

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**LUCIA HELENA SOUZA DE TOLEDO**

**ESPECTRO DE AÇÃO DA SUPRESSÃO DE MELATONINA PELA LUZ: UM  
ESTUDO COMPARATIVO DAS MÉTRICAS DISPONÍVEIS**

**Belo Horizonte  
2022**

LUCIA HELENA SOUZA DE TOLEDO

**ESPECTRO DE AÇÃO DA SUPRESSÃO DE MELATONINA PELA LUZ: UM  
ESTUDO COMPARATIVO DAS MÉTRICAS DISPONÍVEIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação lato sensu em Neurociências e suas Interfaces da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Theo Rolla Paula Mota

**Belo Horizonte  
2022**

043 Toledo, Lucia Helena Souza De.  
Espectro de ação da supressão de melatonina pela luz: um estudo comparativo das métricas disponíveis [manuscrito] / Lucia Helena Souza de Toledo. – 2022.  
30 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientação: Prof. Dr. Theo Rolla Paula Mota.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista no curso de Neurociências.

1. Neurociências. 2. Neurobiologia. 3. Melatonina. 4. Espectro de ação. 5. Ritmo Circadiano. 6. Glândula Pineal. I. Mota, Theo Rolla Paula. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS

## ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA DA ALUNA

### LUCIA HELENA SOUZA DE TOLEDO

Realizou-se, no dia 16 de fevereiro de 2022, às 14:00 horas, Sala virtual, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *ESPECTRO DE AÇÃO DA SUPRESSÃO DE MELATONINA PELA LUZ: Um estudo comparativo das métricas disponíveis*, apresentada por LUCIA HELENA SOUZA DE TOLEDO, número de registro 2019703348, graduada no curso de ENGENHARIA ELÉTRICA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Theo Rolla Paula Mota - Orientador (UFMG), Prof(a). Maristela de Oliveira Poletini (UFMG), Prof(a). Cleiton Lopes Aguiar (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Jerome Paul Armand Laurent Baron (UFMG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

**Belo Horizonte, 16 de fevereiro de 2022.**

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof(a). Theo Rolla Paula Mota ( Doutor )

Prof(a). Maristela de Oliveira Poletini ( Doutora )

Prof(a). Cleiton Lopes Aguiar ( Doutor )

Prof(a). Jerome Paul Armand Laurent Baron ( Doutor )



Documento assinado eletronicamente por **Theo Rolla Paula Mota, Professor do Magistério Superior**, em 16/02/2022, às 17:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maristela de Oliveira Poletini, Professora do Magistério Superior**, em 16/02/2022, às 18:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Lopes Aguiar, Professor do Magistério Superior**, em 16/02/2022, às 18:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jerome Paul Armand Laurent Baron, Professor do Magistério Superior**, em 26/05/2022, às 21:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1226918** e o código CRC **DED703A2**.

## RESUMO

Este trabalho apresenta as principais métricas desenvolvidas até o momento para correlacionar propriedades físicas da luz e seus efeitos na supressão da melatonina. A melatonina é um hormônio secretado à noite e sua produção é suprimida pela exposição à luz. Neste contexto, os efeitos negativos da iluminação artificial noturna e da alta exposição à luz levantam a necessidade de uma melhor quantificação destes impactos na saúde. Distintas metodologias de espectroscopia de ação da luz têm sido recentemente utilizadas para caracterizar a resposta circadiana mediada pela melatonina em humanos. Apesar disso, constatou-se a inexistência de um modelo único validado para o referido espectro de ação da luz, indicando a importância de continuidade destes estudos. Contribuindo neste sentido, foram analisados e comparados resultados de trabalhos que desenvolveram e testaram métricas baseadas nas curvas de absorção da melanopsina e dos cones humanos, e na dinâmica de supressão da melatonina em diferentes regimes de luz. Estes estudos revelam como a composição espectral, a irradiância e a temporalidade da luz modulam a função da melatonina humana. Aplicado a diferentes contextos, este conhecimento pode trazer mudanças favoráveis à saúde em projetos de iluminação de ambientes, produção de lentes oftálmicas, telas, filtros, películas e outros dispositivos óticos.

**Palavras-chave:** melatonina, espectro de ação, circadiano, melanopsina, luz, glândula pineal.

## ABSTRACT

This work presents the main metrics developed so far to correlate physical properties of light and its effects on melatonin suppression. Melatonin is a hormone secreted at night and its production is suppressed by exposure to light. In this context, the negative effects of artificial lighting at night and high exposure to light raise the need for a better quantification of these impacts on health. Different light action spectroscopy methodologies have been recently used to characterize the circadian response mediated by melatonin in humans. Despite that, it was identified a lack of a main validated model for such an action spectrum, thus pointing out the importance of complementary studies. Contributing in this direction, the results of works that developed and tested metrics based on the absorption curves of human melanopsin and cones, and on the dynamics of melatonin suppression in different light regimes were analyzed and compared. These studies reveal how the spectral composition, irradiance and temporality of light modulate the function of human melatonin. Applied to different contexts, this knowledge can bring favorable changes to health in environmental lighting projects, production of ophthalmic lenses, screens, filters, films, and other optical devices.

**Keywords:** melatonin, action spectrum, circadian, melanopsin, light, pineal gland.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>6 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A melatonina ( $C_{13}H_{16}N_2O_2$ ) é um hormônio secretado pela glândula pineal à noite e o tempo de secreção é controlado pelo SCN (*suprachiasmatic nucleus*, em português núcleo supraquiasmático), o qual é nosso marca-passo circadiano central [1]. Este hormônio apresenta um padrão de secreção sensível à luminosidade com elevação no início da noite e queda no final dela. Sua produção é suprimida pela exposição à luz durante o dia ou também durante a noite. Estudos têm demonstrado que iluminâncias entre 200 e 500 luxes de luz ambiente, à noite, são suficientes para a supressão da melatonina, acarretando efeitos negativos na saúde de muitas pessoas. A supressão mínima ocorre com valores abaixo de 15 lux e a partir de 500 lux há uma aparente saturação [2,3,4,5]. Esses efeitos se tornaram importantes com o advento da iluminação artificial, que trouxe grandes transformações sobre a sociedade e a forma como ela vive. Antes da invenção da luz elétrica, as pessoas viviam mais tempo fora de casa, recebendo o espectro completo da luz do sol e à noite ficavam dentro de casa na escuridão. Atualmente, não somente seres humanos, mas também a fauna e a flora ficam expostos à luz artificial das lâmpadas, com efeitos, em sua maioria, prejudiciais. O tema tem despertado grande interesse científico. Metodologias de espectroscopia de ação têm sido utilizadas para caracterizar a resposta circadiana modulada pela melatonina em humanos, em função do comprimento de onda e da intensidade da luz. Um espectro de ação é um gráfico que plota o número inverso de fótons requeridos na produção de um nível padrão de resposta fotoquímica ou fotobiológica em função do comprimento de onda da luz [6]. Idealmente, o espectro de ação deve corresponder ao espectro de absorção das moléculas fotorreceptoras responsáveis pela resposta em questão. A inexistência de um modelo único validado para o espectro de ação da supressão de melatonina justificou o desenvolvimento deste trabalho de revisão narrativa.

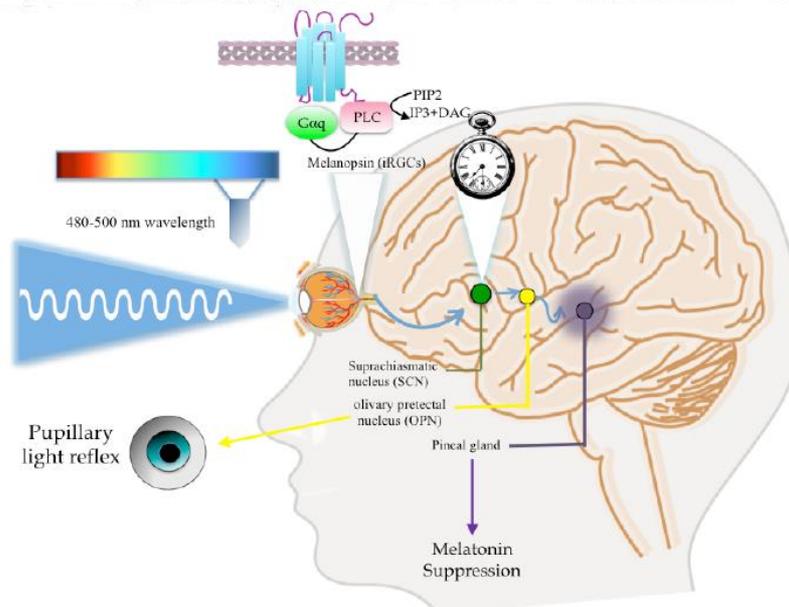
Nosso objetivo geral foi analisar e comparar métricas disponíveis correlacionando propriedades físicas da luz e seus efeitos sobre a supressão da melatonina, levantando prejuízos ou benefícios à saúde e à produtividade humana. Como objetivos específicos incluem-se: 1) revisar e sintetizar os princípios neurofisiológicos envolvidos na supressão de melatonina pela luz; 2) apresentar e comparar os principais modelos matemáticos desenvolvidos até o momento para estimativa dos níveis de supressão da melatonina pela luz; 3) demonstrar contextos nos quais as métricas de espectro de ação de supressão da melatonina podem ser aplicadas. Visando contextualizar melhor os estudos sobre espectro de ação da

supressão de melatonina pela luz, revisaremos a seguir alguns conceitos e princípios relevantes que suportam as métricas apresentadas.

Ciclos circadianos podem ser entendidos como oscilações nas funções biológicas, de origem endógena, ocorrendo em períodos aproximados de 24 horas ou no intervalo entre 20 e 28 horas. A ocorrência e persistência dessas oscilações, mesmo na ausência de estímulos ambientais, conhecidos como *zeitgebers* (sincronizadores), implica na existência de mecanismo interno, o relógio biológico. O *zeitgeber* identificado como predominante tem sido o ciclo claro/escuro proveniente da rotação da terra [7]. O relógio biológico está estruturado de forma hierárquica em relógio central e múltiplos relógios periféricos. Pela teoria corrente, nos mamíferos, o relógio central (o SCN) responde aos *zeitbergers* e em seguida define a fase entre os relógios periféricos espalhados pelo corpo. Mas como isso é feito, ainda não está totalmente claro. Nos mamíferos, o SCN é resistente à maioria dos *zeitgebers*, ao contrário dos relógios periféricos que são influenciados por estímulos ambientais como a temperatura. Este fato assegura a manutenção das propriedades circadianas do SCN frente a variações externas [7].

O sistema circadiano organiza o timing de eventos fisiológicos e comportamentos, determinando, por exemplo, padrões rítmicos de alimentação, liberação de hormônios, mudanças de temperatura corporal e ciclo de sono-vigília [7]. A luz é o estímulo primário para regular ritmos circadianos, ciclos sazonais e respostas neuroendócrinas nos humanos [8]. Células ganglionares especializadas da retina captam as informações fóticas ambientais por meio do pigmento fotorreceptor melanopsina e as transmitem via o trato retino-hipotalâmico para o SCN. Este, por intermédio de projeções neuronais específicas, faz a modulação do ritmo dos osciladores periféricos, como a glândula pineal, que produz a melatonina. Para controlar a produção de melatonina, o SCN envia projeções para o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN). Este projeta-se para a porção intermédio lateral (IML) da medula espinhal. Daí, por meio do gânglio cervical superior (GCS), a informação é passada para a glândula pineal, induzindo a produção de melatonina [9]. A figura 1 apresenta um esquema simplificado do caminho da melanopsina através das células ganglionares especializadas retiniais para o SCN para o fotoarrastamento, atingindo o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), onde participa no reflexo pupilar à luz. No final, sinais chegam à glândula pineal onde a síntese da melatonina é inibida (ou ativada) pela via intracelular mostrada na parte inferior da figura 1.

**Figura 1: Esquema da via para supressão da melatonina**



**Fonte:** Alkozi (2019)

Legenda: O fotorpigmento melanopsina, contido nas células ganglionares retinais (ipRGCs), são sensíveis a comprimentos de onda curtos de luz (correspondente à luz azul). Após a estimulação da luz, acontece a cascata da fototransdução. A melanopsina das células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis da retina (ipRGC) dispara sinalização, presumivelmente através da proteína Gq/11-class, que ativa a enzima fosfolipase C (PLC), provocando a hidrólise da molécula de sinalização PIP2, gerando as moléculas de sinalização trifosfato IP3 e o diacilglicerol DAG, que são segundos mensageiros. Quando a luz atinge o interior da retina e ativa a melanopsina, sinais passam para regiões diferentes da via formadora de imagem. Eles seguem da retina através do trato retino-hipotalâmico para o núcleo supraquiasmático (SCN) e para o gânglio cervical superior e para a glândula pineal onde o sinal de luz induz a supressão da melatonina.

A informação circadiana é transmitida para tecidos e órgãos por meio de sinais humorais e neuronais e ajusta o metabolismo e funções de todo o corpo para a hora corrente do dia [7]. A melatonina é secretada exclusivamente à noite, o que determina o papel fisiológico da glândula pineal que é sinalizar para o meio interno se é dia ou noite, em função da presença ou não da melatonina nos líquidos do corpo. Assim, a pineal fornece ritmos a várias funções neuroendócrinas, determinando o ciclo sono-vigília, a reprodução e o metabolismo de diversas espécies.

Por volta de 2000, alguns estudos [8, 10,11] identificaram que a região de comprimento de onda entre 446 e 477 nm da luz provia entrada circadiana para regulação da secreção da melatonina. Descobriu-se, em seguida, que as respostas circadianas à luz nos humanos são mediadas primordialmente pelas células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis da retina humana (ipRGCs), cujo fotorpigmento é a melanopsina [11]. Essas células apresentam uma forte sensibilidade à radiação óptica na região azul do espectro visível e recebem entrada de

fotorreceptores visuais [12]. Ao contrário de outras células ganglionares, ipRGCs se despolarizam em resposta à luz mesmo quando todas as entradas sinápticas dos bastonetes e cones são bloqueadas. A sensibilidade, o ajuste espectral e a cinética lenta dessas respostas à luz coincidem com as propriedades do arrastamento fótico, sugerindo que essas células ganglionares sejam os fotorreceptores primários para esse sistema [11]. A absorção de luz pela melanopsina das ipRGCs desencadeia a diminuição da secreção de melatonina, com um máximo de sensibilidade espectral em comprimentos de onda de luz azul. Duas variáveis de luz, intensidade e comprimento de onda, são responsáveis por essa supressão, sendo que uma iluminância de apenas 1,5 lux pode perturbar o ritmo circadiano. Além disso, o sistema circadiano humano responde a *flashes* de milissegundos de luz, retardando a produção de melatonina. Nas últimas décadas, distintos pesquisadores se dedicaram ao desenvolvimento de métricas do espectro de ação de supressão da melatonina, com o objetivo principal de quantificar os efeitos de diversas lâmpadas comerciais na supressão da melatonina pela luz. Alguns destes trabalhos sugerem que o espectro de inibição da melatonina não se explica simplesmente pelo espectro de absorção de luz da molécula de melanopsina. Neste trabalho, apresentaremos e discutiremos os resultados dos artigos de maior impacto publicados neste contexto.

## 2 METODOLOGIA

Esta pesquisa constitui-se uma revisão narrativa de estudos de métricas que correlacionam propriedades físicas da luz e seus efeitos sobre a supressão da melatonina. Foram identificados seis artigos principais que se propuseram a desenvolver e descrever métricas sobre os efeitos da luz na supressão da melatonina e um que realizou uma comparação entre eles. Os seis artigos de métrica foram selecionados baseados no impacto deles na área de estudo, medido por meio do número de citações, assim como no detalhamento e clareza das métricas propostas. O número encontrado de citações encontrado para os artigos selecionados foi: i) Brainard e colaboradores (2001): 2146; ii) Thapan e colaboradores (2001): 1506; iii) Gall e Bieke (2004); iv) Enezi e colaboradores (2011): 216; v) Aubé e colaboradores (2013): 178; vi) Rea e Figueiro (2016): 175.

O quadro 1, a seguir, apresenta os métodos utilizados em cada um dos artigos estudados.

Quadro 1 – Métodos utilizados nos artigos estudados

Referência do artigo nesta pesquisa	Objetivo	Método utilizado
[8] - Brainard e colaboradores (2001)	Determinar experimentalmente o espectro de ação da supressão da melatonina pela luz.	Experimentos foram realizados com 72 voluntários (35 homens e 37 mulheres com média de idade entre 24,5 +/- 0,3 anos, saudáveis e com visão normal para cores) foram submetidos a exposições de luz monocromática entre 2:00 e 3:00 horas da manhã, enquanto suas pupilas eram dilatadas. Amostras de sangue foram coletadas antes e depois da exposição à luz para quantificação da melatonina. Cada participante foi testado com ao menos 7 sete valores diferentes de irradiâncias de um comprimento de onda, com um mínimo de 1 semana entre cada exposição noturna.
[10] - Thapan e colaboradores (2001)	Determinar a sensibilidade espectral da supressão da melatonina para estabelecer seu espectro de ação	Experimentos foram realizados com 22 voluntários (18 homens e quatro mulheres com idades entre 18 e 45 anos) foram submetidos a 215 exposições (pulsos de 30 min) administrados à luz monocromática de diferentes comprimentos de onda ( $\lambda_{max}$ 424, 456, 472, 496, 520 e 548 nm) e irradiâncias (0,7-65,0 $\mu W/cm^2$ ).
[14] - Gall e Bieske (2004)	Desenvolver uma métrica que descrevesse o efeito circadiano de diferentes tipos de fontes de luz, uma vez que fotometria clássica não é adequada para descrever a luz sob o ponto de vista circadiano	A partir do fator de ação circadiano $a_{cv}$ , assumido como um indicador da habilidade de uma fonte de luz influenciar o relógio biológico humano, foram feitas medições desse fator por dois métodos: i) medidas realizadas por espectralradiômetros, ii) utilização de filtros para a adaptação de detetores de sensibilidades espectrais especiais (câmeras LMK mobile e LMK color).
[15] – Enezi e colaboradores (2011)	Apresentar uma métrica para determinar uma iluminância melanópica.	Estudo realizado com ratos transgênicos nascidos na Universidade de Manchester, nos quais foi feito acesso às células ipRGCs sem cones e bastonetes. Perfis de irradiância espectral para todos os estímulos foram medidos entre 300 e 800 nm em $W/m^2/nm$ usando um espectralradiômetro com difusor de cosseno.
[16] – Aubé e colaboradores (2013)	Avaliar o provável impacto de luzes artificiais sobre a fauna e a flora, a visibilidade das estrelas e a saúde humana, por meio de formulação de índices	Estimativa, pelos autores, dos impactos de dispositivos luminosos considerando a distribuição espectral de potência (em inglês, <i>Spectral Power Distribution – SPD</i> ). Foi utilizado o <i>LSPDD-Lamp SPD Database</i> <sup>1</sup> , disponível on-line, o qual provê informações sobre características espectrais de distintas lâmpadas comerciais. <sup>1</sup> <a href="http://galileo.graphyics.cegepsherbrooke.qc.ca/lpds/index.php?n=Site.LSDat">http://galileo.graphyics.cegepsherbrooke.qc.ca/lpds/index.php?n=Site.LSDat</a>

Continua.

Quadro 1 – Métodos utilizados nos artigos estudados

Referência do artigo nesta pesquisa	Objetivo	Método utilizado
[17] – Rea e Figueiro (2016)	Desenvolver uma argumentação para adoção da grandeza denominada <b>estímulo circadiano</b> como uma métrica para quantificar luz nos espaços arquiteturais	Avaliação dos estudos de Brainard e Thapan, com dados empíricos, para demonstrar que os espectros de ação obtidos por eles há uma descontinuidade próxima ao comprimento de onda 505 nm, o qual corresponde à cor verde. A análise do espectro de supressão da melatonina nestes estudos mostrou que o canal de cores imediatamente anterior, o azul ( <i>blue</i> ) e imediatamente posterior, o amarelo ( <i>yellow</i> ) ao verde, chamado de <i>blue-yellow</i> (b-y), define uma descontinuidade que tem papel importante na fototransdução circadiana humana. Os dados empíricos mostraram a impossibilidade da existência de um espectro de ação de supressão da melatonina noturna baseado em um único fotopigmento. Segundo os autores, resultados de experimentos eletrofisiológicos com vertebrados mostram que “enquanto axônios eferentes da ipRGC são a principal via de sinais de luz para o relógio central, dendritos aferentes recebem entradas indiretas da maioria dos bastonetes e cones distais”. Assim, um modelo completo de fototransdução circadiana humana deve contemplar: a) todos os fotorreceptores da retina; b) os mecanismos neurais de suporte; c) a anatomia e fisiologia conhecidas da retina e do cérebro; d) as interações neurais.

Fonte: Autores desta pesquisa, a partir dos artigos estudados [8,10,14,15,16,17]

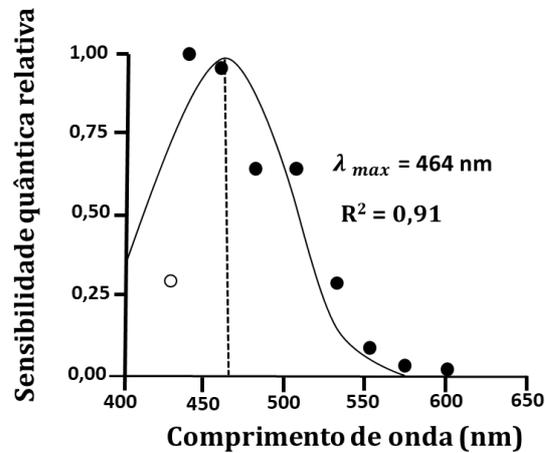
### 3 RESULTADOS

São apresentados, a seguir, os resultados obtidos nos trabalhos citados no Quadro 1, assim como as métricas por eles formuladas.

No primeiro artigo pesquisado, Brainard e colaboradores (2001) obtiveram como resultado de seus estudos que, em seres humanos, o sistema fotorreceptor que fornece uma entrada para a glândula pineal, suprimindo a produção de melatonina, seria diferente daqueles para os sistemas clássicos de fotorreceptores (bastonetes e cones) da visão humana. Foi detectada uma queda significativa nos níveis plasmáticos de melatonina dos participantes do experimento à exposição noturna a uma irradiação de 31,8  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  de luz monocromática em comprimento de onda de 420 nm, demonstrando sua alta sensibilidade à luz azul à noite. O gráfico da figura 2 apresenta o espectro de ação de supressão da melatonina para os 72 participantes do experimento. O pico do espectro de ação aconteceu no comprimento de onda de 464 nm. Os círculos preenchidos representam as constantes de meia saturação de oito comprimentos de onda de 440 a 600 nm que foram normalizadas para a resposta máxima e plotadas como log da sensibilidade relativa. O círculo aberto representa a constante de meia saturação derivada dos dados obtidos com luz de 420 nm. A curva sólida retrata o *template* melhor ajustado para o fotopigmento associado ao retinaldeído da vitamina A<sub>1</sub>, que prevê uma absorvância espectral máxima de 464 nm. Verificou-se um forte coeficiente de correlação para

o ajustamento do *template* desta opsinina e os dados da supressão da melatonina ( $R^2 = 0,91$ ).

Figura 2: Espectro de ação da supressão da melatonina



Fonte: Adaptado de Brainard e colaboradores (2001).

Legenda: Círculo aberto - representa a constante de meia saturação derivada dos dados obtidos com luz de 420 nm; círculos preenchidos - constantes de meia saturação de oito comprimentos de onda de 440 a 600 nm; curva sólida - melhor ajuste para *template* dos fotopigmentos do retinaldeído da Vitamina A1, com uma absorvância espectral máxima de 464 nm.

Considerando o pico de sensibilidade espectral, os autores concluíram que a melanopsina localizada na retina humana era a mais provável reguladora dos níveis de melatonina. Os resultados revelaram, também, que o grupo de curvas de fluência-resposta simples (uma para cada comprimento de onda) foi ajustado para um modelo paramétrico no qual a resposta da melatonina ( $Y$ ) para uma dose de fóton ( $X$ ) é calculada pela Equação 1 descrita abaixo:

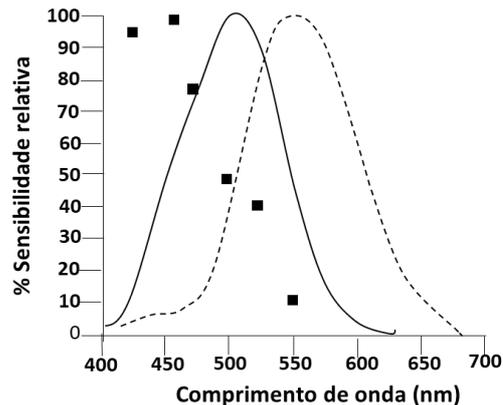
$$Y = \frac{A_1 - A_2}{1 + \left(\frac{X}{X_{50}}\right)^p} + A_2$$

**Equação 1:**  $A_1$  e  $A_2$  correspondem a uma resposta teórica  $Y$  para uma energia fotônica nula ( $X=0$ ) e infinita, respectivamente.  $X_{50}$  é a energia fotônica que produz uma resposta entre  $A_1$  e  $A_2$  e  $p$  o parâmetro regulando a inclinação da curva entre  $A_1$  e  $A_2$ .

Dentro da mesma linha de pesquisa de Brainard e colaboradores (2001), no segundo artigo estudado, de Thapan e colaboradores (2001), a existência na retina humana de um novo sistema de fototransdução diferente de cones e bastonetes foi demonstrada. Assim, um novo fotopigmento baseado em opsinina de comprimento de onda curto mostrou ser o transdutor primário da supressão da melatonina e o responsável por respostas à luz não formadoras de imagem, como arrastamento de fase circadiana. Essa constatação foi obtida a partir das medições provenientes do seu experimento, as quais possibilitaram a plotagem de espectro de ação para a melatonina fisiologicamente derivada (representado pelos quadrados pretos da figura 3). Ela mostrou uma sensibilidade a comprimentos de onda curtos muito diferentes dos

apresentados pelas curvas, apresentadas também na figura 3, de visão dos sistemas visuais escotópico (bastonetes) e fotópico (cones), conforme funções de sensibilidade espectral escotópica ( $V'(\lambda)$ ) e fotópica ( $V(\lambda)$ ) adotadas pelo CIE (*Commission internationale de l'éclairage*) em 1951 e 1924, respectivamente.

**Figura 3: Espectro de ação da supressão de melatonina comparado às curvas de função de sensibilidade espectral escotópica e fotópica adotadas pelo CIE**



**Fonte:** Adaptado de Thapan e colaboradores (2001).

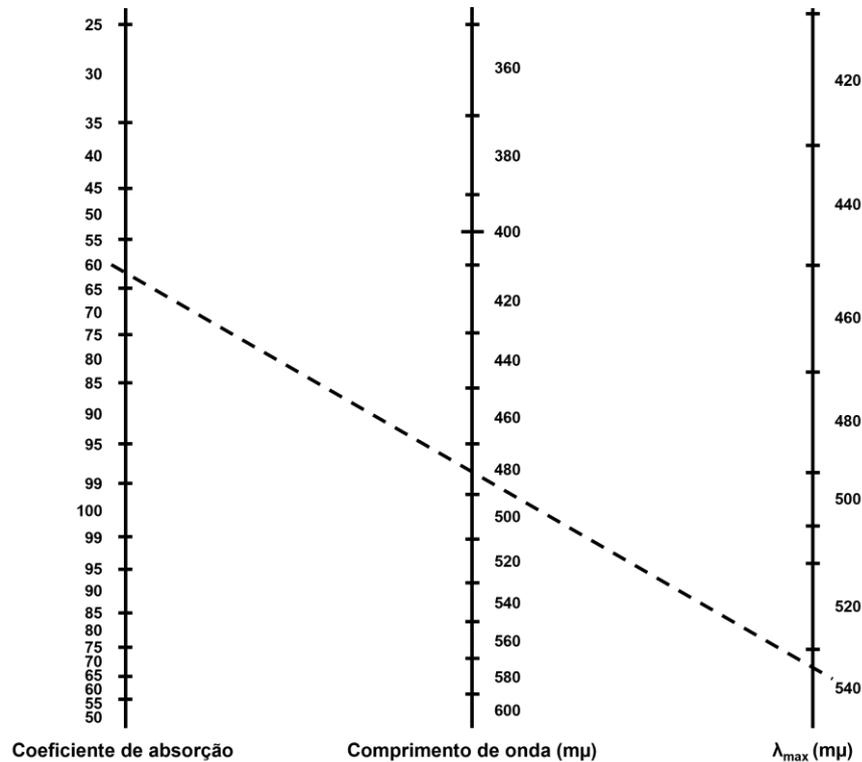
Legenda: Linha contínua (visão escotópica-bastonetes); linha pontilhada (visão fotópica-cones) e quadrinhos negros (supressão da melatonina).

Para obter uma curva que melhor se ajusta aos dados experimentais relativos à supressão da melatonina (quadrados pretos na figura 3) Thapan e colaboradores utilizaram séries de nomogramas de Dartnall geradas para opsinas hipotéticas [18]. Explicando brevemente a função dos nomogramas, eles são diagramas que representam, no plano, equações geométricas com duas ou mais variáveis. A nomografia é, portanto, um processo de cálculo pelo qual a relação entre as diversas variáveis da equação é representada por um sistema de linhas e pontos, cuja solução é encontrada a partir da leitura no diagrama.

A figura 4 apresenta um exemplo do nomograma desenvolvido por Dartnall.

No diagrama, pode-se ver que três pontos mutualmente relacionados ( $\lambda_{\max}$ , comprimento de onda  $\lambda$  e coeficiente de absorção %), representados em três escalas, são interceptados por uma linha pontilhada. Assim, verifica-se que para um pigmento visual com máximo de absorção em 533 m $\mu$  (escala  $\lambda_{\max}$ ), com coeficiente de absorção em 480 m $\mu$  (escala comprimento de onda), corresponde um coeficiente de absorção de 63%.

**Figura 4: Exemplo de nomograma para calcular o espectro de absorção de pigmentos visuais**



**Fonte:** Adaptado de Dartnall (1953)

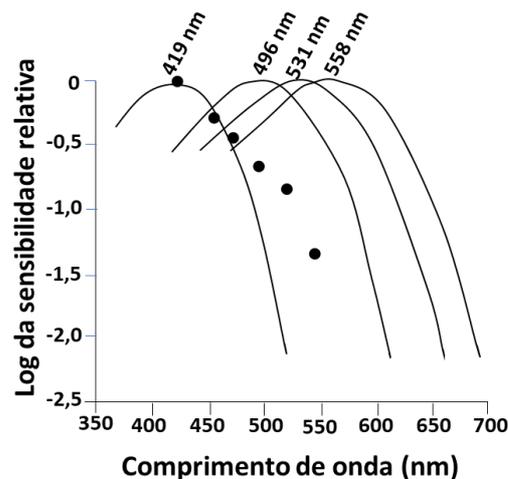
Legenda: A linha pontilhada intercepta as escalas dos pontos mutuamente relacionados. Ela mostra que o pigmento visual com  $\lambda_{\max}$  533 m $\mu$  (escala “ $\lambda_{\max}$ ”) com comprimento de onda 480 m $\mu$  (escala “comprimento de onda”) tem um coeficiente de absorção de 63% (escala “coeficiente de absorção”).

Voltando à figura 3, como se pode observar, o melhor ajuste aconteceu para o comprimento de onda 459 nm (coeficiente de determinação  $R^2 = 0,74$ ). Diferentemente, as curvas de sensibilidades da visão escotópica (bastonetes) e da visão fotópica (cones) atingiram valor máximo nos comprimentos de onda 505 nm e 555 nm, respectivamente. Este fato levou os pesquisadores à hipótese de que as células de bastonetes e cones não poderiam ser o principal sistema fotorreceptor envolvido na supressão da melatonina em humanos. Outra evidência desse fato foi observada por Thapan e colaboradores com a plotagem do espectro de ação para a supressão da melatonina corrigido com filtragem de lentes (curva de ajuste associada aos pontos pretos na figura 5), em comparação com os espectros de absorção de cones e bastonetes elaborados por Dartnall e colaboradores [19], apresentados nas demais curvas da figura 5: espectro de absorção dos cones sensíveis a comprimento de onda curto (S), com  $\lambda_{\max}=419$  nm; espectro de absorção de bastonetes com  $\lambda_{\max}=496$  nm; espectro de absorção dos cones sensíveis a comprimento de onda médio (M), com  $\lambda_{\max}=531$  nm e espectro de absorção dos cones sensíveis a comprimento de onda longo (L), com  $\lambda_{\max}=5518$  nm. Foi verificada falta de ajuste ( $r^2 < 0,1$ ) o que implicou em forte evidência de que cones e bastonetes não

poderiam estar sozinhos na resposta de supressão da melatonina.

Estes resultados suportaram a hipótese da existência de um novo fotopigmento de comprimento de onda curto envolvido na supressão da melatonina pela luz, diferente dos fotorreceptores cones e bastonetes. Outros resultados encontrados nos experimentos foram: 1) nas exposições à luz testadas ( $\lambda_{\text{max}}$  424, 456, 472, 496, 520 e 548 nm), as concentrações noturnas de melatonina foram suprimidas por luz monocromática de forma dependente da dose; 2) a supressão máxima de melatonina aconteceu 30-45 min após as luzes serem acesas; 3) todas as irradiâncias testadas foram superiores ao limiar para a visão e as mínimas requeridas para supressão da melatonina foram 1.9, 2.0, 1.8, 3.0, 7.0 e 7.2  $\mu\text{W cm}^{-2}$  para 424, 456, 472, 496, 520 e 548 nm, respectivamente; 4) para cada comprimento de onda, a supressão da melatonina aumentou com o aumento da irradiância.

**Figura 5: Espectro de ação da supressão de melatonina comparado ao dos sistemas visuais escotópicas e fotópicos**



**Fonte:** Adaptado de Thapan e colaboradores (2001).

Legenda: curva de círculos negros (supressão da melatonina) e demais curvas relativas aos cones S ( $\lambda_{\text{max}}=419$  nm), M ( $\lambda_{\text{max}}=531$  nm), L ( $\lambda_{\text{max}}=5518$  nm) e bastonetes ( $\lambda_{\text{max}}=496$  nm).

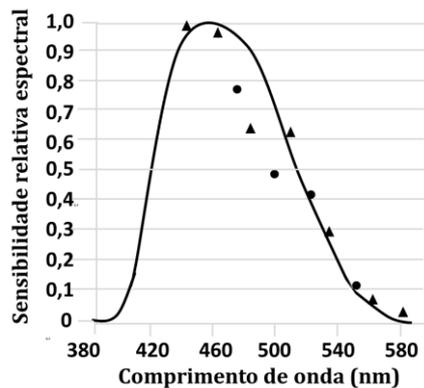
Para cada comprimento de onda, curvas de resposta à irradiância (IRC) foram construídas a partir da supressão média da melatonina para cada irradiância e ajustadas com curvas geradas conforme *SAS Institute, USA*, usando um modelo logístico de quatro parâmetros (Equação 2):

$$Y = \left( \frac{(a - c)}{\left(1 + \left(\frac{x}{b}\right)^d\right)} \right) + c$$

**Equação 2:** a = resposta quando a irradiância =0, c = resposta quando a irradiância é máxima, b = resposta metade da máxima, d = inclinação da curva. A curva que teve melhor ajuste ocorreu quando a=0, c=70 e d=1,5 (R2 = 0,99).

No terceiro artigo estudado, Gall e Bieske (2004) partiram de um estudo anterior [20], onde foi feita a formulação da “função de ação circadiana”  $c(\lambda)$ , obtida diretamente dos estudos seminais de Brainard e Thapan [8,10], conforme apresentado na figura 6. Nota-se que a maior sensibilidade espectral relativa ocorreu nas regiões de comprimentos de onda azul (440-485 nm) e violeta (380-440 nm).

**Figura 6: Sensibilidade espectral relativa por comprimento de onda, com a função de ação circadiana  $c(\lambda)$**



**Fonte:** Adaptado de Gal e Bieske (2004).

Legenda: curva sólida (função  $c(\lambda)$ ), triângulos (dados de Bainard e colaboradores (2001)), círculos (dados de Thapan e colaboradores (2001)).

A partir de  $c(\lambda)$ , definiram a “grandeza de radiação circadiana” ( $X_{ec}$ ) conforme fórmula a seguir, onde  $K=1$  (Equação 3).

$$X_{ec} = K \int X_{e\lambda} c(\lambda) d\lambda$$

**Equação 3:**  $K = 1$ ;  $X_{e\lambda}$  = distribuição espectral do fluxo radiante.

Estudos anteriores [21] denominaram a razão das integrais da grandeza circadiana e da grandeza fotométrica de “fator de ação circadiana” ( $a_{cv}$ ), formulado na Equação 4:

$$a_{cv} = \frac{\int X_{e\lambda} c(\lambda) d\lambda}{\int X_{e\lambda} v(\lambda) d\lambda}$$

**Equação 4:**  $c(\lambda)$  = função de ação circadiana;  $v(\lambda)$  = funções fotométricas;  $X_{e\lambda}$  = distribuição espectral do fluxo radiante.

Este fator de ação circadiana possibilita a comparação da ação de luzes com diferentes cores, sendo que a relação entre grandezas circadianas e grandezas fotométricas  $X_v$  (iluminância) é dada pela fórmula a seguir (Equação 5):

$$X_{ec} = \frac{a_{cv}}{K_m} X_v$$

**Equação 5:**  $K_m$  representa o valor máximo da eficiência espectral visual e é igual a 683 lm/W, mas quando se define o fluxo efetivo de uma dada radiação, aplica-se a constante  $K$  igual 1 e o valor do fluxo [14] se expressa em Watts.

Os valores de  $a_{cv}$  podem ser medidos pelos métodos: (i) medida espectral e (ii) medida integral com detetores adaptados de  $c(\lambda)$  [14]. No primeiro método, as medidas podem ser obtidas por espectro-radiômetros e o cálculo das grandezas é possível pelas três equações apresentadas acima. Já no segundo método, filtros são usados para a adaptação de detetores de sensibilidades espectrais especiais (câmeras LMK *mobile* e LMK *color*), que têm como resultado medições muito próximas de  $c(\lambda)$ . Ainda,  $a_{cv}$  é o meio pelo qual se podem obter grandezas circadianas a partir das grandezas fotométricas e é assumido como um indicador da habilidade de uma fonte de luz influenciar o relógio biológico dos humanos. Ele possibilita a comparação de luzes com diferentes cores.

É possível, também, obter valores de  $a_{cv}$  a partir da temperatura da cor correlacionada (CCT - *Correlated Colour Temperature*) e calcular valores de  $a_{cv}$  para distintas fontes de luz, incluindo fontes naturais, como de lâmpadas de diversos tipos. Para Gall e Bieske (2004), os efeitos circadianos são provocados não somente pelos valores de  $a_{cv}$  e iluminância na área de trabalho, mas também pela radiação efetiva absorvida pelos olhos. Para os autores, essas grandezas são influenciadas pelo comportamento da reflectância do ambiente. Segundo seus experimentos, irradiâncias de eficiência na modulação circadiana ocorrem na faixa entre 0,06 W/m<sup>2</sup> e 0,24 W/m<sup>2</sup>. Gall e Bieske (2004) concluíram com seus estudos que: 1) com a função de ação circadiana  $c(\lambda)$ , é possível determinar o efeito de diferentes tipos de fontes de luz; 2) o fator de ação circadiano  $a_{cv}$  é capaz de descrever estes efeitos; 3) estas grandezas possibilitam investigar os efeitos dos sistemas de iluminação; 4) a medição do fator de ação circadiano  $a_{cv}$  para lâmpadas, luminárias e sistemas de iluminação será essencial para melhorar a influência da luz no sistema circadiano humano.

Dando um passo adiante na modelização do espectro de supressão da melatonina, no quarto artigo pesquisado, Enezi e colaboradores (2011) identificaram que a recente descoberta das células ganglionares que expressam melanopsina na retina trazia um novo desafio para o desenvolvimento das métricas de iluminância. Assim, enfatizaram a sensibilidade espectral da fototransdução da melanopsina, que tem sido estudada em várias espécies. Essas pesquisas têm sido feitas por meio da comparação das respostas a uma faixa de estímulos

monocromáticos produzindo espectros de ação resultantes coincidentes com o perfil previsto (nomograma) de fotopigmento baseado numa opsina acoplada à vitamina A, com um pico de sensibilidade ( $\lambda_{\max}$ ) em torno de 480 nm. Os autores utilizaram esta função espectral para prever a sensibilidade da melanopsina para um amplo espectro de luzes, incluindo a luz branca. Determinaram, empiricamente, se a potência ótica ponderada (para cada comprimento de onda conforme o nomograma de pico em 480 nm) poderia prever a sensibilidade da melatonina para uma variedade de estímulos policromáticos. Os dados obtidos sugeriram que o nomograma 480 nm poderia ser empregado como a base para uma nova medida fotométrica de intensidade de luz (que eles chamaram de “melanópica”) relevante para fotorrecepção da melanopsina. Assim, Enezi e colaboradores (2011) consideraram relevante o desenvolvimento de uma unidade de medida fotométrica para a melanopsina. A unidade de medida fotométrica mais utilizada pelos pesquisadores circadianos é o lux ou lux fotópico, que quantifica a iluminância, a potência total da luz que cai numa superfície detetora de qualquer direção e é percebida por um observador humano padrão, conforme a Equação 6:

$$P\phi = 683 \int P(\lambda)V(\lambda)d\lambda$$

**Equação 6:**  $P\Phi$  é iluminância em lux,  $P(\lambda)$  é a potência espectral (irradiância) em  $W/m^2/nm$ ,  $V(\lambda)$  é a função de sensibilidade espectral fotópica (descreve a sensibilidade espectral da visão humana baseada no cone).

Para Enezi e colaboradores, seria vantajoso se houvesse uma unidade de medida fotométrica que fosse apropriada para a melanopsina. Assim, eles desenvolveram um método de estudo destes fotorreceptores *in vivo*, sem a influência de cones e bastonetes e utilizaram os perfis obtidos nos seus métodos para calcular a iluminância fotópica, usando uma função do CIE, de acordo com a Equação 7:

$$\phi = 5,03 \times 10^{15} \int P(\lambda) \cdot \lambda d\lambda$$

**Equação 7:**  $P$  é a potência espectral em  $W/cm^2/s$  e  $\lambda$  é o comprimento de onda em nm.

A iluminância melanópica ( $M\Phi$ ) foi calculada (Equação 8) usando uma versão modificada da equação da potência anteriormente apresentada como Equação 6:

$$M\phi = 4557 \int P(\lambda) \cdot V^z(\lambda)d\lambda$$

**Equação 8:**  $V^z(\lambda)$  é a função de eficiência espectral melanópica proposta, com  $\lambda_{\max} = 480nm$  (<http://lucasgroup.lab.ls.manchester.ac.uk/research/measuringmelanopicillumiance/>). A constante 4557 assegura que, para irradiância a 555 nm, 1 lux melanópico = 1 lux fotópico para um observador humano padrão. Isso se baseia na abordagem usada para relacionar lux escotópico e fotópico.

A iluminância melanópica compreende o perfil de sensibilidade espectral previsto da melanopsina, expresso em relação à potência ótica em vez de fluxo de fóton.  $V^z(\lambda)$  foi proposta a partir de dados obtidos em experimentos realizados com camundongos geneticamente modificados sem cones e bastonetes. Considerando a constatação em vários estudos de que não há grande variação entre distintas espécies de animais na sensibilidade espectral da melanopsina, investigaram se  $V^z(\lambda)$  poderia ser aplicada a humanos. Uma versão humana putativa de  $V^z(\lambda)$  foi gerada, desenvolvendo a equação já apresentada acima de  $M\phi$ , tendo uma validade similar como à da função  $V(\lambda)$ . Foi apontado que a baixa sensibilidade da fototransdução da melanopsina acarreta que medidas de luz em unidades melanópicas não são apropriadas sob condições de luz baixa, de acordo com experimentos com os ratos sem cones e sem bastonetes. Para irradiâncias mais altas, a faixa de sensibilidade da melanopsina é mais complexa, uma vez que os cones continuam sensíveis sob iluminação brilhante. Nos humanos, nos quais a visão do cone é espectralmente diferente do da melanopsina, existe a hipótese de que cones poderiam influenciar a sensibilidade espectral das respostas das células mRGC. Estes efeitos apresentam uma justificativa plausível para falhas na previsão de várias luzes policromáticas na supressão da melatonina e outras respostas biológicas nos humanos. Além disso, a descoberta de que alguns neurônios dentro do cérebro respondem à melanopsina, mas não à ativação de cones, confirma que o processamento central pode reduzir a influência do cérebro para algumas respostas. Segundo os autores, o emprego de quantidades melanópicas é importante para reconhecer que elas provêm um método de prever fotoativação da melanopsina melhor que a magnitude de comportamentos particulares ou respostas fisiológicas relativas às células mRGC (células gânglio retinais que expressão melanopsina). Concluindo, os autores afirmam que a metodologia de  $V^z(\lambda)$  provê um avanço sobre abordagens aceitas para quantificar luz em cronobiologia e indústria de iluminação.

Seguindo uma abordagem de pesquisa diferente, Aubé e colaboradores (2013), autores do quinto artigo estudado, estimaram os impactos de dispositivos luminosos considerando a distribuição espectral de potência (SPD = *Spectral Power Distribution*). Segundo estes autores, características espectrais específicas podem ser prejudiciais à noite e benéficas durante o dia, ou vice-versa. Por exemplo, durante a noite, a lâmpada haleto de metal rico em azul pode ser problemática para a saúde humana, mas durante o dia, pode ser apropriada para algumas terapias com luz. Os autores propuseram, entre outros, um índice para, de forma rápida, calcular o potencial impacto dos dispositivos luminosos na supressão da melatonina, para servir como novo padrão na indústria de iluminação e na produção de novas tecnologias

nesta área: o MSI (*Melatonin Suppression Index*), em português, Índice de Supressão de Melatonina). Este índice foi formulado pelos autores como sendo o da fórmula abaixo (Equação 9) e apresenta valores entre 0 a ~ 1.

$$MSI = \frac{\int_{380\text{ nm}}^{730\text{ nm}} \phi_{n(lamp)}(r, \lambda)M(\lambda)d\lambda}{\int_{380\text{ nm}}^{730\text{ nm}} \phi_{n(D65)}(r, \lambda)M(\lambda)d\lambda}$$

**Equação 9:**  $\Phi_{n(lamp)}$  é o SPD (distribuição espectral de potência) da lâmpada;  $\Phi_{n(D65)}$  é o SPD do iluminante padrão CIE D65 (foi escolhido pelos autores porque ele é proximamente relacionado aos três processos biológicos estudados) e corresponde ao sol do meio-dia no Oeste/Norte da Europa com CCT 6500 K;  $r = \textit{particle radius} = 1,608 \times 10^{-55} \text{ m}$ ;  $\lambda =$  comprimento de onda;  $M =$  função peso, que é a sensibilidade espectral da supressão de melatonina.

Segundo os autores, o MSI pode ser facilmente calculado com a ajuda de uma planilha<sup>1</sup>, caso se tenha um arquivo de SPD disponível. Este índice foi utilizado pelos autores para comparar diferentes tecnologias em termos de seus impactos espectrais, como mostrado na tabela 1. Ela apresenta as características fotométricas de lâmpadas, incluindo CCT (Temperatura Correlacionada da Cor), CRI (Índice de Renderização de Cores) e MSI (Índice de Supressão da Melatonina).

**Tabela 1 – Características fotométricas de lâmpadas sob luz direta**

Tipo de Lâmpada	Coordenadas de cromaticidade		Características fotométricas		
	x	y	CCT	CRI	MSI
LPS	0,58	0,42	1720	247	0,017
HPS	0,53	0,42	2010	19	0,118
Metal Halide	0,36	0,38	4500	48	0,624
Halógena	0,43	0,42	3200	92	0,377
Incandescente	0,48	0,43	2600	93	0,255
Fluorescente T8 branca fria	0,40	0,39	3730	82	0,435
LED 5000 K	0,36	0,36	4440	61	0,542
Philips LED 4000 K	0,38	0,39	4100	63	0,452
LED 2700 K	0,44	0,39	2760	37	0,285
Nichia Âmbar	0,57	0,42	1720	47	0,043
Lumiled PC Âmbar	0,57	0,42	1720	36	0,046
LED 5000 K Filtered	0,47	0,46	2910	55	0,172
LED 2700 K Filtered	0,52	0,45	2260	34	0,077
CIE D65	0,31	0,33	6504	100	1,000

**Fonte:** Adaptado de Aubé e colaboradores (2013).

Legenda: CCT é a Temperatura Correlacionada da Cor, CRI é o Índice de Renderização da Cor e MSI é o Índice de Supressão da Melatonina.

Um exemplo prático simples que se pode apresentar a partir do índice proposto é que, observando-se os dados do quadro 1 e tomando como referência a lâmpada HPS com MSI=0,118, nota-se que os dispositivos LPS, Nichia âmbar, Lumiled PC Âmbar e LED 2700 K filtered têm impacto potencial baixo na supressão da melatonina. Portanto, estas lâmpadas

<sup>1</sup> Disponível gratuitamente em: <http://galileo.graphyics.cegepsheerbrooke.qc.ca/lpds/index.php?n=Site.Products>

deveriam ser utilizadas para iluminação noturna para diminuir o potencial impacto da iluminação artificial na saúde humana, segundo Aubé e colaboradores (2013). No entanto, eles ressaltam que o MSI não deve ser considerado isoladamente, numa avaliação do impacto da utilização de uma lâmpada. Por exemplo, uma lâmpada com baixo MSI (conteúdo relativamente baixo de azul) pode impactar de forma importante a supressão da melatonina sempre que sua iluminância for tão alta que o fluxo absoluto de azul se torna elevado. Os autores explicam que uma avaliação global pode ser conseguida multiplicando-se o MSI pela iluminância da fonte luminosa de interesse.

Incorporando diversos novos fatores na modelização da supressão de melatonina pela luz, o sexto artigo estudado, de Rea e Figueiro (2016), resalta que dados empíricos de estudos anteriores [22,23] excluem qualquer espectro de ação de supressão noturna da melatonina baseado num fotopigmento único. Segundo os autores, resultados de experimentos eletrofisiológicos com vertebrados mostram que “enquanto axônios eferentes da ipRGC são a principal via de sinais de luz para o relógio central, dendritos aferentes recebem entradas indiretas da maioria dos bastonetes e cones distais”. Assim, um modelo completo de fototransdução circadiana humana deve contemplar: 1) todos os fotorreceptores da retina; 2) os mecanismos neurais de suporte; 3) a anatomia e fisiologia conhecidas da retina e do cérebro; 4) as interações neurais. Tendo como base essas diretivas, no artigo estudado, os autores formularam um novo modelo matemático da sensibilidade espectral do sistema circadiano humano (Equação 10):

$$CL_A = \begin{cases} 1548 \left[ \int Mc_\lambda E_\lambda d\lambda + \left( a_{b-y} \left( \int \frac{S_\lambda}{mp_\lambda} E_\lambda d\lambda - k \int \frac{V_\lambda}{mp_\lambda} E_\lambda d\lambda \right) - a_{rod} \left( 1 - e^{-\frac{\int V'_\lambda E_\lambda d\lambda}{RodSat}} \right) \right) \right] \\ \text{if } \int \frac{S_\lambda}{mp_\lambda} E_\lambda d\lambda - k \int \frac{V_\lambda}{mp_\lambda} E_\lambda d\lambda > 0 \\ 1548 \int Mc_\lambda E_\lambda d\lambda \text{ if } \int \frac{S_\lambda}{mp_\lambda} E_\lambda d\lambda - k \int \frac{V_\lambda}{mp_\lambda} E_\lambda d\lambda \leq 0 \end{cases}$$

**Equação 10:**  $CL_A$ =Luz Circadiana; a constante 1548 determina a normalização de  $CL_A$  para que radiação do corpo negro de 2856 k a 1000 lux tenha um valor de  $CL_A$  de 1000;  $E_\lambda$ =distribuição de irradiância espectral da fonte de luz;  $Mc_\lambda$ =melanopsina (corrigida para transmitância de lentes cristalinas);  $S_\lambda$ =cone S fundamental;  $mp_\lambda$ =transmitância de pigmento macular;  $V_\lambda$ = função da eficiência luminosa fotópica;  $V'_\lambda$ =função da eficiência luminosa escotópica; RodSat= Constante de meia saturação para branqueamento dos bastonetes = 6.5 W/m<sup>2</sup>; parâmetros (representam as interações entre os tipos de receptores), sendo  $k = 0,2616$ ,  $a_{b-y}$  (define a magnitude e limiar da resposta do canal oponente b-y (*blue-yellow*)) = 0,700;  $a_{rod}$  (define a magnitude e limiar da resposta dos bastonetes)=3,300.

No cálculo de  $CL_A$ , todos os fotopigmentos contribuem para o cálculo da sensibilidade espectral circadiana humana. Assim sendo, a métrica contempla: 1) o controle dos bastonetes sobre a sensibilidade absoluta das contribuições dos cones para o modelo; 2) os limites das

respostas dos cones à luz, processamento dos limites das respostas dos cones à luz, por meio de mecanismo de oponência espectral azul versus amarelo (*blue* versus *yellow*:  $b-y$ ); 3) a diferença entre a resposta do cone S e a soma das respostas dos cones L e M representando o mecanismo  $b-y$ ; 4) se a distribuição espectral de potência da fonte de luz causar um sinal “azul” ( $b-y > 0$ ), a saída do mecanismo  $b-y$  será acionada à resposta dos ipRGCs, mas nenhuma resposta é somada à do ipRGC se a distribuição espectral de potência da fonte de luz causar o sinal “*yellow*” ( $b-y < 0$ ), ou não gera resposta se causar sinal verde “*green*” ( $b-y = 0$ ). Para as duas últimas condições, a sensibilidade espectral do sistema é definida somente pela melanopsina. Assim, a métrica chamada Estímulo Circadiano (CS) foi concebida para estimar a efetividade do estímulo da luz na retina para modulação do sistema circadiano humano. CS é proporcional ao percentual de supressão da melatonina noturna e ao  $\log_{10} CL_A$  (Equação 11).

$$CS = 0,7 - \frac{0,7}{1 + \left(\frac{CL_A}{355,7}\right)^{1,1026}}$$

**Equação 11:** CS é proporcional ao percentual de supressão da melatonina noturna e ao  $\log_{10} CL_A$

A partir das métricas propostas, os autores discutem duas abordagens para adotar métricas para especificar luz circadiana efetiva para iluminação arquitetural. A primeira abordagem seria fazer recomendações de iluminação com base na função de eficiência luminosa fotópica convencional ( $V_\lambda$ ). Para os autores, para se fazer recomendações circadianas efetivas, deveria ser aplicada “correção” nas métricas fotópicas convencionais para se levar em conta a tendência de comprimento de onda longo de  $V_\lambda$ . Haveria necessidade da adoção de uma função de eficiência luminosa melhor que  $V_\lambda$ , que fosse representativa do espectro de sensibilidade do sistema circadiano humano. Isso viabilizaria uma estimativa mais precisa do impacto do espectro da lâmpada e da intensidade luminosa na modulação do sistema circadiano. Os autores citam a tentativa de Gall e Bieske [14], já apresentada nesta revisão, apontando que a função proposta não levou em consideração a neuroanatomia, a neurofisiologia e as características mais específicas do sistema circadiano em diferentes níveis. Outra tentativa referenciada foi a de Bellia e Seraceni [23], que propuseram o uso da melanopsina como uma função de eficiência luminosa. Contudo, como já apontado por Rea e Figueiro, uma função baseada num único fotopigmento não parece ser razoável. A segunda abordagem seria “abraçar a métrica CS”. Segundo eles, ela é a mais precisa até o momento, e a única abordagem já validada para se caracterizar como um estímulo de luz gera supressão de melatonina humana. Embora a métrica CS seja baseada num método de cálculo não-linear,

segundo seus criadores, isso não é problema, pois: 1) uma planilha está publicamente disponível (<http://www.lrc.rpi.edu/programs/lightHealth/index.asp>); 2) espectro-radiômetros portáteis e softwares hoje disponíveis tornam a medição de CS tão fácil quanto medir iluminância fotópica. Os pesquisadores apontam que a métrica CS tem sido utilizada com sucesso para quantificar intervenções na luz em estudos de laboratório com estímulos luminosos [23] como também em estudos sobre a iluminação de submarinos [24], facilidades para pessoas com a doença de Alzheimer [25] e escritórios [26]. Nas aplicações em saúde, CS pode ser preditivo de alguns resultados clínicos relevantes, como: 1) alinhamento de ritmos de melatonina com eventos do sono [24], reduções na depressão e agitação nas pessoas com doença de Alzheimer [25] e melhor qualidade de sono à noite para pessoas que trabalham em escritórios durante o dia [26].

#### 4 DISCUSSÃO

Foram discutidas, neste trabalho, diferentes métricas, sem comparação dos resultados, por indisponibilidade de bases de dados e *software* para o seu processamento. Contudo, um dos artigos pesquisados [27] comparou as mesmas métricas para avaliar os efeitos circadianos de fontes reais de luz (lâmpadas típicas), utilizando espectros de ação e planilhas para calcular as diferentes medidas referentes a lâmpadas típicas. O fato mostrou a dificuldade de se ter uma métrica universalmente aceita. O estudo comparou as métricas apresentadas no quadro 2.

**Quadro 2 – Métricas comparadas no artigo de Lowry (2018)**

Métrica	Autores e referências
Fator de ação circadiana ( $a_{cv}$ )	Gall e Bieske (2004) [14]
Temperatura correlata da cor (CCT)	Gall e Bieske (2004) [14]
Eficiência espectral melanópica ( $V_z(\lambda)$ )	Enezi e colaboradores (2011) [15]
Índice de supressão da melatonina (MSI)	Aubé e colaboradores (2013) [16]
Luz Circadiana ( $CL_A$ )	Rea e Figueiro (2016) [17]

**Fonte:** Autores desta pesquisa.

Conforme destacado por Lowry (2018), a maioria das medidas dos efeitos circadianos realizadas, até o momento, usaram a supressão da melatonina noturna como marcador. Os primeiros dados obtidos foram baseados em fontes de luz monocromática e mostraram que a supressão da melatonina era dependente do comprimento de onda [8,10], motivando pesquisadores a estimarem um espectro de ação para lidar com fontes convencionais policromáticas, irradiando múltiplos comprimentos de onda. Cada modelo foi baseado na sensibilidade relativa da resposta circadiana a diferentes comprimentos de onda ( $\lambda$ ), portanto, as formulações foram feitas como uma função do comprimento de onda. Os modelos propostos também levaram em conta a distribuição espectral de potência (SPD), geralmente

quantificada através de cálculos fotométricos de fluxo luminoso e iluminância. A comparação realizada por Lowry levou em consideração o potencial de modulação circadiana de diferentes lâmpadas com a mesma iluminância e utilizou cálculos relativos à quantidade fotométrica, fluxo ou iluminância na seguinte fórmula (Equação 12):

$$\text{Fator de conversão} = K \frac{\int_{\lambda} P(\lambda)C(\lambda)d\lambda}{\int_{\lambda} P(\lambda)v(\lambda)d\lambda}$$

**Equação 12:**  $P(\lambda)$  é a potência espectral (irradiância) em  $W/m^2/nm$ ;  $V(\lambda)$  é a função de sensibilidade espectral fotópica;  $C(\lambda)$  é a sensibilidade relativa da resposta circadiana a diferentes comprimentos de onda e  $K$  é uma constante de escala.

O interesse de Lowry era verificar se importa qual métrica usar para comparar o potencial circadiano de lâmpadas diferentes, provendo a mesma iluminância. Os resultados obtidos para cada métrica avaliada com diferentes fontes luminosas são mostrados na Tabela 2. Lowry classificou a tabela pelo CCT e pode-se ver que as demais medidas têm uma correlação com CCT, mas não suficiente para manter esta classificação. Isso sugere que o CCT seria um indicador pobre para o efeito circadiano relativo. Além disso, pode-se verificar também que com exceção do CL, as outras métricas seguem uma tendência similar.

**Tabela 2 – Valores das métricas calculadas utilizando a equação 11**

Tipos de lâmpada	CCT(K)	Métricas			
		WELL <sup>2</sup> ( $V^z(\lambda)$ )	MSI	$a_{cv}$	CL per lux
Fluorescente	2700	0.36	0.28	0.26	0.60
led	2700	0.43	0.30	0.31	0.79
incandescente	2700	0.47	0.30	0.31	0.85
fluorescente	2900	0.46	0.34	0.35	0.84
led	3000	0.42	0.28	0.29	0.77
incandescente	3000	0.49	0.32	0.33	0.89
led	3500	0.44	0.32	0.33	0.81
fluorescente	4000	0.56	0.43	0.45	0.98
led	4000	0.68	0.50	0.54	0.66
led	4288	0.72	0.63	0.66	1.00
led	4440	0.59	0.54	0.56	0.78
led	4803	0.63	0.62	0.55	0.70
led	5000	0.62	0.59	0.60	0.83
fluorescente	5000	0.73	0.65	0.65	0.77
led	5896	0.75	0.70	0.72	1.12
fluorescente	6400	0.86	0.73	0.76	1.01

Fonte: Adaptado de Lowry (2018).

Para avaliar melhor o nível de concordância na classificação das lâmpadas para efeito circadiano, Lowry calculou o coeficiente de correlação de classificação de Spearman, como mostrado na tabela 3.

<sup>2</sup> WELL Building Standard adotou a abordagem da função sensibilidade melanópica -  $V^z(\lambda)$ , com dados escalonados de forma que os valores sejam idênticos à definição padrão de lux para um espectro de luz de energia perfeitamente uniforme, ou seja, CIE Iluminante padrão E, por isso Lowry utiliza a nomenclatura para se referir à métrica da sensibilidade melanópica.

**Tabela 3 – Coeficientes de correlação de classificação de Spearman para todas as lâmpadas**

Métrica	CCT(K)	WELL ( $V^z(\lambda)$ )	MSI	$a_{cv}$	CL per lux
CCT(K)	1,00				
WELL ( $V^z(\lambda)$ )	0,88	1,00			
MSI	0,93	0,96	1,00		
$a_{cv}$	0,92	0,95	0,99	1,00	
CL per lux	0,30	0,40	0,40	0,46	1,00

Fonte: Adaptado de Lowry (2018).

Como pode ser visto na tabela 3, existe uma concordância pobre entre a métrica CL e as demais. Como WELL, MSI e  $a_{cv}$  possuem uma concordância próxima, assim faria pouca diferença em utilizar uma delas para fazer a seleção da lâmpada. Na visão de Lowry, as decisões mais significativas ficariam entre as medidas baseadas no espectro de ação WELL e CL, levando a decisões diferentes. Para ele, a escolha da métrica importa e depende do tipo da lâmpada. Para as fluorescentes, o acordo entre as métricas é melhor, assim elas poderiam ser classificadas pelo CCT, por ser mais fácil sua derivação. Para lâmpadas LED, a classificação é mais incerta. Até que haja evidências mais robustas para os efeitos circadianos durante o dia, não somente para a supressão da melatonina noturna, não é possível identificar uma métrica como superior.

## 5 CONCLUSÃO

Várias métricas para estimativa do impacto da luz na função circadiana foram apresentadas neste trabalho de revisão. É consenso entre vários outros pesquisadores que ainda não existe uma métrica que seja universalmente aceita. Contudo, as pesquisas têm crescido nos últimos anos e o tema se constitui em um importante campo de estudo. A existência de métricas confiáveis e aceitas pela academia, fabricantes e profissionais de arquitetura e saúde, mostra-se de fundamental importância. Portanto, a pesquisa neste campo deve continuar. Além disso, a função das células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis da retina humana (ipRGCs) ainda não está totalmente entendida. Os efeitos da estimulação dos ipRGCs contemplam [27] arrastamento circadiano, aumento do estado de alerta e atividade, determinação do início do sono e modulação da cognição. Entender como a luz pode impactar a saúde humana nestes aspectos é de extrema importância e sem dúvidas será tema de estudos futuros.

Espera-se que o presente trabalho possa contribuir para uma apreciação geral das métricas propostas, inicialmente, para estudo do impacto da luz na função da melatonina. Acredita-se que compilar e analisar estas informações pode ser de grande utilidade para que pesquisadores e demais profissionais interessados explorem as possibilidades de se estimar o impacto de

diferentes condições de iluminação na modulação de funções circadianas e outras relacionadas à não-formação-de-imagem (NIF). Aplicadas a diferentes contextos, estas análises poderiam trazer mudanças importantes e favoráveis à saúde humana em projetos de iluminação em diversos tipos de ambiente, produção de lentes oftálmicas, telas, filtros, películas e dispositivos óticos em geral.

## 6 REFERÊNCIAS

- [1] HIGUCHI, Shigekazu; NAGAFUCHI, Yuki; LEE, Sang-il; HARADA, Tetsuo. Influence of Light at Night on Melatonin Suppression in Children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 99, n. 9, p. 3298–3303, 1 set. 2014. DOI <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1629>.
- [2] GOOLEY, Joshua J.; CHAMBERLAIN, Kyle; SMITH, Kurt A.; *et al.* Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 96, n. 3, p. E463-E472, 1 mar. 2011. DOI <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2098>.
- [3] ZEITZER, Jamie M.; DIJK, Derk-Jan; KRONAUER, Richard E.; BROWN, Emery N.; CZEISLER, Charles A. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. **The Journal of Physiology**, Los Angeles, v.526, n. 3, p. 695–702, 01 ago. 2000. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x>.
- [4] STEVENS, Richard G. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 38, n. 4, p. 963–970, 1 ago. 2009. DOI <https://doi.org/10.1093/ije/dyp178>.
- [5] NAVARA, Kristen J.; NELSON, Randy J. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. **Journal of Pineal Research**, Athens, v. 43, n. 3, p. 215–224, 25 jun. 2007. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00473.x>.
- [6] TAKEDA, Junko. Molecular Mechanisms of UVR8-Mediated Photomorphogenesis Derived from Reevaluation of Action Spectra. **Photochemistry and Photobiology**, 202. Volume 97, Issue 5, p. 903-910.
- [7] POLETINI, Maristela O.; RAMOS, Bruno C.; MORAES, Maria N.; CASTRUCCI Ana M. L. Nonvisual opsins and the regulation of peripheral clocks by light and hormone. **Photochemistry and Photobiology**, 2015, v. 91, p. 1046-1055.
- [8] BRAINARD, Georg C.; HANIFIN, John P.; GREESON, Jeffrey M.; BYRNE, Brenda; GLICKMAN, Gena; GERNER, Edward; ROLLAG, Mark D. Action Spectrum for Melatonin Regulation in Humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], p. 6405–6412, 15 ago. 2001. DOI <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-16-06405.2001>.
- [9] ALKOZI, H. A. Melatonin and melanopsin in the eye: friends or foes? **Anales de la**

**Real Academia Nacional de Farmácia**, 85(1), 49-59, abril 2019.

- [10] THAPAN, Kavita; ARENDT, Josephine; SKENE, Debra J. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. **The Journal of Physiology**, Guildford, v. 535, n. 1, p. 261-267, 01 ago. 2001. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00261.x>.
- [11] BERSON, David M.; DUNN, Felice A.; TAKAO, Motoharu. Phototransduction by Retinal ganglion Cells That Set the Circadian Clock. **Science**, v. 295, p. 1070-1073, 8 fev 2002. doi :10.1126/science.1067262.
- [12] BUSATTO, N.; DALLA MORA, T.; PERON, F.; ROMAGNONI, P. Circadian Lighting Experiences in an Health Residence for Non Self-Sufficient Elderly People. **Proceedings of BSO: 4th Building Simulation and Optimization Conference**, Cambridge, UK, p. 11-12, set. 2018.
- [13] MAYORGA, M. Influência de los Transtornos Alimentícios como Anorexia y Bulimia en el Desarrollo de Defectos Visuales y Refractivos. Disertación de grado previo a la obtención del título de licenciada em optometria, **Pontificia Universidad Católica del Ecuador**. Maio de 2009.
- [14] GALL, Dietrich; BIESKE, Karin. Definition and measurement of circadian radiometric quantities. Light and health - non-visual effects: proceedings of the **CIE symposium 04**, 30 Set - 2 Out. 2004, Vienna, Austria. Commission internationale de l'éclairage, 2004, p. 129-132. ISBN 3-901-90637-1
- [15] ENEZI, Jazi al; REVELL, Victoria; BROWN, Timothy; WYNNE J.; SCHLANGEN, Luc; LUCAS, Robert. A “Melanopic” Spectral Efficiency Function Predicts the Sensitivity of Melanopsin Photoreceptors to Polychromatic Lights. **Journal of Biological Rhythms**, 2011, 26(4): 314-323 doi: 10.1177/0748730411409719
- [16] AUBÉ, Martin; ROBY, Johanne; KOCIFAJ, Miroslav. Evaluating Potential Spectral Impacts of Various Artificial Lights on Melatonin Suppression, Photosynthesis, and Star Visibility. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n. 7, 05 jul. 2013. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067798>.
- [17] REA, Mark.; FIGUEIRO, Mariana. G. Light as a circadian stimulus for architectural lighting. **SAGE Journals**, Troy, v. 50, n. 4, 06 dez. 2016. Lighting Research & Technology, p. 497-510. DOI <https://doi.org/10.1177/1477153516682368>.
- [18] DARTNALL, H. J. A. The interpretation of spectral Sensitivity Curves. **Oxford Academic**, Oxford, v. 9, n. 1, 01 jan. 1953. **British Medical Bulletin**, p. 24-30. DOI <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a074302>.
- [19] DARTNALL, H. J. A.; BOWMAKER, J. K.; MOLLON, John Dixon. Human visual pigments: microspectrophotometric results from the eyes of seven persons. In: Biological Sciences, 1218., 1983, London. **Proceedings of The Royal Society B**. London: The Royal Society, 22 nov. 1983. p. 115-130. DOI <https://doi.org/10.1098/rspb.1983.0091>.
- [20] GALL, Dietrich. Circadiane Lichtgrößen und deren messtechnische Ermittlung. **Licht**

54, 11/12, p. 1292–1297, 2002.

- [21] GALL, Dietrich; LAPUENTE, Virginia. Beleuchtungsrelevante Aspekte bei der Auswahl eines förderlichen Lampenspektrums. **Licht** 54, p. 860 – 871, 2002.
- [22] REA, Mark S.; FIGUEIRO, Mariana G.; BULLOUGH, John D.; BIERMAN, Andrew. A model of phototransduction by the human circadian system. **ScienceDirect**, Troy, v. 50, n. 2, 15 dez. 2005. *Brain Research Reviews*, p. 213–228. DOI <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.07.002>.
- [23] BELLIA, Laura.; SERACENI, M. A proposal for a simplified model to evaluate the circadian effects of light sources. **SAGE Journals**, Naples, v. 46, n. 5, 13 jun. 2013. *Lighting Research and Technology*, p. 493-505. DOI <https://doi.org/10.1177/1477153513490715>.
- [24] YOUNG, Colin R.; JONES, Geoffrey E.; FIGUEIRO, Mariana G.; SOUTIÈRE, Shawn E.; KELLER, Matthew W.; RICHARDSON, Annely M.; LEHMANN, Benjamin J.; REA, Mark S. At-sea trial of 24-h-based submarine watchstanding schedules with high and low correlated color temperature light sources. **Sage Journals**, Troy, v. 30, n. 2, 02 abr. 2015. *Journal of Biological Rhythms*, p. 144–154. DOI <https://doi.org/10.1177/0748730415575432>.
- [25] FIGUEIRO, Mariana G.; PLITNICK, Barbara A.; LOK, Anna; JONES, Geoffrey E.; HIGGINS, Patricia; HORNICK, Thomas R.; REA, Mark S. Tailored lighting intervention improves measures of sleep, depression and agitation in persons with Alzheimer’s disease and related dementia living in long-term care facilities. **Dovepress**, Troy e Cleveland, v. 9, 12 set. 2014. *Clinical Interventions in Aging*, p. 1527–1537. DOI <https://doi.org/10.2147/CIA.S68557>.
- [26] FIGUEIRO, Mariana G.; REA, Mark. S. Office lighting and personal light exposures in two seasons: impact on sleep and mood. **Sage Journals**, Troy, v. 48, n. 3, 19 dez. 2014. *Lighting Research and Technology*, p. 352–364. DOI <https://doi.org/10.1177/1477153514564098>.
- [27] LOWRY, Gordon. A comparison of metrics proposed for circadian lighting and the criterion adopted in the WELL Building Standard. In: *Stretching the Envelope*, 2018, London South Bank University. **CIBSE Technical Symposium**, 2018. London: LSBU, 12-13 abr. 2018, p. 1-10.