic Nucleus. **Journal of Neurophysiology**, v. 90, n. 2, p. 763-70. Aug 2003.
- HOFMAN, M. A.; PURBA, J. S.; SWAAB, D. F. Annual Variations in the Vasopressin Neuron Population of the Human Suprachiasmatic Nucleus. **Neuroscience**, v. 53, n. 4, p. 1103–12, Apr 1993.
- HOFMAN, M. A.; SWAAB, D. F. Chapter 10 The Human Hypothalamus: Comparative Morphometry and Photoperiodic Influences. **Progress in Brain Research**, v. 93, p. 133-49, 1992.
- HOFMAN, M. A.; SWAAB, D. F. Diurnal and Seasonal Rhythms of Neuronal Activity in the Suprachiasmatic Nucleus of Humans. **Journal of Biological Rhythms**, v. 8, n. 4, p. 283-95, Dec 1993.
- HORNE, J. A.; Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness eveningness in human circadian rhythms. **Int J Chronobiol**, v. 4, n. 2, p. 97-110, 1976.
- KARATSOREOS, I. N. Links between Circadian Rhythms and Psychiatric Disease. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 8, n. 162, May 2014.

MAES, M. et al. Seasonal Variation in Plasma L-Tryptophan Availability in Healthy Volunteers. Relationships to Violent Suicide Occurrence. **Archives of General Psychiatry**, v. 52, n, 11, p. 937–46, Nov 1995.

MARQUES, N.; MENNA-BARRETO, L.S. (Eds), *Cronobiologia: Princípios e aplicações*, 2003.

MERIKANTO, I. et al. Circadian Preference Links to Depression in General Adult Population. **Journal of Affective Disorders**, v. 188, p. 143-48, Sep 2015.

MERIKANTO, I. Evening Types Are Prone to Depression. **Chronobiology International**, v. 30, n. 5, p. 719–25, 2013.

MINORS, D. S.; WATERHOUSE, J. M. Endogenous and Exogenous Components of Circadian Rhythms When Living on a 21-Hour Day. **International Journal of Chronobiology**, v. 8, n. 1, p. 31–48, 1981.

MOLENDIJK, M. L. et al. Serum BDNF Concentrations Show Strong Seasonal Variation and Correlations with the Amount of Ambient Sunlight. **PloS One**, v. 7, n. 11, Nov 2012.

MONGRAIN, V.; PAQUET, J.; DUMONT, M. Contribution of the photoperiod at birth to the association between season of birth and diurnal preference. **Neurosci Lett**, v. 406, n. 1-2, p. 113-6, Oct 2006.

MOORE-EDE, M. C. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. **Am J Physiol**, v. 250, n. 5 Pt 2, p. R737-52, May 1986.

MOORE, R. Y. The Suprachiasmatic Nucleus and the Circadian Timing System. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, p. 1-28, 2013.

MOORE, R. Y. Circadian Rhythms: Basic Neurobiology and Clinical Applications. **Annual Review of Medicine**, v. 48, p. 253–66, 1997.

NATALE, V.; DI MILIA, L. Season of birth and morningness: comparison between the northern and southern hemispheres. **Chronobiology International**, v. 28, n. 8, p. 727-30, Oct 2011.

NEUMEISTER, A. et al. Seasonal Variation of Availability of Serotonin Transporter Binding Sites in Healthy Female Subjects as Measured by [¹²³I]-2β-Carbomethoxy-3β- (4-Iodophenyl)tropane and Single Photon Emission Computed Tomography. **Biological Psychiatry**, v. 47, n. 2, p. 158–160, Aug 2000.

NOGUEIRA, D. A. et. al. **Cronobiologia**. Porto Alegre: Editora Livre; 2007.

PEREIRA, D. S. Association of the Length Polymorphism in the Human Per3 Gene with the Delayed Sleep-Phase Syndrome: Does Latitude Have an Influence upon It? **Sleep**, v. 28 n, 1, p. 29–32, Jan 2005.

RANDLER, C. Gender Differences in Morningness–eveningness Assessed by Self-Report Questionnaires: A Meta-Analysis. **Personality and Individual Differences**, v. 43, n. 7, p.

1667-75, Nov 2007.

RENSING, L.; RUOFF, P. Temperature Effect on Entrainment, Phase Shifting, and Amplitude of Circadian Clocks and Its Molecular Bases. **Chronobiology International**, v.19, n. 5, p. 807–64, Sep 2002.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Coordination of Circadian Timing in Mammals. **Nature**, v. 418, n. 6901, p. 935–41, Aug 2002.

RIETVELD, W. J. General Introduction to Chronobiology. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 29, n. 1, p. 63–70, Jan 1996.

ROENNEBERG, T. et al. A Marker for the End of Adolescence. **Current Biology**, v. 14, n. 24, p. 1038-9, Dec 2004.

ROENNEBERG, T.; WIRZ-JUSTICE, A.; MERROW, M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. **Journal of Biological Rhythms**, v. 18, n 1, p. 80–90, Feb 2003.

RUBY, N. F.; BURNS, D. E.; HELLER, H.C. Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus Are Temperature-Compensated and Phase-Shifted by Heat Pulses in Vitro. **The Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 19, p. 8630–36, Oct 1999.

SCHLARB, A. A.; SOPP, R.; AMBIEL, D.; GRÜNWARD, J. Chronotype-Related Differences in Childhood and Adolescent Aggression and Antisocial Behavior--a Review of the Literature. **Chronobiology International**, v. 31, n. 1, p. 1–16, Feb 2014.

SILVA, A. P. E. Melatonin Receptor 1B -1193T>C Polymorphism Is Associated with Diurnal Preference and Sleep Habits. **Sleep Medicine**, v. 53, p. 106–14, Jan 2019.

TAKAO, M.; KURACHI, T.; KATO, H. Photoperiod at birth does not modulate the diurnal preference in Asian population. **Chronobiology International**, v. 26, n.7, p. 1470-7, Oct 2009.

URBÁN, R.; MAGYARÓDI, T.; RIGÓ, A. Morningness-Eveningness, Chronotypes and Health-Impairing Behaviors in Adolescents. **Chronobiology International**, v. 28, n. 3, p. 238–47, Apr 2011.

VINK, J. M. et al. Genetic Analysis of Morningness and Eveningness. **Chronobiology International**, v. 18, n. 5, p. 809–22, Sep 2001.

WEVER, R. A. Influence of Physical Workload on Free running Circadian Rhythms of Man. **Pflugers Archiv: European Journal of Physiology**, v. 381, n. 2, p. 119–26, Aug 1979.