

**INFLUÊNCIA DA SONOLÊNCIA DIURNA
EXCESSIVA E QUALIDADE DO SONO NOS NÍVEIS
SÉRICOS DE BDNF E NGF EM ADOLESCENTES**

**SÃO LUÍS, MA
FEVEREIRO – 2020**

JOÃO FERREIRA SILVA JUNIOR

**INFLUÊNCIA DA SONOLÊNCIA DIURNA EXCESSIVA E QUALIDADE DO SONO
NOS NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF E NGF EM ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dra. Cláudia Maria Coelho Alves

**SÃO LUÍS, MA
FEVEREIRO – 2020**

**INFLUÊNCIA DA SONOLÊNCIA DIURNA EXCESSIVA E QUALIDADE DO SONO
NOS NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF E NGF EM ADOLESCENTES**

JOÃO FERREIRA SILVA JUNIOR

Dissertação aprovada em _____ de _____ de _____ pela banca
examinadora constituída dos seguintes membros:

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Cláudia Maria Coelho Alves
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Maria Vera Lúcia Moreira Leitão Cardoso
Examinadora Externa
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro de Almeida
Examinadora Interna
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Aurean D'Eça Junior
Suplente
Universidade Federal do Maranhão

Dedico esta dissertação à minha mãe Antonieta Gomes Silva pela incansável disposição em me ajudar sempre que necessito e à Ivonete Gomes Silva (*in memoriam*) pela sua luta até os últimos minutos de sua vida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Claudia Maria Coelho Alves, pelo grande apoio concedido durante o processo laborioso da produção desta dissertação.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PGSC) pelos conhecimentos adquiridos que tornarão minha vida acadêmica e profissional mais coesa e produtiva.

Aos professores do PGSC pela infinita ajuda em todos os momentos que precisei, em especial aos professores Alcione Miranda dos Santos, Cecília Cláudia Costa Ribeiro de Almeida, Rosângela Fernandes Lucena Batista e Antônio Augusto Moura da Silva, sem vocês teria sido muito mais difícil.

A todos os funcionários do Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão, do núcleo de pesquisa, da secretaria da pós-graduação em saúde coletiva, pelo suporte em todos os momentos.

“Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa”. João 14:6

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1 – Causas da Sonolência Diurna Excessiva.....	24
Figura 2 – Fluxograma da coorte de São Luís, MA	35
Figura 3 – Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) da relação entre a qualidade do sono, sonolência diurna excessiva e o BDNF	41
Figura 4 – Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) da relação entre a qualidade do sono, sonolência diurna excessiva e o NGF	42

ARTIGO

Figura 1 – Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) da relação entre a qualidade do sono, sonolência diurna excessiva e o BDNF	64
Figura 2 – Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) da relação entre a qualidade do sono, sonolência diurna excessiva e o NGF	65
Figura 3 – <i>Boxplot's</i> do escore de propensão por qualidade do sono e por sonolência diurna excessiva.....	71

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1 – Características sociodemográficas e de estilo de vida, qualidade do sono (PSQI-BR), sonolência diurna excessiva (ESS-BR) e neurotrofinas.....	66
Tabela 2 - Balanceamento ponderado das variáveis preditoras dos modelos estimados.....	67
Tabela 3 - Efeito médio de tratamento (ATE) da qualidade do sono (PSQI-BR), componentes da PSQI-BR e sonolência diurna excessiva (ESS-BR) nos níveis séricos do BDNF e NGF ...	68
Tabela 4 - Efeito médio de tratamento (ATE) da qualidade do sono (PSQI-BR), componentes da PSQI-BR e sonolência diurna excessiva (ESS-BR) nos níveis séricos do BDNF por sexo	69
Tabela 5 - Efeito médio de tratamento (ATE) da qualidade do sono (PSQI-BR), componentes da PSQI-BR e sonolência diurna excessiva (ESS-BR) nos níveis séricos do NGF por sexo ..	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDNF	- Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
NGF	- Fator de Crescimento Neural
SDE	- Sonolência Diurna Excessiva
PSQI-BR	- Inquérito de Qualidade do Sono de Pittsburgh
ESS-BR	- Escala de Sonolência de Epworth
REM	- Sono com Movimentos Rápido do Olhos
NREM	- Sono sem Movimentos Rápido dos Olhos
OMS	- Organização Mundial de Saúde
ONU	- Organização das Nações Unidas
SAFS	- Síndrome do Atraso das Fases do Sono
PSG	- Polissonografia
EEG	- Eletroencefalografia
EOG	- Eletro-oculograma
EMG	- Eletromiografia
NT-3	- Neurotrofina 3
NT-4/5	- Neurotrofina 4/5
RPS	- Consórcio de coortes de Ribeirão Preto, Pelotas e São Luís
RedCap	- <i>Research Electronic Data Capture</i>
SAOS	- Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
DAG	- Gráfico Acíclico Direcionado do inglês <i>Directed Acyclic Graphic</i>
pg/ml	- Picograma por mililitros
PSQI	- <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
ESS	- <i>Epworth Sleepiness Scale</i>
N3	- Fase 3 do sono não rápido dos olhos
Hz	- Hertz

SILVA JUNIOR, João Ferreira, **Influência da sonolência diurna excessiva e qualidade do sono nos níveis séricos de BDNF e NGF em adolescentes**, 2020, Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 101p.

RESUMO

Introdução: O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento neural (NGF) são amplamente expressos no cérebro e desempenham um papel importante na neuroplasticidade, neurogênese e aumento de conexões neuronais. Estudos anteriores descobriram que níveis séricos reduzidos dessas proteínas estão associados a distúrbios do sono em humanos. **Objetivo:** Analisar a influência da sonolência diurna excessiva (SDE) e da qualidade de sono nos níveis séricos do BDNF e do NGF em adolescentes. **Métodos:** Estudo transversal de base populacional realizado com dados de uma coorte de nascimentos brasileira, com amostra de 513 adolescentes entre 18 e 19 anos. A qualidade do sono foi avaliada através do inquérito de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e a SDE através da escala de Epworth (ESS-BR). Os níveis séricos das neurotrofinas foram mensurados através de kits com tecnologia Luminex™. Para análise, utilizou-se modelos estruturais marginais, estimado em dois passos, um modelo preditivo e outro explicativo comparando expostos e não expostos. **Resultados:** Adolescentes com menor qualidade do sono não diferiram dos não expostos nos níveis do BDNF (p valor = 0.191) e NGF (p valor = 0.524). Adolescentes com SDE apresentaram -1.12 pg/ml no NGF (p valor = 0.042). Os que tiveram sono ≤ 6 horas e eficiência de sono $\leq 75\%$ apresentaram aumento no BDNF em 58.89 pg/ml e 75.14 pg/ml respectivamente. Os que tinham disfunção diurna mostraram BDNF reduzido em -62.87 pg/ml. **Conclusão:** A redução do NGF nos adolescentes diurno sonolentos e a redução do BDNF na disfunção diurna, parece estar relacionado à pressão para dormir, reduzindo as funções corticais altas para suprir um déficit acumulado ou devido distúrbios prévios. O aumento do BDNF nas condições de menor duração e menor eficiência do sono parece ser um mecanismo adaptativo potencializando a neurogênese e mantendo conexões neuronais ativas, reduzindo assim o declínio cognitivo.

Palavras-chave: Adolescentes; Sono; Dissonias; BDNF; NGF.

SILVA JUNIOR, João Ferreira, **Influence of excessive daytime sleepiness and sleep quality on serum levels of BDNF and NGF in adolescents**, 2020, Dissertation (Master in Collective Health) - Postgraduate Program of Collective Health, Federal University of Maranhão, São Luís, 101p.

ABSTRACT

Background: The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neural growth factor (NGF) are widely expressed in the brain and play an important role in neuroplasticity, neurogenesis and increased neuronal connections. Previous studies have found that reduced serum levels of these proteins are associated with sleep disorders in humans. **Objective:** To analyze the influence of excessive daytime sleepiness (EDS) and sleep quality on serum levels of BDNF and NGF in adolescents. **Methods:** Cross-sectional population-based study conducted with data from a Brazilian birth cohort, with a sample of 513 adolescents between 18 and 19 years old. Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and EDS using the Epworth Sleepiness Scale (ESS). Serum levels of neurotrophins were measured using kits with Luminex™ technology. For analysis, we used marginal structural models, estimated in two steps, a predictive and an explanatory model comparing exposed and unexposed. **Results:** Adolescents with lower sleep quality didn't differ from those not exposed in BDNF (p value = 0.191) and NGF (p value = 0.524) levels. Adolescents with EDS had -1.12 pg/ml in the NGF (p value = 0.042). Those who had sleep ≤ 6 hours and sleep efficiency $\leq 75\%$ showed an increase in BDNF by 58.89 pg/ml and 75.14 pg/ml respectively. Those with daytime dysfunction showed reduced BDNF by -62.87 pg/ml. **Conclusion:** The reduction of NGF in adolescents with EDS and the reduction of BDNF in daytime dysfunction, seems to be related to pressure to sleep, reducing high cortical functions to supply an accumulated deficit or because previous disease. The increase in BDNF in conditions of shorter duration and less sleep efficiency seems to be an adaptive mechanism potentiating neurogenesis and maintaining active neuronal connections, thus reducing cognitive decline.

Keywords: Adolescents; Sleep; Dyssonias; BDNF; NGF.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	16
2.1	Geral	16
2.2	Específicos	16
3	REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1	O sono como objeto de pesquisa e nos desfechos em saúde	17
3.2	Características fisiológicas do sono	18
3.2.1	O sono normal em adolescentes	21
3.2.2	Sonolência diurna excessiva (SDE) em adolescentes	23
3.2.3	Avaliação objetiva do sono	24
3.2.4	Avaliação subjetiva do sono	25
3.3	Neurotrofinas	25
3.2.1	Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)	26
3.2.2	Fator de crescimento neural (NGF)	28
3.4	Repercussões da privação de sono nas neurotrofinas	29
3.4.1	Evidências em estudos experimentais em modelo animal	29
3.4.2	Evidências em estudos clínicos e observacionais	31
4	MÉTODOS	34
4.1	Delineamento do estudo	34
4.2	População e amostra do estudo	34
4.2.1	CrITÉRIOS de inclusão	35
4.2.2	CrITERIOS de não inclusão	35
4.3	Procedimento de coleta de dados	35
4.4	Variáveis em estudo	37
4.4.1	Variáveis observadas/dependentes	37
4.4.2	Variáveis observadas/independentes	38
4.4.3	Variáveis de ajuste	38
4.4	Análise estatística	40
4.4	Aspectos éticos	42
5	RESULTADOS	43
5.1	Artigo	43

6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
	REFERÊNCIAS.....	71
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	82
	ANEXO B – QUESTIONÁRIO GERAL 1 ABREVIADO	84
	ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	97
	ANEXO D – NORMAS DA REVISTA <i>SLEEP MEDICINE</i>.....	96

1 INTRODUÇÃO

A duração e a qualidade do sono em adolescentes têm se tornado uma questão de saúde pública (OWENS; WEISS, 2017). O estilo de vida contemporâneo associado às alterações inerentes à adolescência tem promovido uma piora da qualidade do sono e elevado os riscos para desfechos negativos na saúde dessa população. A adolescência é o segundo período mais dinâmico de desenvolvimento do sono (GRADISAR; TILTON-WEAVER, 2018).

Uma boa duração de sono e uma boa qualidade do descanso noturno estão associados diretamente à uma boa saúde (LIU et al., 2017). Alterações e disfunções do sono estão ligadas à uma pior qualidade de vida e problemas de saúde, tais como, doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade, incluindo mortalidade por todas as causas (DOWD; GOLDMAN; WEINSTEIN, 2011). O sono curto está significativamente associado à hipertensão arterial sistêmica e doenças coronarianas (MARTINEZ-GOMEZ et al., 2011). Há um aumento significativo na mortalidade quando a duração do sono é menor que seis horas (ITANI et al., 2017). Os adolescentes não estão fora desses desfechos se porventura suas necessidades do ciclo de sono não forem satisfeitas.

Vários fatores convergem para que o adolescente não durma adequadamente, entre eles, as pressões sociais, o tempo de tela excessivo (smartphones e notebooks) (GARMY; WARD, 2018) e frequências constantes em festas. Todos esses fatores determinam diminuição do tempo de sono noturno e consequente sonolência durante o dia (CIAMPO, 2012). Sendo assim, os eventos matutinos como o início muito cedo da escola acarreta um déficit de sono, que se acumula durante a semana e tende a aumentar o tempo de sono dos adolescentes nos fins de semana (HALE; TROXEL, 2018).

Um dos grandes desafios atuais para os adolescentes contemporâneos é manter a regularidade do ciclo sono-vigília, satisfazendo suas necessidades de sono (WHEATON et al., 2018), atender às demandas sociais e manter-se afastado de telas ao ir para cama (LIMA; SILVA, 2018). A *National Sleep Foundation* recomenda uma duração de 8 a 10 horas de sono para adolescentes (HIRSHKOWITZ et al., 2015).

Queixas psicológicas e somáticas derivadas de uma má qualidade do sono são prevalentes nessa população (NORELL-CLARKE; HAGQUIST, 2018) e têm impulsionado vários pesquisadores à observarem alterações de parâmetros biológicos ao longo do tempo como alguns marcadores inflamatórios como interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e

fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (DOWD; GOLDMAN; WEINSTEIN, 2011; PARK et al., 2016). Outros marcadores como as neurotrofinas têm sido pouco estudados nessa população.

As neurotrofinas são uma família de proteínas responsáveis pelo crescimento, diferenciação e sobrevivência de neurônios (PERITO; FORTUNATO, 2012). São importantes na prevenção da morte neuronal por apoptose (BASTANI; RAJABI; KIANIMARKANI, 2017). Participam na modulação da transmissão e plasticidade sináptica (SONG et al., 2018). O NGF (fator de crescimento neural, do inglês *nerve growth factor*) e o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) fazem parte dessa família (MITRE; MARIGA; CHAO, 2017). Níveis muito baixos desses fatores neurotróficos estão associadas à diversas doenças neurodegenerativas como o mal de Alzheimer, doença de Parkinson, Doença de Huntington e neuropsiquiátricas como transtorno bipolar e depressão (MITRE; MARIGA; CHAO, 2017). Estudos pré-clínicos e clínicos apontam associação entre o sono e as neurotrofinas (DATTA et al., 2015; FAN et al., 2018; GIACOBBO et al., 2016; KLEIN et al., 2013).

A qualidade do sono é fundamental para a neurogênese e a neuroplasticidade, e o sono insuficiente expõe o indivíduo a um estresse crônico (KRAUSE et al., 2017). Especula-se a possibilidade dessa insuficiência reduzir os níveis das neurotrofinas (GIESE et al., 2013). Acumulam-se evidências clínicas e experimentais sugerindo que a diminuição da expressão de BDNF está causalmente ligada ao desenvolvimento de distúrbios neurológicos (GARNER et al., 2018). Já a sonolência diurna excessiva (SDE) que é a incapacidade de se manter acordado e alerta durante os principais períodos de vigília do dia, resultando em sonolência e lapsos de sono não intencionais (GIORELLI et al., 2012), é um sintoma bastante prevalente em adolescentes, variando entre 7,8 e 55,8% (PEREIRA; TEIXEIRA; LOUZADA, 2010). Não foram encontrados na literatura estudos analisando o impacto da SDE nas neurotrofinas para esse público.

Sabe-se que os níveis séricos de BDNF estão associados ao sono em indivíduos adultos e idosos (KUSHIKATA et al., 2017) como também em diversas patologias do sono (DEUSCHLE et al., 2018). Um estudo em adultos com narcolepsia apontou redução do BDNF mas não do NGF nessa patologia (KLEIN et al., 2013). Outro estudo mostrou um aumento no nível sérico do BDNF em indivíduos privados de sono (GIACOBBO et al., 2016). Uma pesquisa recente em adultos concluiu que pessoas com insônia e com sono de curta duração (< 6 horas) tiveram menores níveis sérico do BDNF (FAN et al., 2018).

Acredita-se que o sono insuficiente é um forte estressor neuroimunoendócrino capaz de desregular ou diminuir a produção de BDNF e NGF (ECKERT et al., 2017). Portanto

a hipótese a ser investigada é se a SDE e a má qualidade do sono reduzem os níveis séricos do BDNF e NGF. Considerando a literatura existente, pouco se sabe sobre como se expressam os níveis séricos do BDNF e NGF em adolescentes em relação à qualidade do sono e a SDE.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a influência da SDE e da qualidade de sono nos níveis séricos das neurotrofinas BDNF e NGF em adolescentes.

2.2 Específicos

- Caracterizar os adolescentes quanto aos aspectos sociodemográficos;
- Comparar os níveis das neurotrofinas BDNF e NGF de acordo com a qualidade do sono (PSQI-BR);
- Comparar os níveis das neurotrofinas BDNF e NGF a partir dos componentes da escala PSQI-BR (qualidade subjetiva, latência, duração, eficiência, distúrbio, uso de medicamentos e disfunção diurna).
- Verificar se os níveis das neurotrofinas BDNF e NGF diferem entre adolescentes com sonolência diurna excessiva (expostos) e não expostos;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O sono como objeto de pesquisa e nos desfechos em saúde

Uma das primeiras pesquisas epidemiológicas modernas sobre distúrbios do sono foi conduzida por Bixler e colegas e publicado em 1979 (BIXLER et al., 1979). Apesar das limitações metodológicas, foi um dos primeiros estudos epidemiológicos observacionais a documentar uma ampla gama de sintomas de distúrbios do sono (OHAYON; GUILLEMINAULT; CHOKROVERTY, 2010). Anteriormente Hammond (HAMMOND, 1964), publicou a descoberta de que a duração habitual do sono de curta e longa duração estava associada ao aumento das taxas de mortalidade, levantando a discussão sobre qual seria a duração ideal para um sono suficiente.

A epidemiologia do sono é um jovem objeto de investigação em saúde coletiva, tendo se desenvolvido nos últimos 30 anos. O sono é um fenômeno humano universal e afeta todas as pessoas diariamente. Por esse motivo, as estimativas de sono no nível populacional são importantes (GRANDNER, 2019). Várias razões estão subjacentes ao crescente interesse pelas pesquisas sobre o sono, como a maior predisposição a acidentes e erros humanos devido à sua insuficiência (FERRIE et al., 2011). Da mesma forma, as patologias do sono são comuns. Estudos populacionais mostram que a privação e os distúrbios do sono afetam muito mais pessoas em todo o mundo do que se pensava anteriormente (RIEMANN, 2019).

O rápido advento da sociedade ligada 24 horas por dia e 7 dias por semana, envolvendo atividades ininterruptas, juntamente com o aumento do uso contínuo de telas (TV, celulares, notebooks), significa que o sono ininterrupto adequado está ficando cada vez mais comprometido (SCULLY, 2013). Existe uma conscientização crescente da associação entre problemas de sono e saúde (BARROS et al., 2019). Os efeitos imediatos no nível individual estão relacionados ao bem-estar, desempenho, sonolência diurna e fadiga (KLOSTER et al., 2013).

Vários estudos longitudinais demonstram uma série de associações entre sono insuficiente e desfechos negativos em saúde, incluindo mortalidade prematura, doença cardiovascular, hipertensão, inflamação, obesidade, diabetes e tolerância à glicose prejudicada e distúrbios psiquiátricos, como ansiedade e depressão (GARCÍA-PERDOMO; ZAPATA-COPETE; ROJAS-CERÓN, 2019). Portanto, é bem provável que os distúrbios do sono aumentem nos próximos anos.

A falta de dados epidemiológicos populacionais sobre o sono do brasileiro torna-se um entrave para se conhecer o perfil sonológico do brasileiro. Isto se deve à falta de financiamento na área, resultando em poucos estudos de base populacional. Pesquisas nacionais são relevantes para o estudo da epidemiologia do sono pois elas podem fornecer dados específicos sobre o sono em grande dimensão, com implicações importantes para o sistema de saúde (HIROTSU et al., 2014).

Em 2008, uma pesquisa nacional com uma amostra de 2110 indivíduos de 150 cidades diferentes estimou a prevalência de distúrbios do sono na população brasileira, indicando que 63% relataram pelo menos uma queixa relacionada ao sono (BITTENCOURT et al., 2009). Os resultados de um estudo mais recente mostraram que a prevalência de distúrbios do sono saltou para 76% na população brasileira. Em média, cada indivíduo de uma amostra de 2017 pessoas, teve 1,9 problemas de sono em média, com as queixas mais comuns sendo sono leve e insuficiente, ronco, muita movimentação durante o sono e insônia, que geralmente ocorriam mais de 3 vezes por semana (HIROTSU et al., 2014).

Como os distúrbios do sono afetam uma alta proporção de brasileiros e sabe-se que estão diretamente associados com a diminuição da qualidade de vida e da produtividade, são necessárias pesquisas nacionais mais detalhadas para fornecer informações relevantes para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento no sistema de saúde brasileiro.

3.2 Características fisiológicas do sono

O sono é um processo biológico natural do organismo e essencial para a reparação e manutenção do equilíbrio biopsicossocial do ser humano (GOMES et al., 2017). Tem como principais funções: a manutenção da vigília e da qualidade da vigília, a conservação de energia e promoção de processos anabólicos, mecanismos de termorregulação central, a "desintoxicação" do cérebro, interação com o sistema imunológico, desenvolvimento e maturação cerebral, plasticidade do cérebro e consolidação da memória e regulação de processos metabólicos (FERREIRA, 2013). Suas implicações mais importantes resultam na recuperação das atividades física, intelectual e psíquica (JANSEN et al., 2007).

O sono traduz-se por um estado marcado pela diminuição da consciência, redução dos movimentos musculares esqueléticos e lentificação do metabolismo. É um processo neuroquímico organizado, envolvendo centros cerebrais promotores do ciclo sono-vigília (MAGALHÃES; MATARUNA, 2007) O ciclo vigília-sono é um dos ritmos circadianos, e, portanto, é também sincronizado pelo sistema temporizador regido pelo núcleo

supraquiasmático (LENT, 2001). É controlado por mecanismos homeostáticos e cronobiológicos. Enquanto aquele determina sua necessidade, um ritmo circadiano comanda sua frequência, sendo o ciclo vigília-sono determinado pelo relógio circadiano (CIAMPO, 2012).

O sono é ativado em decorrência de dois mecanismos que regulam o ciclo sono-vigília: (1) O impulso homeostático pelo sono, ou seja, substâncias que promovem o sono; (2) O ciclo circadiano, regulado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, que promove o despertar (NEVES et al., 2013).

Existem cinco fases ou estágios diferentes durante um ciclo de sono e são eles estágios 1, 2, 3, 4 e REM. Esses estágios são progressivos num ciclo, do estágio 1 ao sono REM, e, o ciclo se inicia novamente no estágio 1. Na fase adulta, gasta-se, em média, 50% do nosso tempo total de sono no estágio 2, cerca de 20% em sono REM e 30% nos demais estágios (MAGALHÃES; MATARUNA, 2007). Os estágios 1, 2, 3 e 4 são chamados em conjunto de sono NREM. O ciclo básico de sono noturno, caracteriza-se normalmente pela ocorrência de sono REM a cada 90 minutos, após uma sequência dos estágios do sono NREM, repetindo-se 5 a 6 vezes durante a noite (FERNANDES, 2006).

Durante a vigília e o sono, a atividade elétrica do cérebro muda e cria diferentes tipos de ondas cerebrais, caracterizando os vários estágios do sono. No estágio 1 do sono NREM, o indivíduo entra e sai do sono leve e pode facilmente ser despertado. A atividade cerebral exhibe ondas alfa e teta, a atividade dos músculos voluntários diminui e os olhos se movem lentamente (CANANI; SILVA, 1998). Durante este estágio, é comum experimentar sensações estranhas, conhecidas como alucinações hipnagógicas, como uma sensação de queda e contrações musculares súbitas. Este estágio geralmente dura entre 5 a 10 minutos antes do indivíduo progredir para o próximo estágio do sono (JANSEN et al., 2007).

O abrandamento das ondas cerebrais com surtos intermitentes de ondas cerebrais rápidas, conhecidas como fusos do sono, caracteriza-se como o sono NREM de estágio 2. Além disso, os olhos param de se mover, a temperatura do corpo cai e a frequência cardíaca começa a desacelerar. Esta fase geralmente dura aproximadamente 20 minutos antes de o indivíduo progredir para a próxima fase do sono (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002).

O estágio 3 de sono NREM, também conhecido como sono profundo ou delta, é marcado por ondas cerebrais delta muito lentas. Não há movimentos oculares ou movimento muscular voluntário e é difícil acordar um indivíduo nesta fase do sono. Este estágio geralmente dura aproximadamente 30 minutos antes do indivíduo progredir para os próximos estágios do sono. Anteriormente, este estágio era dividido em dois estágios: estágio 3 e estágio 4. O estágio

3 é integrado com ondas cerebrais mais rápidas, enquanto o estágio 4 tem atividade cerebral de ondas delta lenta constante (MAGALHÃES; MATARUNA, 2007).

O movimento rápido dos olhos, a paralisia temporária dos músculos voluntários e a respiração rápida e irregular caracterizam o sono REM. Durante esse estágio, as ondas cerebrais se tornam mais rápidas e se assemelham à atividade de uma pessoa que está acordada. Outras mudanças incluem um aumento na frequência cardíaca e pressão arterial e redução da capacidade de regular a temperatura corporal. Os homens também podem experimentar uma ereção durante esta fase do sono. A maioria dos sonhos ocorre durante o sono REM, embora o indivíduo só se lembre dos sonhos se forem acordados nesse estágio (JANSEN et al., 2007).

A qualidade do sono está mais relacionada à distribuição da profundidade do sono. Na verdade, a qualidade do sono suficiente deve atingir um sono profundo adequado. A profundidade do sono é caracterizada por diferentes atividades elétricas corticais. Vários estágios do sono podem ser definidos por variações de atividades elétricas corticais e outros sinais fisiológicos, isto é, atividade muscular e movimento ocular (HUANG et al., 2014).

A complexidade das funções do sono pode ser percebida em exemplos como (1) indivíduos que dormem uma noite inteira, porém são despertados a cada 15 minutos por breves períodos. No dia seguinte, eles relatarão cansaço, fadiga e alterações emocionais semelhantes aos indivíduos com noite insuficiente de sono. Da mesma forma, (2) se os sujeitos tiverem o máximo de sono que precisam, mas forem privados seletivamente de um estágio do sono - como o sono REM ou o sono delta - eles também relatarão as mesmas consequências (DAHL, 1999).

O sono possui características diferentes para cada ciclo de vida, tanto em duração quanto em profundidade. O feto dorme a maior parte do tempo durante a vida intrauterina, passando 80% do tempo do sono em estágio REM. O recém-nascido dorme em torno de 16 a 18 horas diariamente, passando aproximadamente 50% desse período em estágio REM. Entre os 6 e 12 anos, observa-se um tempo total de sono de 8,5 a 10 horas, com uma redução do sono delta (sono profundo) de 18%, aos 6 anos, para 14%, aos 10 -11 anos, e um aumento proporcional do estágio 2 do sono NREM. Os adultos com sono adequado dormem entre 8 e 9 horas por dia, distribuído da seguinte maneira: 20-25% sono REM, 2-5% NREM estágio I, 45-55% NREM estágio II, 3-8% NREM estágio III e 10-15% NREM estágio IV. Em condições normais, observa-se sono NREM ao iniciar o sono, a presença dos estágios profundos (III e IV) no 1/3 inicial da noite, e o predomínio do sono REM na segunda metade da noite (CANANI; SILVA, 1998).

3.2.1 O sono normal em adolescentes

Considera-se adolescência o período de transição entre a infância e a vida adulta, os limites cronológicos da adolescência são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) entre 10 e 19 anos (*adolescents*) e pela Organização das Nações Unidas (ONU) entre 15 e 24 anos (*youth*), critério este usado principalmente para fins estatísticos e políticos. Nas normas e políticas de saúde do Ministério de Saúde do Brasil, os limites da faixa etária de interesse são as idades de 10 a 24 anos (EISENSTEIN, 2005).

O sono dos adolescentes tem características próprias e é influenciado pelos hábitos de vida da sociedade moderna, que frequentemente perturbam um ritmo saudável de sono e vigília (PINTO et al., 2016). Qualquer revisão do estilo de vida dos adolescentes em nossa sociedade revelará inúmeros fatores convergindo para desequilibrar o sono desses indivíduos (DAHL, 1999). Os adolescentes estão dormindo menos que o necessário (WOLFSON, 2007). As observações das últimas pesquisas sobre a crescente frequência desse padrão de comportamento, tem se tornado preocupante e uma questão de saúde pública (CORTEZ, 2014; CROWLEY et al., 2018; EL-SHEIKH; WOLFSON; RICHARDS, 2011; WOLFSON, 2007).

Ao contrário dos padrões de sono de crianças e adultos, os adolescentes apresentam tipicamente um sono mais variável durante os sete dias da semana, com sono mais curto - 5 a 8 horas de sono, devido à escola, em dias úteis (segunda a sexta-feira) e mais longo nos fins de semana - 9 a 12 horas de sono (GRADISAR; GARDNER; DOHNT, 2011).

Um estudo longitudinal apontou que os adolescentes precisam, em média, de 9 horas de sono por noite, independentemente do estágio puberal (CROWLEY; ACEBO; CARSKADON, 2007). Outro relato afirmou que menos de 8 horas de sono são insuficientes devido a síndrome do atraso de fases do sono (SAFS) comum nessa população (NATIONAL SLEEP FOUNDATION, 2006). Na América Latina, a prevalência de baixa qualidade de sono em adolescentes variou de 34,5 a 58,4% (HOEFELMANN et al., 2013; SANCHEZ et al., 2013). Fatores individuais, como variáveis sociodemográficas, sexo feminino, baixo nível econômico e menor escolaridade materna foram fatores relacionados à baixa qualidade do sono em adolescentes (LIMA; SILVA, 2018)

Uma revisão sistemática dos padrões de sono dos adolescentes (GRADISAR; GARDNER; DOHNT, 2011), com 41 estudos publicados na última década, mostrou uma série de percepções sobre influências relacionadas à idade e à cultura no sono adolescente. Houve uma influência da idade sobre o horário de dormir na adolescência e no total do tempo de sono em todo o mundo, com os adolescentes mais velhos indo para a cama mais tarde e obtendo

menos sono. Esse efeito é amplificado para adolescentes asiáticos que dormem mais tarde (do que para adolescentes norte-americanos), obtêm menos sono (do que amostras europeias) e tendem a relatar taxas mais altas de sonolência diurna do que adolescentes de outras regiões. Os achados desta revisão sugeriram que a prevalência e o impacto da SAFS durante a adolescência estão atualmente subestimados.

A perda do sono na adolescência não é motivada pela menor necessidade de sono, mas surge da convergência de influências biológicas, psicológicas e socioculturais (CARSKADON, 2011). Segundo a autora, mudanças no desenvolvimento do sistema de cronometragem circadiana permite um atraso no início do sono. Isso ocorre em associação com a puberdade. Afirma também que a ocorrência de um atraso circadiano na época da puberdade para várias espécies dá credibilidade à hipótese de que esse fenômeno surge de processos biológicos intrínsecos e não como uma resposta a exposições sociais e comportamentais.

Muitos são os fatores que contribuem para a perda do sono em adolescentes: o tempo de tela, o sedentarismo, o consumo de bebidas estimulantes, incluindo o papel dos horários de início da escola e o papel de várias influências biológicas e sociais na adolescência, além das horas de dormir auto selecionadas. Os sinais diurnos que indicam sono insuficiente incluem mudanças de humor e motivação, e estão entre os efeitos mais importantes da perda de sono. Há evidências claras de que a perda do sono pode levar ao desenvolvimento ou à exacerbação de problemas comportamentais e emocionais (CIAMPO, 2012).

As consequências do sono insuficiente em adolescentes são sonolência diurna, manifestadas como dificuldade de acordar para ir para a escola, adormecer durante as aulas, contribuindo ainda mais para conflitos com pais e professores e para a baixa autoestima. Existe também uma forte tendência a breves lapsos mentais (*microsleeps*) que aumentam muito o risco de acidentes com veículos motorizados e outros tipos de acidentes (WOLFSON et al., 2007).

A perda de sono também pode contribuir para uma espiral negativa ou ciclo vicioso de deterioração, ou seja, a perda do sono pode ter um efeito negativo no humor e no comportamento, o que leva à dificuldades emocionais/comportamentais subsequentes que vão interferir com o sono, além de aumentar as chances de depressão ou ideia de suicídio (CARSKADON, 2011).

O uso de tecnologia e o engajamento social à noite ficam ainda mais disponíveis à medida que os jovens passam pela adolescência. Uma pesquisa com adolescentes dos EUA da Fundação Nacional do Sono (NATIONAL SLEEP FOUNDATION, 2006) informou que os dispositivos eletrônicos (ou seja, aparelhos de música eletrônica, televisão, videogames

eletrônicos, telefone celular, telefone, computador, acesso à internet) tornam-se mais comuns dos alunos do 6º ao 12º ano de escola.

A lista de desfechos negativos associados ao sono insuficiente é longa e varia de distúrbios de sonolência e de humor, desatenção, notas baixas, problemas de comportamento, uso de substâncias, colisões com motorista, sobrepeso e comprometimento do sistema imunológico (CARSKADON, 2011).

3.2.2 Sonolência diurna excessiva em adolescentes

Há alguns anos atrás, estimou-se que a SDE afetava 20% da população mundial (PAGEL, 2009). Estudos brasileiros apontam uma prevalência entre 21,5% (SOUZA et al., 2008) a 50% (KLOSTER et al., 2013) na população geral e entre adolescentes variou de 19,3% (SILVA et al., 2013) a 56,3% (FELDEN et al., 2016).

A SDE é considerada uma sensação subjetiva de necessidade de sono e está associada à diminuição do rendimento no trabalho e na escola, afetando negativamente a aprendizagem, a interação social e a qualidade de vida (PEREIRA; TEIXEIRA; LOUZADA, 2010). Considera-se sonolência diurna excessiva, quando a sonolência surge em situações em que se esperaria que a pessoa estivesse bem alerta e acordada, como na direção de veículos automotores (SILVA et al., 2013). A SDE é um sintoma complexo e não um distúrbio, e é definida pela Classificação internacional dos transtornos do sono, 2005 (IDSD-2) como a incapacidade de se manter acordado e alerta durante os principais períodos de vigília do dia, resultando em sonolência e lapsos de sono não intencionais (GIORELLI et al., 2012).

O aumento da propensão à SDE na adolescência se deve a fatores biológicos, ambientais e comportamentais (Figura 1). As mudanças biológicas e comportamentais na adolescência levam a um atraso de fase que, considerando o contexto social e escolar, refletirá em uma diminuição das horas de sono e aumento da SDE (CROWLEY et al., 2018).

A redução do tempo total do sono dos adolescentes, em consonância às obrigações com horários escolares, culmina no aumento dos níveis de SDE. Ela pode ter relação com maiores escores de tempo sentado associado aos comportamentos sedentários. Comportamentos estes que estão relacionados ao elevado tempo de exposição à tela, apresentando implicações na saúde de adolescentes, como a supressão de produção de melatonina e redução da temperatura corporal noturna (FELDEN et al., 2016).

Figura 1: Causas da sonolência diurna excessiva segundo Neves et al., (2013).

Causas fisiológicas
Privação de sono e sonolência relacionada ao estilo de vida e padrões de sono e vigília irregulares
Causas patológicas
<i>Transtornos primários do sono</i>
Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)
Síndrome da apneia central do sono
Narcolepsia
Hipersonia idiopática
Síndrome do sono insuficiente (induzida pelo comportamento)
Higiene do sono inadequada
Síndrome das pernas inquietas
Transtorno dos movimentos periódicos do sono (TMPS)
Transtornos do ritmo circadiano
<i>Outras hipersonias</i>
Hipersonias periódicas e recorrentes (síndrome de Kleine-Levin e hipersonia do período menstrual)
Hipersonia relacionada à medicação
Hipersonia induzida por tóxicos ou álcool

3.2.3 Avaliação objetiva do sono

A análise objetiva do sono nos seres humanos é realizada através de um exame multiparamétrico conhecido como polissonografia (PSG), padrão ouro para a avaliação objetiva (BEATTIE et al., 2017). Nessa avaliação diversas medidas são realizadas, tais como: eletroencefalograma (EEG) de ondas cerebrais, eletro-oculograma (EOG) para registro dos movimentos oculares e eletromiografia (EMG) da atividade do músculo esquelético (FIGUEROLA; RIBEIRO, 2013).

Equipamentos alternativos à PSG vêm sendo desenvolvidos e testados. São aparelhos de complexidade menor, idealizados com propósitos de permitir o exame no domicílio do paciente (equipamentos portáteis), reduzir custos, aumentar a disponibilidade de exames e reduzir a complexidade da realização e da interpretação dos mesmos.

A actigrafia é uma técnica de avaliação do ciclo sono-vigília que permite o registro da atividade motora através dos movimentos dos membros durante 24 horas. Trata-se de um dispositivo que geralmente é colocado no pulso para a detecção dos movimentos. Através desse

estudo, podemos obter uma estimativa do tempo total de sono, o tempo total acordado e o número de despertares. Ela é particularmente útil para estudos de seguimento e para avaliação de eficácia clínica. Comparada com a PSG, é considerada um método de menor custo, que permite o registro do sono em ambiente natural. Sua principal indicação é no estudo de indivíduos que não toleram dormir em laboratório, como pacientes com queixa de insônia, crianças pequenas e idosos (SOUZA, 1999).

3.2.4 Avaliação subjetiva do sono

Os instrumentos para medidas subjetivas podem ser utilizados tanto na rotina clínica quanto em protocolos de pesquisa. Alguns deles avaliam o sono em seus aspectos gerais, enquanto outros são mais direcionados para determinadas alterações, como os utilizados na avaliação da SDE (PASCOTTO; RIECKMANN; SANTOS, 2013). A partir de dados fornecidos pela avaliação subjetiva é possível também calcular alguns parâmetros de sono, tais como latência de sono, tempo total do sono e eficiência do sono (SOUZA, 1999).

O índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR) fornece um índice de gravidade e natureza do transtorno, ou seja, uma combinação de informação quantitativa e qualitativa sobre o sono (ARAÚJO et al., 2015). Foi validada para o público adolescente mostrando alta consistência interna e confiabilidade moderada (PASSOS et al., 2017). Já a escala de sonolência de Epworth (ESS-BR) foi desenvolvida para avaliar a ocorrência de SDE, referindo-se à possibilidade de cochilar em situações cotidianas (BERTOLAZI et al., 2009). Por ser considerada simples, de fácil entendimento e preenchimento rápido, esta escala é amplamente utilizada. Estes dois instrumentos foram traduzidos e validados para o português por Bertolazzi (BERTOLAZI et al., 2011). Os relatos subjetivos da duração e eficiência do sono são significativamente maiores do que os encontrados no laboratório polissonográfico (BUYSSE et al., 1991).

3.3 Neurotrofinas

As neurotrofinas são uma família de proteínas intimamente relacionadas que foram primeiro identificadas como fatores de sobrevivência para os neurônios simpáticos e sensoriais e, desde então, demonstraram controlar vários aspectos da sobrevivência, desenvolvimento e função dos neurônios nos sistemas nervoso central e periférico (HEFTI, 1999). Atualmente, existem mais de 50 fatores neurotróficos conhecidos, que direcionam o crescimento e a

orientação axonal, a formação de sinapses e a poda de axônios e dendritos durante o desenvolvimento (KEEFE; SHEIKH; SMITH, 2017).

São polipeptídeos que apresentam função regulatória de longo prazo, com seus picos de concentração nas fases iniciais de desenvolvimento. Eles têm um importante papel no aumento da eficácia da neurotransmissão, além de serem controladores do crescimento neuronal (HEFTI, 1999).

Algumas destas proteínas, necessárias ao desenvolvimento e crescimento de neurônios, são produzidas em músculos ou em estruturas inervadas por músculos, mas no SNC muitas são produzidas por astrócitos (SONG et al., 2018). Têm sido foco de vários estudiosos na última década, em busca de possíveis fármacos derivados dessas proteínas que facilitem a vida de pessoas diagnosticadas com doenças neurodegenerativas.

As estratégias para aplicar fatores neurotróficos em doenças neurológicas humanas são baseadas em uma suposição de tratamento sintomático de neurônios lesionados ou privados. Este tratamento implica não apenas a sobrevivência celular, mas também a restauração do funcionamento sináptico adequado de neurônios vulneráveis (PARK; POO, 2012). Contudo, a meia vida curta desses fatores de crescimento tem impossibilitado sua utilização *in vivo* em humanos.

As neurotrofinas NGF, BDNF, NT-3 e NT-4/5 são os principais representantes dessa família (LUO et al., 2019). Estão presentes em estágios específicos do crescimento e sobrevivência neuronal como a divisão celular, diferenciação e axogênese e também nos processos naturais de morte celular neuronal (KANDRATAVICIUS et al., 2010). O BDNF, o NT-3 e o NT-4 tem alta expressão no córtex e no hipocampo. Sabe-se que o estresse diminui o BDNF e aumenta o NT-3, em contrapartida tratamentos com antidepressivos faz o efeito contrário (MONTEIRO et al., 2017; PERITO; FORTUNATO, 2012; WALZ, 2006).

Embora os fatores neurotróficos sejam vistos como moléculas bem compreendidas, porém inovadoras, existem muitas linhas de evidência indicando que elas desempenham um papel importante na fisiopatologia de muitos distúrbios neurodegenerativos, depressão, ansiedade e outros distúrbios psiquiátricos (MITRE; MARIGA; CHAO, 2017).

3.3.1 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)

O BDNF é uma das neurotrofinas mais importantes do cérebro e sugere-se influenciar a atividade das vias serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica (BALIETTI; GIULI; CONTI, 2018). Foi descoberto há mais de 25 anos por Hans Thoenen juntamente com

Yves Barde. Seus estudos tinham como objetivo tentar descobrir onde o BDNF era secretado na sinapse (SONG et al., 2018).

O BDNF foi estabelecido como o principal fator trófico no sistema nervoso central, onde é abundantemente expresso e influencia muitos aspectos da função neuronal, como crescimento neuronal, morfologia, plasticidade sináptica e estrutural (PARK; POO, 2012). A falta de BDNF no sistema nervoso central tem efeitos generalizados, como morfologia neuronal aberrante e disfunção sináptica, reforçando a noção de que o BDNF integra diferentes circuitos e vias de sinalização (JEANNETEAU et al., 2010).

O BDNF está muito envolvido na plasticidade dendrítica, mais pronunciada em jovens e diminuída na vida adulta. O BDNF controla o crescimento e a arborização dendrítica durante o desenvolvimento do sistema nervoso (GARNER et al., 2018).

Atualmente, é amplamente aceito que a função principal do BDNF no cérebro adulto é regular as sinapses, com efeitos estruturais e funcionais variando de curto a longo prazo, em sinapses excitatórias ou inibitórias, em muitas regiões cerebrais (LU; NAGAPPAN; LU, 2014). A expressão e a secreção do BDNF são fortemente dependentes da atividade, e seu papel na potencialização sináptica está bem estabelecido (FARAGUNA et al., 2008a).

Níveis mais baixos de BDNF estão associados à etiologia das doenças de Alzheimer e Huntington. Um grande desafio é explicar como as neurotrofinas são capazes de induzir a plasticidade, melhorar o aprendizado e a memória e prevenir o declínio cognitivo dependente da idade por meio da sinalização dos receptores (HEFTI, 1999; MITRE; MARIGA; CHAO, 2017).

Uma pobre qualidade do sono parece estar relacionada com alterações nas concentrações séricas de BDNF (NISHICHI et al., 2013). O sono insuficiente aumenta os níveis de estresse, observado pelo aumento dos níveis de cortisol, o que parece diminuir o nível sérico de BDNF (GIESE et al., 2013).

Além disso, níveis mais baixos de BDNF no soro têm sido relacionados à diminuição do volume do hipocampo e ao declínio da memória na vida adulta, enquanto níveis séricos elevados de BDNF são protetores contra o desenvolvimento de demência (MITRE; MARIGA; CHAO, 2017; WEINSTEIN et al., 2014). Os níveis circulantes de BDNF aumentam com a atividade física e restrição calórica, portanto, o BDNF pode mediar algumas das associações observadas entre estilo de vida e o risco de demência (WEINSTEIN et al., 2014).

3.3.2 Fator de Crescimento Neural (NGF)

O NGF foi descoberto há mais de 60 anos e se mostrou necessário para a sobrevivência e o desenvolvimento do sistema nervoso periférico (MITRE; MARIGA; CHAO, 2017). É uma neurotrofina essencial para a diferenciação e/ou sobrevivência e manutenção de várias populações neuronais durante o desenvolvimento e durante a vida adulta (CIRULLI; ALLEVA, 2009).

O NGF modula a plasticidade neuronal e melhora a função cognitiva. Quando o NGF é perfundido no líquido cefalorraquidiano ocorre um aumento na ramificação dendrítica nos neurônios corticais (HEFTI, 1999). Estudos iniciais na década de 60 determinaram que os locais-alvo em nervos periféricos produzem NGF, que neurônios periféricos expressam receptores de NGF e que o NGF é transportado retrogradamente para o soma desses neurônios para garantir a sobrevivência durante o período de morte celular natural. A descoberta do NGF estabeleceu as bases para a identificação de fatores neurotróficos adicionais (MITRE; MARIGA; CHAO, 2017).

Enquanto no sistema nervoso periférico o NGF atua nos gânglios simpáticos, no cérebro adulto os níveis mais altos de NGF são encontrados nas regiões do hipocampo, córtex e áreas olfativas (LITWACK, 2017). Uma das primeiras evidências sugerindo um papel do NGF na regulação neurocomportamental em mamíferos foi a descoberta de que o comportamento de luta, exibida por ratos machos, foi acompanhado por uma liberação bastante visível do NGF das glândulas submandibulares na corrente sanguínea. Esses dados indicaram que os níveis séricos de NGF em camundongos machos adultos estão sujeitos à alterações devido ao estresse social (CIRULLI; ALLEVA, 2009).

O NGF é um dos muitos fatores de crescimento que parecem ser importantes na regulação do sono (KRUEGER; OBÁL; FANG, 1999). Especula-se melhorar tanto o sono REM como o NREM (BRANDT et al., 2001). O sono REM está associado à secreção de fatores neurotróficos tanto NGF como BDNF e, assim, deve contribuir significativamente para as funções e consolidações de memória (SEI et al., 2000). Hipotetiza-se que alterações do padrão de sono modifiquem a secreção dessas substâncias, levando a mecanismos de compensação e modificando a regularidade de sua expressão em áreas cerebrais importantes.

3.4 Repercussões da privação do sono nas neurotrofinas

Nos últimos 20 anos, estudos experimentais em modelos animais (BRANDT et al., 2001; DATTA et al., 2015; FARAGUNA et al., 2008a; GARNER et al., 2018; HAIRSTON et al., 2004; HAMATAKE et al., 2011; ZHANG et al., 2013; ZIELINSKI et al., 2014) e estudos clínicos e observacionais em humanos (DEUSCHLE et al., 2018; FAN et al., 2019; GIACOBBO et al., 2016; GIESE et al., 2013, 2014a, 2014b; KLEIN et al., 2013; PICCINNI et al., 2008; RETHORST et al., 2015; SAITOH et al., 2018; STAATS et al., 2005) trouxeram contribuições preciosas para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao sono na modulação e secreção das neurotrofinas, entretanto, estudos observacionais ou experimentais controlados permanecem escassos.

3.4.1 Evidências em estudos experimentais em modelo animal

Um estudo verificou que a privação seletiva do sono REM afeta o NGF e o BDNF no cérebro de ratos de diferentes maneiras. No cerebelo e no tronco encefálico houve redução significativa do BDNF e não houve mudanças significantes no NGF. Inversamente, no hipocampo, o NGF foi significativamente reduzido e o BDNF não foi alterado, indicando que o sono REM está associado a secreção das neurotrofinas e contribui para as funções de memória (SEI et al., 2000). Outro estudo norte americano verificou que a privação não seletiva do sono aumentou o NGF nos tecidos neuronais corticais de ratos (BRANDT et al., 2001).

Uma investigação subsequente com ratos neonatos - visto que a arquitetura e regulação homeostática do sono em neonatos é diferente de ratos adolescentes e adultos - comparou mudanças no BDNF após privação de sono em ratos com 16, 20 e 24 dias de vida. Seus resultados apontaram que a privação do sono aumentou a expressão do BDNF no córtex dos ratos com 20 e 24 dias, e no hipocampo somente nos ratos com 24 dias de vida, concluindo que a expressão cortical do BDNF reflete o início da resposta homeostática do sono no desenvolvimento dos ratos (HAIRSTON et al., 2004).

Um estudo trouxe algumas novidades na possível associação bidirecional entre sono e neurotrofinas. Ao injetar BDNF no córtex unilateral de ratos e verificar o comportamento das ondas eletroencefálicas - principalmente as ondas lentas, pois estas quando se encontram entre 0.5 a 4 Hz traduz-se no melhor indicador da necessidade de sono, que é quando o indivíduo sente a necessidade de dormir, pois aumenta durante a vigília e reduz durante o sono NREM – verificou-se então, que a microinjeção de BDNF aumentou a atividade de ondas lentas,

característica do sono NREM. Os resultados desse estudo apontaram um link causal entre a expressão do BDNF durante a vigília e a regulação do sono subsequente (FARAGUNA et al., 2008b).

Na mesma direção, pesquisadores norte-americanos recentemente investigaram se os resultados de Faraguna e cols. (2008) poderiam ser diferentes devido ao sexo biológico. Ao comparar grupos de ratos machos e fêmeas, privando-os seletivamente do sono REM, verificaram que as fêmeas apresentaram uma redução 50% maior na expressão do BDNF que os machos. Entretanto na linha de base do estudo, as fêmeas apresentaram menos episódios de sono REM que os machos, concluindo assim que, independente do sexo biológico, reduções globais do BDNF no cérebro alteram significativamente a arquitetura do ciclo sono-vigília e a regulação homeostática do sono REM (GARNER et al., 2018).

Um outro estudo experimental trouxe uma contribuição importante ao evidenciar que o BDNF possui uma variação claro-escuro, ou seja, apresenta baixos níveis durante o claro e altos níveis durante o escuro. Ao investigar se um avanço de 8 horas no ciclo claro-escuro induziria um aumento no nível do BDNF em áreas cerebrais importantes dos ratos, como o neocórtex cerebral, cerebelo e hipocampo concluíram que houve aumento do BDNF ao avanço de fase. Segundo os autores a perturbação do ciclo vigília-sono induziu alterações nos níveis do BDNF e como consequência desse ritmo anormal do BDNF reduziu o número de terminais pré-sinápticos (HAMATAKE et al., 2011)

Em contrapartida aos achados anteriores, uma investigação chinesa ao avaliar se a melatonina reverteria o estresse oxidativo provocado pela privação de sono, verificou inicialmente que a privação de sono reduziu o BDNF no córtex cerebral, hipocampo e regiões do giro denteado nos roedores, e que a injeção de melatonina no peritônio do ratos reverteu os efeitos deletérios do estresse oxidativo provocado pela privação de sono, evidenciado através do aumento do BDNF (ZHANG et al., 2013).

Uma investigação realizada por pesquisadores norte-americanos preencheu a lacuna científica sobre as inconsistências até então reportadas nos níveis do BDNF, visto que alguns estudos (BRANDT et al., 2001; HAIRSTON et al., 2004; HAMATAKE et al., 2011; SEI et al., 2000) apontaram um incremento no nível do BDNF após privação de sono e somente o estudo chinês (ZHANG et al., 2013) verificou redução. Portanto, alguma variável estaria interferindo nos resultados. Diante disso, Zielinski e cols. (2014) apontaram em seus resultados que a perda de sono de forma aguda aumenta o nível do BDNF e apenas a restrição crônica de sono atenuaria o nível dessa neurotrofina, pois, a restrição crônica não provoca o realce das ondas lentas que é visto apenas após perda aguda de sono (ZIELINSKI et al., 2014).

Outra pesquisa ao comparar grupos de roedores (grupo 1 – privação do sono REM, grupo 2 – sem privação do sono e grupo 3 – privação total do sono) concluiu que apenas no grupo com privação do sono REM houve aumento do BDNF nas seguintes áreas cerebrais: tegmento pedúnculo-pontino e núcleo ceruleus, que são áreas que regulam o drive homeostático do sono REM, em contrapartida não encontrou diferença entre os grupos na área pré-óptica que é importante na regulação do sono NREM. Os resultados sugeriram que o aumento do BDNF nessas áreas cerebrais são fatores determinantes no desenvolvimento do drive homeostático do sono REM e que os níveis de BDNF aumentam quando aumentam a privação seletiva para o sono REM (DATTA et al., 2015).

3.4.2 Evidências em estudos clínicos e observacionais

Nem sempre os distúrbios do sono promovem alterações nos fatores neurotróficos como o BDNF. Essa foi uma das conclusões de um estudo alemão que comparou um grupo de pacientes com SAOS e controles saudáveis. Os grupos não apresentaram diferenças significativas do BDNF no soro e plasma. Um detalhe interessante é que os controles apresentaram mediana 4 na ESS-BR enquanto os indivíduos com SAOS pontuaram 12, fato importante visto que pontuações acima de 10 nessa escala significa a presença de SDE, uma sintoma prevalente em pacientes com SAOS (STAATS et al., 2005).

Um estudo investigou se após uma noite de sono regular de 7 a 8 horas haveria diferença nos níveis de BDNF no soro e plasma devido ao sexo biológico e uma possível variação diurna nos níveis de BDNF medido em três horários diferentes (08:00; 14:00 e 22:00 horas). Os resultados apontaram uma variação diurna significativa no BDNF plasmático em homens, com pico às 08:00 horas e níveis mais baixos às 22:00. As mulheres não apresentaram mudanças significantes nos três horários. Às 08:00 as mulheres apresentaram níveis mais baixos que os homens e às 22:00 horas ocorreu o inverso, pois os homens expressaram níveis significativamente menores. O estudo demonstrou mudanças relacionadas ao sexo no nível do BDNF após uma noite regular de sono (PICCINNI et al., 2008). Em contrapartida, um estudo norte-americano apontou não existir diferenças nos níveis de BDNF entre mulheres e homens, desde que haja ajuste adequado para potenciais variáveis confundidoras como o sono e a atividade física (CAIN et al., 2017).

Em indivíduos com narcolepsia e controles saudáveis, observou que os níveis séricos de BDNF foram significativamente mais altos em pessoas narcolépticas que nos controles. Os níveis séricos do NGF não diferiram nos grupos. Os autores concluíram que a

mudança nos níveis de BDNF não foi relacionada à duração da doença. Os parâmetros do sono (polissonográficos) não se correlacionaram com o BDNF em pacientes com narcolepsia, portanto os mecanismos por trás do aumento acentuado dos níveis de BDNF nos narcolépticos permanecem desconhecidos (KLEIN et al., 2013).

Indivíduos que sofrem de insônia exibiram níveis séricos de BDNF significativamente reduzidos em comparação com controles saudáveis para o sono (GIESE et al., 2014b). Os mesmos autores, apresentaram em outro estudo uma interação significativa entre o estresse e o sono com impacto nos níveis séricos do BDNF. Observaram também que quanto mais severa foi a insônia menores foram os níveis de BDNF (GIESE et al., 2013). Em outra análise, os pesquisadores testaram se a privação total do sono e a privação parcial do sono são métodos antidepressivos eficazes e de ação rápida.

Para isso, avaliaram o BDNF sérico de 28 pacientes (idade média de 45 anos) que sofriam de transtorno depressivo maior em três horários (08:00, 14:00 e 20:00 horas) na linha de base, no primeiro dia de privação parcial do sono e no seguimento de duas semanas. A privação parcial de sono induziu um aumento muito rápido dos níveis séricos de BDNF no primeiro dia, uma vez que os níveis aumentaram com a diminuição dos escores de depressão em todos os participantes. O rápido aumento do BDNF é comparável aos efeitos observados na infusão de cetamina (GIESE et al., 2014a).

Na contramão do estudo anterior, Rethorst e cols. (2015) observaram que a melhora da sonolência diurna após exercício aeróbico em pacientes deprimidos foi acompanhada de uma redução do BDNF. Neste caso, parece que o exercício físico teve um efeito mediador.

Estudos de neuroimagem sugerem que a privação aguda do sono pode levar à adaptações, como o recrutamento compensatório de estruturas cerebrais, para manter o desempenho cognitivo, apesar da perda de sono (DRUMMOND et al., 2000, 2005; DRUMMOND; BROWN, 2001). A partir desses achados, um grupo de pesquisadores brasileiros investigaram se os níveis de BDNF e o desempenho cognitivo estariam alterados em indivíduos saudáveis após a privação aguda do sono. Dezenove sujeitos privados de sono ($22,11 \pm 3,21$ anos) e vinte controles ($25,10 \pm 4,42$ anos) completaram questionários sobre qualidade do sono e desempenho cognitivo. O grupo privado de sono passou uma noite inteira acordado realizando diferentes atividades lúdicas para não dormir. O grupo privado de sono apresentou níveis mais altos de BDNF e desempenho normal na atenção, capacidade de inibição de resposta e memória de trabalho em comparação aos controles. No entanto, a memória declarativa foi prejudicada. Os autores concluíram que o aumento do BDNF pode estar

relacionado, pelo menos em parte, à manutenção das funções cognitivas pré-frontais normais após a privação do sono (GIACOBBO et al., 2016).

Uma evidência de causalidade reversa entre o BDNF e medidas objetivas do sono foi mostrada em um estudo em que testaram a hipótese de que o BDNF está associado a aspectos específicos da arquitetura do sono ou estágios do sono em pacientes com distúrbios do sono. Foram incluídos 35 pacientes com insônia primária, 31 pacientes com síndrome das pernas inquietas, 17 pacientes com hipersonia idiopática, 10 pacientes com narcolepsia e 37 controles saudáveis. As concentrações séricas do BDNF sérico matinal foram medidas em pacientes e controles. Níveis baixos de BDNF foram associados à uma baixa porcentagem do estágio N3 do sono e ao movimento rápido dos olhos durante a polissonografia. No entanto, não houve diferença nos níveis de BDNF entre os diferentes grupos de distúrbios. Esses dados indicaram que os níveis séricos do BDNF, independentemente de um distúrbio específico do sono, estão relacionados à proporção de estágio N3 do sono NREM e sono REM. Essa observação preliminar está de acordo com a suposição de que o estágio N3 do sono está envolvido na regulação da neuroplasticidade (DEUSCHLE et al., 2018).

Recentemente investigadores acompanharam 79 voluntários saudáveis (de 20 a 29 anos de idade) através de um diário de sono por uma semana e mediram os níveis séricos do BDNF. Os níveis séricos de BDNF foram significativamente associados aos parâmetros do sono nos finais de semana, enquanto nenhuma associação foi encontrada nos dias úteis. Nos fins de semana, maior duração de sono, tempo na cama e ir dormir mais tarde foram associados a níveis mais baixos de BDNF sérico. A diferença entre o tempo de sono médio nos dias úteis e o final de semana, também conhecido como *jetlag* social, foi negativamente associado aos níveis séricos de BDNF (SAITOH et al., 2018).

Outro estudo realizado na Suíça com 60 pacientes com insônia (idade média: 40,4 anos; 48,3% do sexo feminino) e 30 controles saudáveis, verificou que pacientes com insônia medida subjetivamente apresentaram níveis séricos de BDNF significativamente mais baixos (MIKOTEIT et al., 2019). Na mesma direção, um estudo chinês ao avaliar 57 pessoas com insônia divididas em grupos de curta duração do sono (< 6 horas) e de duração normal (≥ 6 horas) e 29 controles verificou que pessoas com insônia e curta duração do sono tiveram diminuição dos níveis de BDNF em comparação com os controles, e o desempenho neuropsicológico foi positivamente correlacionado com os níveis de BDNF apenas no grupo de curta duração do sono. O estudo mostrou que a curta duração do sono promove um maior impacto no desempenho psicológico e nos níveis do BDNF que insones de duração de sono normal (FAN et al., 2019).

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

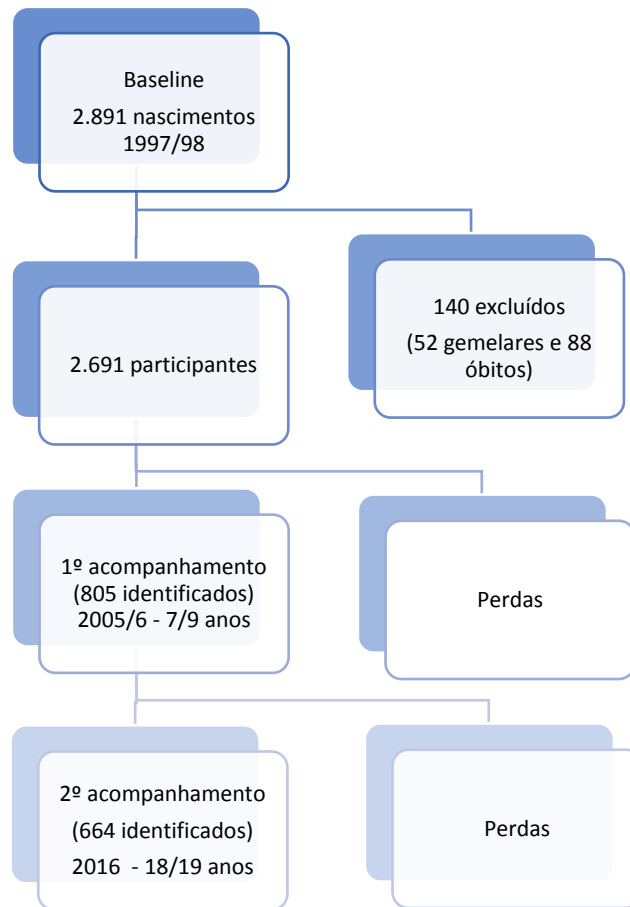
Estudo transversal de base populacional com dados de uma coorte de nascimento realizada em São Luís - MA (1997/98), participante do consórcio intitulado: *Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental - Coortes RPS, desenvolvido conjuntamente em São Luís - MA, Ribeirão Preto - SP e Pelotas - RS*), financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde – DECIT / Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq. Sob o processo número: 400943/2013-1. Em São Luís, os participantes da coorte de nascimento de 1997/1998 foram avaliados em três fases da vida: ao nascimento, na infância (7 a 9 anos) e na adolescência (18 e 19 anos). O presente estudo utilizou dados coletados somente na terceira fase.

4.2 População e amostra em estudo

A primeira fase da coorte de nascimento de São Luís realizou-se de março de 1997 a fevereiro de 1998 em dez maternidades da cidade, públicas e privadas. A base amostral do estudo foi representativa dos nascimentos na cidade, visto que incluiu 96,3% dos nascimentos do período, excluindo os nascimentos não-hospitalares e os nascimentos ocorridos em maternidades onde havia menos de 100 partos por ano. Utilizou amostragem sistemática com estratificação proporcional de acordo com o número de nascimentos em cada maternidade, de um em cada sete partos, resultando em uma amostra final de 2.691 nascidos vivo (SILVA et al., 2001).

A segunda fase aconteceu em 2005/6, quando cerca de 800 crianças em idade escolar entre 7/9 anos retornaram para avaliação, porém os dados desse momento não foram utilizados neste estudo (SILVA et al., 2011). A terceira fase iniciou em janeiro de 2016 e se estendeu até novembro de 2016. Um total de 664 adolescentes compareceram para uma nova avaliação. A amostra final consistiu em 513 adolescentes.

Figura 2: Fluxograma dos participantes da coorte de São Luís, MA



4.2.1 critérios de inclusão

- Ter participado da terceira fase da coorte São Luís;
- Ter realizado coleta de sangue para análise dos níveis de neurotrofinas;

4.2.2 critérios de não inclusão

- Em uso de medicamentos à base de cortisona (NOGA et al., 2001);
- Adolescentes grávidas (D'ANGELO et al., 2020; DHOBAL, 2014).

4.3 Procedimentos de Coleta de dados

Os dados foram coletados por profissionais de saúde treinados, identificados e uniformizados. Realizou-se estudo piloto com simulação de todas as etapas da pesquisa, para checagem e ajustes técnicos. Os indivíduos foram contactados primeiramente por telefone e em

seguida foi realizado o agendamento para comparecerem para avaliação no prédio Lilian Flores, um ponto de apoio de saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, localizado no centro de São Luís. As informações foram registradas no programa online *Research Electronic Data Capture (Redcap®)*.

A coleta dos dados foi organizada em estações sequenciais, englobando os diferentes questionários e equipamentos de avaliação, dentre eles o questionário geral (que avalia características sociodemográficas e de hábitos de vida), a *Self Administered Physical Activity Checklist* (SAPAC), que avalia o nível de atividade física (FARIAS JÚNIOR et al., 2012), o *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) que avalia o consumo de bebidas alcoólicas (PILLON; CORRADI-WEBSTER, 2006). O bloco de sono consistia em dois instrumentos validados para mensurar a qualidade do sono e a sonolência diurna excessiva, as versões brasileiras do índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR) (BERTOLAZI et al., 2011) e da escala Epworth (ESS-BR) (BERTOLAZI et al., 2009) respectivamente.

O PSQI-BR consiste em dezenove questões auto administradas e cinco questões respondidas por seus companheiros de quarto. Estas últimas são utilizadas somente para informação clínica, e não foram utilizadas nesse estudo. As dezenove questões são agrupadas em sete componentes, com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3. Estes componentes são: a qualidade subjetiva do sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna. As pontuações destes componentes são somadas e produzem um escore global, que varia de 0 a 21. Quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono (BERTOLAZI et al., 2011). Um escore global do PSQI-BR > 5 indica que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes, ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes.

A sintaxe dos componentes da PSQI-BR consiste dos seguintes cálculos: a qualidade subjetiva do sono resulta da questão 6; a latência do sono é obtida através da soma da questão 2 e 5a e classificada igual a 0 (se 0), 1 (se 1 ou 2), 2 (se 3 ou 4) e 3 (se 5 ou 6). A duração do sono é o resultado da questão 4. A eficiência habitual do sono resulta da razão entre o número de horas dormidas (questão 4) pelo número de horas no leito [(subtração da hora de levantar (questão 3) pelo horário de deitar (questão 1)] multiplicado por 100, daí se $>85\%=0$, 75 a 84%=1, 65 a 74%=2 e $<65\%=3$.

O componente distúrbio do sono é a soma das questões 5b a 5j e classificadas igual a 0 (0), 1 (1 a 9), 2 (10 a 18) e 3 (19 a 27). O componente uso de medicação para dormir equivale à questão 7. A componente disfunção diurna consiste na soma das questões 8 e 9 e classificadas igual a 0 (0), 1 (1 ou 2), 2 (3 ou 4) e 3 (5 a 7). Os escores dos sete componentes são somados

para conferir uma pontuação global do PSQI-BR. Classifica-se então como boa qualidade sono as pontuações de 0 a 4, como ruim de 5 a 10, e com distúrbio do sono quando >10 .

A ESS-BR contribui para a avaliação da SDE (BERTOLAZI et al., 2009). Foi desenvolvida através da observação da natureza e da ocorrência da sonolência diurna (JOHNS, 1991). É um questionário auto administrado e se refere à possibilidade de cochilar em oito situações cotidianas. Para graduar essa probabilidade, o indivíduo utiliza uma escala de 0 (zero) a 3 (três), onde 0 corresponde a nenhuma e 3 a uma grande probabilidade de cochilar. Utilizando uma pontuação total > 10 como ponto de corte, é possível identificar indivíduos com grande possibilidade de SDE (JOHNS, 1991).

Já pontuações maiores de 16 (dezesesseis) são indicativas de sonolência grave, mais comumente encontrada nos pacientes com SAOS moderada ou grave, narcolepsia ou hipersonia idiopática. As baixas pontuações nos pacientes com insônia, tanto do tipo psicofisiológica quanto idiopática, são consistentes com evidências de que estes pacientes possuem baixa propensão para dormir, mesmo quando estão relaxados.

Os níveis das neurotrofinas BDNF e NGF foram mensurados através de coleta de sangue de forma asséptica e realizada pela manhã e/ou tarde, por um técnico de enfermagem mediante punção venosa da veia cubital. As amostras de sangue foram identificadas, acondicionadas em isopor com baterias de gelo, transportadas ao laboratório de análise clínica contratado e processadas no mesmo dia. Foi separado o soro e armazenado em eppendorf em freezer à -80°C até o momento da análise, utilizando-se para tal, material estéril e descartável conforme as normas de biossegurança para material biológico.

As amostras de sangue foram analisadas no laboratório de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão. As neurotrofinas foram mensurados em kits Milliplex® MAP *Human Cytokine kit* (HADK2MAG-61K and HCVD3MAG-67K; Millipore Sigma) com tecnologia Luminex™ (EMD Millipore Corporation, Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante.

4.4 Variáveis em estudo

4.4.1 Variáveis observadas/dependentes

Os níveis das neurotrofinas BDNF e NGF foram considerados como variáveis observadas/dependentes.

4.4.2 Variáveis observadas/independentes

Como variáveis observadas/independentes foram consideradas os escores das escalas PSQI-BR e seus subcomponentes (qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, uso de medicamentos para dormir, disfunção diurna) e o escore da escala ESS-BR. Os expostos para qualidade do sono foram os adolescentes que obtiveram escore total da escala PSQI-BR > 5 . Os expostos para a SDE foram os que obtiveram escore total da escala ESS-BR > 10 . Para os *subscores* da PSQI-BR os expostos foram os que pontuaram zero ou um, e os não expostos foram os que obtiveram *subscores* dois ou três em cada componente.

4.4.3 Variáveis de ajuste

As variáveis de ajuste foram selecionadas através dos modelos teóricos (Figuras 3 e 4) construídos por gráficos acíclicos direcionados (*Directed Acyclic Graph* - DAG) e gerados com auxílio do software DAGitty versão 3.0 (TEXTOR; HARDT; KNUPPEL, 2011). Nos DAG's 1 e 2 identificou-se as variáveis que são causas comuns da exposição e dos desfechos e necessárias para o ajuste dos modelos e as variáveis colisoras que não deveriam ser inclusas. Os caminhos entre as variáveis foram baseados em pressupostos teóricos.

No modelo teórico 1 (figura 3) relacionou-se as complexas relações entre a qualidade do sono e as neurotrofinas BDNF e NGF. Estudos tem observado diferenças na qualidade do sono quanto ao sexo biológico, meninas e mulheres jovens tem apresentado piores escores subjetivos de qualidade de sono (MADRID-VALERO et al., 2017), e maior tempo de tela em relação ao meninos (BEZERRA et al., 2018). A atividade física tem se associado positivamente, visto que adolescentes que praticam atividade física dormem com mais qualidade (LANG et al., 2013). O tabagismo (DUGAS et al., 2017) e o etilismo (ANTUNES; COSTA, 2019) foram fatores de risco em recentes estudos, e pioram o sono tanto em quantidade como em qualidade. Do ponto de vista mais distal, a escolaridade do chefe de família (SMALDONE; HONIG; BYRNE, 2007), a classe econômica e a renda familiar no contexto do adolescente, continuam sendo influentes na qualidade do sono, ou seja, pertencer às classes econômicas C, D e E, e ter menor renda tem sido fatores de proteção para uma boa qualidade de sono (FELDEN et al., 2015). Sabe-se também que um sono de qualidade ruim impacta negativamente os níveis glicêmicos, aumentando-os (LOU et al., 2012) como também pode

aumentar o índice de massa corporal (IMC) (SHOCHAT; COHEN-ZION; TZISCHINSKY, 2014). Em relação às neurotrofinas, o sexo feminino tem apresentado maiores níveis diurnos do BDNF (PICCINNI et al., 2008). O uso de bebidas alcóolicas e derivados do tabaco tem se apresentado como fatores de risco para níveis menores do BDNF (BUS et al., 2011). O nível de atividade física parece aumentar o BDNF e NGF sérico (DINOFF et al., 2016). Pessoas diabéticas tem menores níveis de BDNF, devido o papel do BDNF na resistência insulínica (KRABBE et al., 2007) e indivíduos com maior IMC têm apresentado menores níveis de BDNF (ARAYA; ORELLANA; ESPINOZA, 2008). Neste modelo, há ainda as relações secundárias entre as covariáveis, como do sexo influenciando a escolha do tipo de atividade física entre os adolescentes (LAWLER; HEARY; NIXON, 2017), do sexo feminino aumentando o uso de derivados do tabaco (HITCHMAN; FONG, 2011), do maior percentual entre pessoas diabéticas (CREATORE et al., 2010), no maior tempo usando telas (PIOLA et al., 2019) e nos maiores níveis de IMC (KEENAN et al., 2018). Sem contar que o tempo de tela está diretamente associado ao aumento da obesidade entre os jovens de ambos os sexos (ALLEY et al., 2017). Ao contrário, os rapazes tem usado mais bebidas alcóolicas e outras drogas, com exceção do cigarro (BUCCELLI et al., 2016; FATTORE; ALTEA; FRATTA, 2008). A partir dessas relações o conjunto mínimo necessário, baseado no critério da porta de trás, para mensurar o efeito da qualidade do sono no BDNF e NGF foram as seguintes variáveis: atividade física (BELTRAN-VALLS; ADELANTADO-RENAU; MOLINER-URDIALES, 2018; DINOFF et al., 2016), etilismo (BUS et al., 2011), tabagismo (BUS et al., 2011), classe econômica e renda familiar (FELDEN et al., 2015), sexo (CAIN et al., 2017; CHAN; YE, 2017) e tempo de tela (ALLEY et al., 2017).

No modelo teórico 2 (figura 4) demonstrou-se as associações até então encontradas entre a SDE e as neurotrofinas (BDNF e NGF). Quanto à exposição SDE, ser do sexo feminino (JOO et al., 2009), ter menor renda individual e familiar são fatores de risco para SDE (HARA; LOPES ROCHA; LIMA-COSTA, 2004). Indivíduos com maior IMC (CALHOUN et al., 2011; JOO et al., 2009), com menos de 10 anos de escolaridade, mais ativos fisicamente, altos níveis de glicemia e menor uso do cigarro foram fatores associados à SDE (JOO et al., 2009). O uso de bebidas alcoólicas parece potencializar a SDE (SLATER; STEIER, 2012). O uso de telas à noite pelos adolescentes pode atrasar o início do sono e dependendo da duração insuficiente pode acarretar SDE no dia seguinte (GAINA et al., 2007). Em relação aos desfechos, o sexo (CAIN et al., 2017; PICCINNI et al., 2008), a atividade física (DINOFF et al., 2016), o fumo (BUS et al., 2011) altos índice glicêmicos ou o diabetes (KRABBE et al., 2007) e o IMC (ARAYA; ORELLANA; ESPINOZA, 2008) podem modificar os níveis das neurotrofinas.

A partir das associações exploradas no segundo DAG, o conjunto mínimo de variáveis necessárias, baseado no critério da porta de trás, para mensurar o efeito da SDE no BDNF e NGF foram a atividade física (DINOFF et al., 2016; JOO et al., 2009), etilismo e tabagismo (JOO et al., 2009), escolaridade do chefe de família, classe econômica e renda familiar (HARA; LOPES ROCHA; LIMA-COSTA, 2004; JOO et al., 2009), sexo (HARA; LOPES ROCHA; LIMA-COSTA, 2004) e tempo de tela (GAINA et al., 2007).

4.5 Análise Estatística

Os dados foram coletados *online* através do *software* RedCap® e importados para o *software* estatístico Stata® (versão 14.0) para Windows. Para a análise descritiva foram utilizadas frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e mediana (Md) e intervalo interquartil (IQR) para as variáveis contínuas não normais. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Testou-se transformações das neurotrofinas para função logarítmica, raiz quadrada e função recíproca ($1/x$), entretanto, devido à persistência da não normalidade, excluiu-se valores aberrantes (outliers) para minimizar arbitrariedade nos testes comparativos.

Para analisar a hipótese deste estudo, de que a má qualidade do sono e a SDE reduzem as neurotrofinas, foi utilizado modelos estruturais marginais, usando ponderação pelo inverso da probabilidade de exposição e pareamento por escores de propensão, realizado em dois passos: o modelo preditivo (logístico) que estima a probabilidade de ter pior qualidade do sono e ter SDE em função das variáveis de ajuste, e o modelo explicativo (modelo de regressão linear) que estima as diferenças entre as médias do BDNF e do NGF entre os grupos de expostos e não expostos para qualidade do sono e para SDE ponderado pelo inverso da probabilidade de exposição (HERNÁN; ROBINS, 2019).

Um dos pressupostos para realização da inferência causal é a permutabilidade, necessária para que haja equilíbrio na distribuição das variáveis de ajuste observadas entre os grupos de expostos e não expostos, para evitar viés de seleção (HERNÁN et al., 2002). Diz-se que a permutabilidade ocorre quando há um balanceamento efetivo entre as variáveis preditoras do desfecho entre os grupos e com esta finalidade, observou-se as diferenças padronizadas absolutas nas médias das variáveis preditoras entre os grupos e a sua razão de variância. Quando a diferença padronizada absoluta entre as médias foi inferior a 0,10 desvio padrão, considerou-se que houve boa permutabilidade e foram consideradas balanceadas as variáveis com razão de variância entre 0,8 - 1,2 (AUSTIN, 2011).

Utilizou-se o pacote *teffects ipw* do Programa Stata/MP 14.0® para obtenção do efeito médio do tratamento na população (ATE), utilizando o ajuste mínimo de variáveis sugerido pelo DAG. O nível de significância adotado foi de 5%.

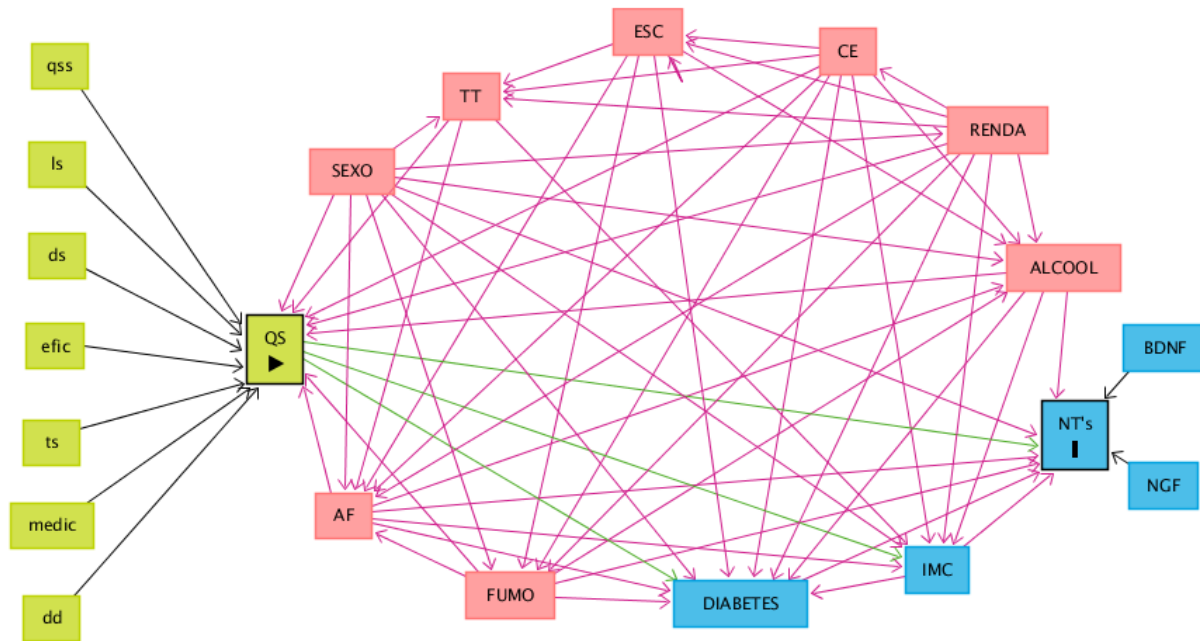


Figura 3: Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) da relação entre a qualidade do sono e as neurotrofinas.

Abreviações: QS – qualidade do sono; qss – qualidade subjetiva do sono; ls – latência do sono; ds – duração do sono; efic – eficiência do sono; ts – transtorno do sono; medic – medicamentos para dormir; dd – disfunção diurna; AF – atividade física; FUMO – tabagismo; DIABETES – glicemia > 200 mg/dL; IMC – índice de massa corporal; BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro; NGF – fator de crescimento neural; ALCOOL – etilismo; RENDA – renda familiar; CE – classe econômica; ESC – escolaridade do chefe de família; TT – tempo de tela; SEXO – sexo biológico do adolescente.

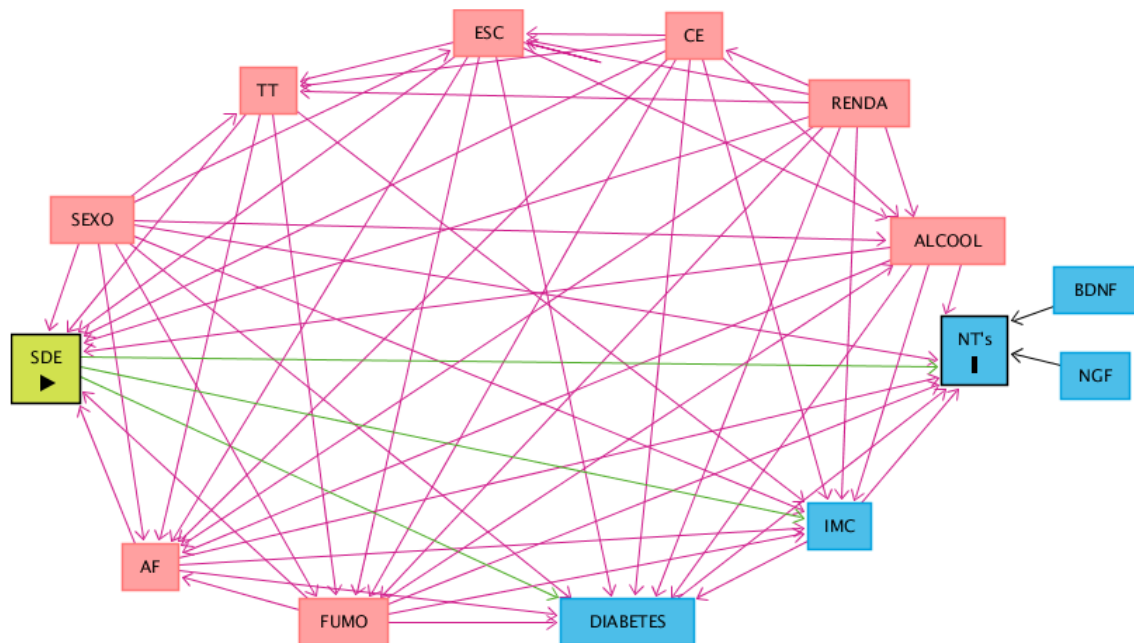


Figura 4: Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) da relação entre a sonolência diurna excessiva e as neurotrofinas.

Abreviações: SDE – sonolência diurna excessiva; AF – atividade física; FUMO – tabagismo; DIABETES – glicemia > 200 mg/dL; IMC – índice de massa corporal; BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro; NGF – fator de crescimento neural; ALCOOL – etilismo; RENDA – renda familiar; CE – classe econômica; ESC – escolaridade do chefe de família; TT – tempo de tela; SEXO – sexo biológico do adolescente.

4.6 Aspectos Éticos

O projeto atendeu aos critérios da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares em todas as fases da coorte (*baseline*, 1º e 2º seguimento). Na terceira fase (2º seguimento em 2016) todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário/UFMA parecer nº 1.302.489/2015 (CAAE: 49096315.2.0000.5086).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo

INFLUÊNCIA DA SONOLÊNCIA DIURNA EXCESSIVA E QUALIDADE DO SONO NOS NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF E NGF EM ADOLESCENTES

(a ser submetido à *Sleep Medicine*. Fator de impacto: 3.360 Qualis A1)

INFLUÊNCIA DA SONOLÊNCIA DIURNA EXCESSIVA E QUALIDADE DO SONO NOS NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF E NGF EM ADOLESCENTES

Autores:

João Ferreira Silva Junior^{a*}, Alan Luiz Eckeli^b, Cecília Cláudia Costa Ribeiro de Almeida^a, Rosângela Lucena Batista^a, Antônio Augusto Moura da Silva^a, Cláudia Maria Coelho Alves^a.

^a Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal do Maranhão, São Luís - MA, Brazil.

^b Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Universidade de São Paulo, São Paulo - SP, Brasil.

* Autor correspondente.

Endereço: Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal do Maranhão, Rua Barão de Itapary, nº 155, Centro, CEP: 65020-070, São Luís, Maranhão, Brazil. Tel.: +55 98 3272 9674; Cel: +55 98 9 9150 1300. E-mail: jjunior39@yahoo.com.br (J. F. Silva Junior).

Resumo

Introdução: O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento neural (NGF) são amplamente expressos no cérebro e desempenham um papel importante na neuroplasticidade, neurogênese e aumento de conexões neuronais. Estudos anteriores demonstraram que níveis séricos reduzidos dessas proteínas estão associados a distúrbios do sono em humanos. **Objetivo:** avaliar a prevalência da sonolência excessiva diurna (SDE) e da qualidade do sono em adolescentes, e analisar a influência desses fatores nos níveis séricos do BDNF e do NGF em adolescentes. **Métodos:** Estudo transversal de base populacional realizado com dados de uma coorte de nascimentos brasileira, com amostra de 513 adolescentes entre 18 e 19 anos. A qualidade do sono foi avaliada através do inquérito de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e a SDE através da escala de Epworth (ESS-BR). Os níveis séricos das neurotrofinas foram mensurados através de kits com tecnologia Luminex™. Para análise, utilizou-se modelos estruturais marginais comparando expostos e não expostos. **Resultados:** Observamos uma qualidade de sono ruim e SDE em 62,57% e 36,35% da amostra. Adolescentes com SDE apresentaram -1.12 pg/ml no NGF (p valor = 0.042). Os que tiveram sono ≤ 6 horas e eficiência de sono $\leq 75\%$ apresentaram aumento no BDNF em 58.89 pg/ml e 75.14 pg/ml respectivamente. Os que tinham disfunção diurna mostraram BDNF reduzido em -62.87 pg/ml. Adolescentes com menor qualidade do sono não diferiram dos não expostos nos níveis do BDNF (p valor = 0.191) e NGF (p valor = 0.524). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou a elevada prevalência de SDE e baixa qualidade de sono numa população de adolescentes. Observamos que a SDE esteve associada a uma redução dos níveis de NGF e os indivíduos com tempo total de sono inferior a 6 horas e eficiência do sono menor que 75% apresentaram maiores níveis de BDNF.

Palavras-chave: Adolescentes; Privação do sono; Sonolência; BDNF; NGF; Sono

INTRODUÇÃO

As neurotrofinas são uma família de proteínas responsáveis pelo crescimento, diferenciação e sobrevivência de neurônios[1]. Sendo importante também na prevenção da morte neuronal por apoptose[2] e na modulação da transmissão e plasticidade sináptica[3]. Dois fatores que fazem parte dessa família de neurotrofinas são o NGF (Fator de crescimento neural) e o BDNF (Fator neurotrófico derivado do cérebro)[4]. Níveis reduzidos desses fatores estão associadas à diversas doenças neurodegenerativas (Demência tipo Alzheimer, Doença de Parkinson, Doença de Huntington) e neuropsiquiátricas (Depressão, Transtorno Bipolar e Esquizofrenia)[4]. Em estudos pré-clínicos foi demonstrado que a privação seletiva do sono REM (movimentos rápidos dos olhos) reduz o BDNF no cerebelo e tronco encefálico, o NGF no hipocampo de ratos[5] e aumentam o BDNF no tegmento pedúnculo-pontino e no lócus ceruleus, que são áreas que regulam o drive homeostático do sono REM[6]. Já a privação não seletiva do sono aumentou o NGF no córtex de roedores [7]. Em conjunto, esses achados indicam que o sono é um importante modulador da secreção das neurotrofinas[8].

A adolescência é um período de importantes mudanças no sono[9]. Do ponto de vista biológico observamos a presença de um atraso da fase do sono nesse período da vida, que se expressa com um início de sono e despertar mais tardio[10,11]. Do ponto de vista comportamental os adolescentes estão expostos a mudanças ambientais diversas, como uma maior exposição ao uso de telas (smartphones, tablets e notebooks), que promovem uma redução da quantidade e qualidade do sono, e aumento da sonolência diurna[11].

A relação entre o sono em humanos e os níveis de BDNF são complexas. Sendo descrito uma redução dos níveis de BDNF em indivíduos adultos com baixa porcentagem das fases N3 e REM durante o exame de polissonografia[12]. De maneira semelhante, observamos uma redução dessa neurotrofina em pacientes com narcolepsia[13], com insônia de curta duração do sono (< 6 horas)[14] e mulheres com pior qualidade de sono[15]. Por outro lado, foi observado um aumento no nível sérico do BDNF em indivíduos privados de sono quando comparados com controles[16]. De uma maneira geral os níveis de BDNF parecem se correlacionar negativamente com os aspectos que causam alterações no sono, como redução da sua qualidade e a insônia[17].

Com base em estudos recentes que demonstram uma alteração nos níveis das neurotrofinas em função da idade[18,19], a ausência de estudos que relacionem os níveis de BDNF e NGF em adolescentes que apresentam alterações no sono e a limitada compreensão dos mecanismos entre a qualidade do sono e os níveis de BDNF e NGF, o presente estudo tem

como objetivo estimar a prevalência da SDE e má qualidade do sono, bem como analisar a influência desses dois fatores nos níveis séricos das neurotrofinas BDNF e NGF em adolescentes.

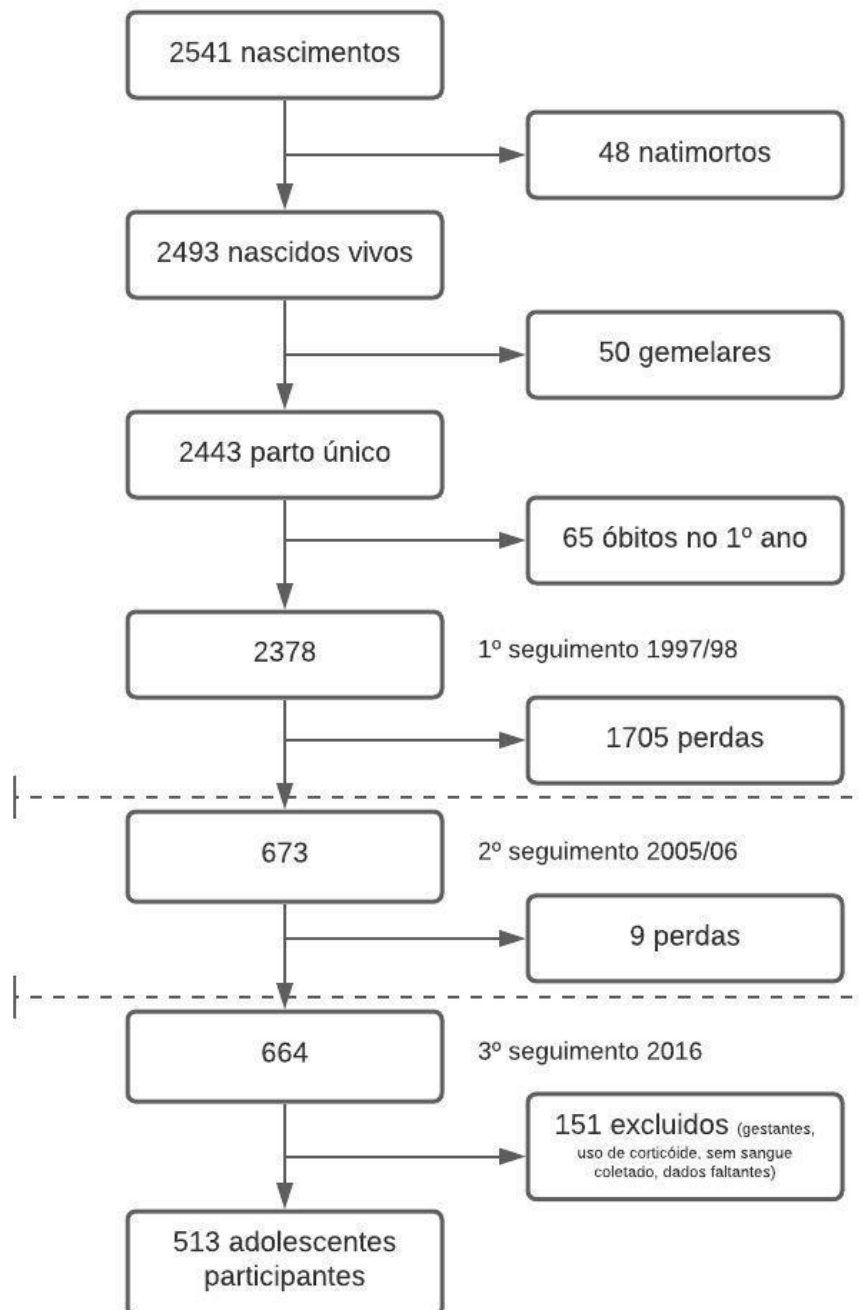
MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo transversal de base populacional com dados de uma coorte de nascimento realizada em São Luís - MA (1997/98), participante do consórcio intitulado: *Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental - Coortes RPS, desenvolvido conjuntamente em São Luís - MA, Ribeirão Preto - SP e Pelotas - RS*. Em São Luís, os participantes da coorte de nascimento de 1997/1998 foram avaliados em três fases da vida: ao nascimento, na infância (7 a 9 anos) e na adolescência (18 e 19 anos). O presente estudo baseou-se em dados do acompanhamento mais recente da coorte de nascimentos de 1997-98[20].

Contexto e participantes

A base amostral do estudo foi representativa dos nascimentos na cidade, pois incluiu 96,3% dos nascimentos do período, foram excluídos os nascimentos não-hospitalares e os nascimentos ocorridos em hospitais onde havia menos de 100 partos ao ano. Foi realizado uma amostragem sistemática com estratificação proporcional de acordo com o número de nascimentos em cada maternidade, de um em cada sete partos, resultando em uma amostra final de 2.691 nascidos vivos[20]. Os dados utilizados no presente estudo são da terceira fase, que ocorreu no período de janeiro a novembro de 2016. Dos 2495 participantes do 3º seguimento um total de 664 adolescentes realizaram coleta de sangue. Não foram incluídas adolescentes grávidas, em uso de cortisona ou com dados faltantes. A amostra final consistiu de 513 indivíduos (figura 1).

Figura 1. Fluxograma da inclusão de participantes do estudo

Fontes de dados/Mensuração

Os dados foram coletados por profissionais de saúde treinados, identificados e uniformizados. Realizou-se estudo piloto com simulação de todas as etapas da pesquisa, para checagem e ajustes técnicos. Os indivíduos foram contactados primeiramente por telefone e em seguida foi realizado o agendamento para comparecerem para avaliação. As informações foram registradas no programa online *Research Eletronic Data Capture (Redcap®)*. A coleta dos dados foi organizada em estações sequenciais, englobando os diferentes questionários e equipamentos de avaliação, dentre eles o questionário geral, que avaliou características sociodemográficas: idade, sexo, cor/raça, renda familiar, escolaridade do chefe de família, classe econômica de acordo com o critério de classificação econômica Brasil[21]; de hábitos de vida: a *Self Administered Physical Activity Checklist* (SAPAC)[22], que avaliou o nível de atividade física, o *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT)[23] que avaliou o consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo (sim; não) e tempo de tela ($\leq 2:00$; $> 2:00$ horas diárias). O peso dos adolescentes foi avaliado na balança de alta precisão acoplada ao *BodPod® Gold Standard* da marca COSMED (COSMED Metabolic Company, Roma, Itália)[24] e a altura com base no estadiômetro AlturaExata (Belo Horizonte, Brasil). A classificação do diabetes foi realizada a partir dos índices glicêmicos (> 200 mg/dL) medidos após a coleta de sangue.

Para avaliação do sono foram utilizados dois instrumentos, o índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR)[25] e escala de sonolência de Epworth (ESS-BR)[26]. O PSQI-BR consiste em dezenove questões auto administradas e cinco questões respondidas por seus companheiros de quarto. As dezenove questões são agrupadas em sete componentes, com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3. Estes componentes são: a qualidade subjetiva do sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna. As pontuações destes componentes são somadas e produzem um escore global, que varia de 0 a 21. Quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono[25]. Um escore global do PSQI-BR > 5 indica que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes, ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes[25]. Usou-se esse ponto de corte (> 5) para classificar os grupos quanto à qualidade do sono.

A ESS-BR contribui para a avaliação da sonolência diurna excessiva (SDE). Foi desenvolvida através da observação da natureza e da ocorrência da sonolência diurna[27]. É um questionário auto administrado e se refere à possibilidade de cochilar em oito situações

cotidianas, que utiliza uma escala de 0 (zero) a 3 (três), onde 0 corresponde a nenhuma e 3 a uma grande probabilidade de cochilar. Pontuação total > 10 (ponto de corte) identifica indivíduos com maior probabilidade de apresentar SDE [27].

Os níveis das neurotrofinas BDNF e NGF foram mensurados através de coleta de sangue de forma asséptica e realizada pela manhã/tarde de acordo com os padrões institucionais de coleta e armazenamento. As neurotrofinas foram mensurados em kits Milliplex® MAP *Human Cytokine kit* (HADK2MAG-61K and HCVD3MAG-67K; Millipore Sigma) com tecnologia Luminex™ (EMD Millipore Corporation, Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante.

Variáveis em estudo e modelo teórico

As variáveis dependentes foram os níveis séricos do BDNF e NGF. As variáveis independentes foram as pontuações da escala PSQI-BR, seus componentes (qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbio do sono, uso de medicamentos para dormir, disfunção diurna) e da escala ESS-BR para sonolência diurna excessiva. As exposições foram testadas em modelos separados.

As variáveis de ajuste foram selecionadas através dos modelos teóricos (Figuras 3 e 4) construídos por gráficos acíclicos direcionados (*Directed Acyclic Graph* - DAG) e gerados com auxílio do software DAGitty versão 3.0 [28]. Nos DAG's 1 e 2 identificou-se as variáveis que são causas comuns da exposição e dos desfechos e necessárias para o ajuste dos modelos e as variáveis colisoras que não deveriam serem inclusas. Os caminhos entre as variáveis foram baseados em pressupostos teóricos.

Estudos tem observado diferenças na qualidade do sono quanto ao sexo biológico, meninas e mulheres jovens tem apresentado piores escores subjetivos de qualidade de sono[29], e maior tempo de tela em relação ao sexo masculino [30]. A atividade física tem se associado positivamente com melhor qualidade de sono, visto que adolescentes que praticam atividade física dormem com mais qualidade[31]. O tabagismo[32] e o etilismo[33], em recentes estudos, pioraram a qualidade de quantidade do sono . Do ponto de vista mais distal, a escolaridade do chefe de família[34], a classe econômica e a renda familiar no contexto do adolescente, continuam sendo influentes na qualidade do sono, ou seja, pertencer às classes econômicas C, D e E, e ter menor renda tem sido fatores de risco para uma pior qualidade de sono[35], um sono de qualidade ruim também está associado à piores níveis glicêmicos[36] e ao aumento do índice de massa corporal (IMC)[37].

Em relação às neurotrofinas, o sexo feminino tem apresentado maiores níveis diurnos do BDNF[38]. O uso de bebidas alcóolicas e derivados do tabaco estão associados a menores níveis de BDNF[19]. Níveis mais intensos de atividade física parecem aumentar o BDNF e NGF sérico[39]. Pessoas diabéticas tem apresentado menores níveis de BDNF, talvez pelo papel do BDNF na resistência insulínica[40], e indivíduos com maior IMC têm apresentado menores níveis de BDNF[41].

Neste modelo, há ainda as relações secundárias entre as covariáveis, como do sexo influenciando a escolha do tipo de atividade física entre os adolescentes[42], do sexo feminino aumentando o uso de derivados do tabaco[43], do maior percentual entre pessoas diabéticas[44], no maior tempo usando telas[45] e nos maiores níveis de IMC[46]. Sem contar que o tempo de tela está diretamente associado ao aumento da obesidade entre os jovens de ambos os sexos[47]. E os rapazes tem feito mais uso de bebidas alcóolicas e outras drogas, com exceção do cigarro[48,49].

Quanto à exposição SDE, ser do sexo feminino[50], ter menor renda individual e familiar são fatores de risco para SDE[51]. Indivíduos com maior IMC[50,52], com menos de 10 anos de escolaridade, mais ativos fisicamente, altos níveis de glicemia e menor uso do cigarro foram fatores associados à SDE[50]. O uso de bebidas alcoólicas parece potencializar a SDE[53]. O uso de telas à noite pelos adolescentes pode atrasar o início do sono e dependendo da duração da exposição isso pode acarretar SDE no dia seguinte[54]. Em relação aos desfechos, o sexo[38,55], a atividade física[39], o fumo[19] altos índice glicêmicos ou o diabetes[40] e o IMC[41] podem modificar os níveis das neurotrofinas.

Análise Estatística

Os dados foram coletados *online* através do *software* RedCap® e importados para o *software* estatístico Stata® (versão 14.0) para Windows. Para a análise descritiva foram utilizadas frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e mediana (Md) e intervalo interquartil (IQR) para as variáveis contínuas não normais. A normalidade das variáveis contínuas fora verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Testou-se transformações das neurotrofinas para função logarítmica, raiz quadrada e função recíproca (1/x), entretanto, devido à persistência da não normalidade, excluiu-se valores aberrantes (outliers) para minimizar arbitrariedade nos testes comparativos.

Para analisar a hipótese deste estudo, de que a má qualidade do sono e a SDE reduzem as neurotrofinas, foi utilizado modelos estruturais marginais, usando ponderação pelo inverso

da probabilidade de exposição e pareamento por escores de propensão, realizado em dois passos: o modelo preditivo (logístico) que estima a probabilidade de ter pior qualidade do sono e ter SDE em função das variáveis de ajuste, e o modelo explicativo (modelo de regressão linear) que estima as diferenças entre as médias do BDNF e do NGF entre os grupos de expostos e não expostos para qualidade do sono e para SDE ponderado pelo inverso da probabilidade de exposição[56].

Um dos pressupostos para realização da inferência causal é a permutabilidade, necessária para que haja equilíbrio na distribuição das variáveis de ajuste observadas entre os grupos de expostos e não expostos, para evitar viés de seleção[57]. Diz-se que a permutabilidade ocorre quando há um balanceamento efetivo entre as variáveis preditoras do desfecho entre os grupos e com esta finalidade, observou-se as diferenças padronizadas absolutas nas médias das variáveis preditoras entre os grupos e a sua razão de variância. Quando a diferença padronizada absoluta entre as médias foi inferior a 0,10 desvio padrão, considerou-se que houve boa permutabilidade e foram consideradas balanceadas as variáveis com razão de variância entre 0,8 - 1,2[58].

Utilizou-se o pacote *teffects ipw* do Programa Stata/MP 14.0® para obtenção do efeito médio do tratamento na população (ATE), utilizando o ajuste mínimo de variáveis sugerido pelo DAG. O nível de significância adotado foi de 5%.

Aspectos Éticos

O projeto atendeu à Declaração de Helsinki e aos critérios da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil e suas complementares em todas as fases da coorte (*baseline*, 2º e 3º seguimento). Na terceira fase (2016) todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário/UFMA parecer nº 1.302.489/2015 (CAAE: 49096315.2.0000.5086).

RESULTADOS

A amostra foi composta por 513 adolescentes com idade de 18 ± 0.24 anos (média $\pm$ desvio padrão), sendo 62,38% eram do sexo masculino. Os indivíduos em sua maioria eram de cor parda (65,75%), e possuíam como renda familiar menor que três salários mínimos (66,28%). Em relação ao estrato econômico, observamos que 70,18% dos entrevistados se enquadravam

nas classes econômicas C, D e E (Tabela 1). Quanto à qualidade do sono, 62,57% dos adolescentes apresentaram qualidade de sono ruim e/ou distúrbios do sono (Tabela 1). Observou-se também que 36,45% apresentaram SDE (Tabela 1).

No modelo teórico 1 (figura 2) relacionou-se as complexas relações entre a qualidade do sono e as neurotrofinas BDNF e NGF. A partir dessas relações o conjunto mínimo necessário, baseado no critério da porta de trás, para mensurar o efeito da qualidade do sono no BDNF e NGF foram as seguintes variáveis: atividade física[39,59], etilismo[19], tabagismo[19], classe econômica e renda familiar[35], sexo[55,60] e tempo de tela[47]. No modelo teórico 2 (figura 3) demonstrou-se as associações até então encontradas entre a SDE e as neurotrofinas. A partir das associações exploradas no segundo DAG, o conjunto mínimo de variáveis necessárias, baseado no critério da porta de trás, para mensurar o efeito da SDE no BDNF e NGF foram a atividade física[39,50], etilismo e tabagismo[50], escolaridade do chefe de família, classe econômica e renda familiar[50,51], sexo[51] e tempo de tela[54].

Verificou-se que as variáveis de ajuste: atividade física, etilismo, tabagismo, classe econômica, renda familiar, sexo e tempo de tela, estavam bem balanceadas após a ponderação, indicando boa permutabilidade entre os grupos de expostos e não expostos. Para estas variáveis, obteve-se valor ponderado inferior a 0,1 para a diferença entre as médias padronizadas e valores entre 0,8 e 1,2 para as razões de variância (Tabela 2).

Na figura 4, os gráficos *boxplot* dos escores de propensão dos grupos mostrou uma boa zona de suporte comum, indicando que houve bom pareamento entre os grupos com boa qualidade do sono e com má qualidade do sono, como também com e sem SDE, portanto, o efeito médio do tratamento na população (ATE) pôde ser calculado.

Após a estimativa do ATE, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa no BDNF (p valor = 0.191) e NGF (p valor = 0.524) em relação à qualidade de sono boa e ruim. Quanto à presença de SDE, houve redução significativa de -1.12 pg/ml no NGF e não houve diferença no BDNF (Tabela 3).

Quando analisados os componentes da escala PSQI-BR, os indivíduos que foram expostos a uma duração do sono < 6 horas tiveram um nível sérico de BDNF 58.89 pg/ml maior em comparação aos que dormiam mais que 6 horas diárias (Tabela 3). Da mesma forma, adolescentes com uma eficiência de sono menor que 75% apresentaram um aumento de 75.14 pg/ml no nível do BDNF (Tabela 3). Em contrapartida, a presença de disfunção diurna no PSQI-BR reduziu o BDNF em 62.87 pg/ml nos expostos (Tabela 3).

Na estratificação por sexo, os rapazes com pior qualidade do sono e com SDE não apresentaram níveis do BDNF e NGF diferentes dos não expostos. Entretanto, analisando os

subscores da PSQI-BR, observou-se que meninos com duração de sono menor que 6 horas apresentou BDNF maior em 78.10 pg/ml ($p=0.044$), com menor qualidade subjetiva do sono teve -1.61 pg/ml do NGF ($p=0.014$), e -2.65 pg/ml do NGF ($p<0.001$) nos que utilizaram medicamentos para dormir. Já as garotas com disfunção diurna no PSQI-BR tiveram -112.96 pg/ml no BDNF ($p=0.006$) em comparação às não expostas.

DISCUSSÃO

Nossos achados observaram que os adolescentes apresentaram prevalência de 36.32% para SDE e 62.57% para má qualidade do sono. Nossa investigação observou que adolescentes com duração de sono < 6 horas e eficiência $< 75\%$ apresentaram maiores níveis séricos do BDNF maiores em 58.89 pg/ml e 75.14 pg/ml, respectivamente. A presença de disfunção diurna no PSQI-BR reduziu o BDNF em -62.87 pg/ml nos adolescentes com pior qualidade do sono. Os adolescentes com SDE apresentaram níveis séricos do NGF significativamente menores em -1.12 pg/ml. Quando analisado por sexo, apenas os homens com < 6 horas de sono apresentaram maior BDNF. Foi observado também que aqueles com pior qualidade subjetiva do sono e que utilizaram medicamentos para dormir um valor menor de . E somente nas mulheres observou-se que a disfunção diurna no PSQI-BR reduziu o BDNF. Quanto à qualidade de sono, os expostos (aqueles com má qualidade do sono) não diferiram significativamente dos não expostos nos níveis de BDNF e NGF.

Em relação à SDE, nossos resultados estão de acordo com uma revisão prévia que demonstrou a variação da prevalência de SDE em adolescentes brasileiros entre 7,8% e 55,8%[61]. Quanto a qualidade do sono, os dados apresentaram um significativo comprometimento desse aspecto nessa população. Como comparação, esse valor é muito superior ao apresentado na população geral do Brasil, que foi de 29,1%[62]. Esses dados em conjunto evidenciam o impacto crescente da SDE na qualidade do sono na população brasileira, em especial no mais jovens.

Nossa investigação não encontrou diferenças quanto ao sexo nos escores globais da PSQI-BR e ESS-BR relativo às neurotrofinas. Contudo, um estudo realizado com 344 trabalhadores japoneses, com homens e mulheres com idade média de 43 e 36 anos, respectivamente, observou correlação negativa do escore global do PSQI com níveis de BDNF no sexo feminino[15]. Esse mesmo estudo observou também associação inversa de alguns componentes da PSQI-BR: duração do sono, distúrbios do sono e disfunção diurna com o BDNF somente nas mulheres[15]. Nossos resultados apontaram relação inversa da duração do

sono e o BDNF somente no sexo masculino, e da disfunção diurna com o BDNF somente no sexo feminino. Assim, os resultados por nós apresentados são discordantes do estudo japonês, talvez a idade da população e as atividades relacionadas à faixa etária, possam, ao menos em parte, justificar essa diferença.

Observou-se nos nossos resultados que adolescentes com menos de 6 horas de sono tiveram maiores níveis sérico do BDNF. Na contramão, um estudo recente com 86 indivíduos adultos com insônia, observou uma redução do BDNF naqueles com menor duração de sono (< 6 horas), [14]. Na mesma direção dos nosso resultados, uma investigação apontou associação inversa da duração do sono com o BDNF, ou seja, quanto menor a duração do sono maior o nível sérico do BDNF [15].

Nossos resultados apontaram que a presença de disfunção diurna no PSQI-BR reduziu o BDNF em -62.87 pg/ml nos adolescentes. Esse resultado está em concordância com os achados de Nishichi e cols[15], que demonstrou que a disfunção diurna no PSQI esteve associado a menores níveis do BDNF. De maneira inédita, nosso estudo demonstrou que os adolescentes com SDE apresentaram níveis séricos do NGF significativamente menores em - 1.12 pg/ml.

Um estudo com 39 adultos observou que indivíduos privados de sono por um longo período (72 horas) apresentaram níveis mais altos de BDNF em comparação a um grupo controle e apontou que esse aumento do BDNF estaria envolvido em um mecanismo compensatório para a manutenção da performance cognitiva após essa privação do sono[16]. Talvez, essa hipótese possa também justificar aos nossos achados que demonstram que redução do tempo total de sono em < 6 horas aumentou os níveis do BDNF.

Uma investigação recente com 130 indivíduos, observou que baixos níveis de BDNF quando há uma baixa porcentagem das fases do sono N3 e REM, analisados com polissonografia, nos levando a crer que a redução do BDNF possa estar relacionado à macroestrutura do sono, em especial nessas duas fases e não em desordens específicas do sono. Nesse estudo alemão, foram investigados indivíduos com síndrome de pernas inquietas, narcolepsia, hipersonia idiopática e insônia e verificou-se diferenças significantes na porcentagem das fases N1, N2 e REM entre os distúrbios do sono em comparação aos controles saudáveis, compatível com o diagnóstico clínico de cada disfunção, porém não foram encontradas diferenças significantes nos níveis do BDNF entre os grupos. Apenas quando analisadas as variáveis do sono (eficiência, porcentagem de sono REM, N3 e estágios combinados N1 e N2) como independentes e o BDNF como desfecho, observou-se correlação

positiva significativa com as fases N3 e REM na amostra total de indivíduos com distúrbios do sono[12].

Outro estudo avaliou 17 homens com apneia obstrutiva do sono (AOS) e 12 controles saudáveis quanto aos níveis plasmáticos (sangue heparinizado) e séricos (sem aditivos) do BDNF antes e após tratamento com *continuous positive airway pressure* (CPAP), após três meses de uso do CPAP houve redução do BDNF nos tratados[63]. Um outros estudo avaliou 22 pacientes com AOS e 10 controles, através da análise de amostras de tecidos da úvula e palato, e verificou um aumento do BDNF mas não do NGF[64].

Nosso estudo observou que a SDE está associada à redução nos níveis do NGF. Embora multicausal, a SDE se refere à um estado objetivo ou subjetivo em que existe uma maior propensão para dormir ou tirar cochilos quando se deve estar acordado, como nas funções executivas durante o dia, ao dirigir, ao realizar trabalhos manuais ou estudar[65]. A SDE parece reduzir o NGF devido uma diminuição da performance cognitiva presente nesse estado[66]. Indivíduos com SDE geralmente são expostos à uma pior qualidade de sono e consequentemente possuem escores mais elevados de estresse, sendo este um possível modulador negativo do NGF[67].

Nossos resultados não apontaram diferenças significantes nas neurotrofinas investigadas em relação à latência do sono. Contudo, um estudo com 50 indivíduos, 26 com distúrbio do sono e 24 controles, observou que o estresse está associado à uma maior latência do sono e redução dos níveis de BDNF, sugerindo a latência do sono como mediador nessa relação. Nesse estudo quando maior foi a latência do sono, menores foram os níveis do BDNF[68]. Outros autores relataram mecanismos semelhantes, em que as modificações do BDNF são induzidas pelo estresse crônico e mediadas pelo percepção subjetiva do sono, interagindo entre si e afetando diretamente os níveis de BDNF[69].

Alterações na expressão do BDNF podem produzir impactos bastante diversos. No longo prazo, evidências clínicas e experimentais associam sua redução a neurodegeneração[70]. Além disso, observamos concentrações alteradas do BDNF em diversas condições clínicas como na dificuldades de aprendizagem, queixa de déficit de memória e em funções executivas, em indivíduos com maior propensão para acidentes [16].

Nossos resultados apontaram que os níveis das neurotrofinas mensuradas não foram diferentes nos grupos com boa e má qualidade do sono. Essa dado é comparável aos achados de Saitoh e cols.,[71] que também não demonstrou associação da qualidade de sono com BDNF em 79 jovens com idade entre 20 e 29 anos. O estudo apresenta pontos fortes, como o fato de ser um estudo de base populacional, com a amostra representativa de adolescentes. Um outro

aspecto foi o uso do DAG na seleção das variáveis confundidoras, esse método permitiu a redução do viés de confundimento e fortaleceu os achados. Além disso, a ponderação pelo inverso da probabilidade de exposição e o pareamento pelos escores de propensão reduziram o viés de seleção.

Apesar dos pontos fortes descritos, este estudo possui limitações. O desenho do estudo transversal realizado aqui não nos permite inferir uma relação causal robusta. Além disso, o uso de instrumentos subjetivos para mensuração da qualidade do sono e da SDE pode não expressar esses fenômenos de maneira precisa. Ademais, a literatura relata que parece existir uma relação bidirecional entre o BDNF e o NGF com o sono, tornando as análises ainda mais complexas[12,72,73]. E por último, é possível que a coleta das amostras de sangue, realizadas em períodos diferentes do dia, possa ter aumentado a variabilidade dos resultados.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a elevada prevalência de SDE e baixa qualidade de sono numa população de adolescentes de uma cidade brasileira. Observamos que a SDE esteve associada a uma redução dos níveis de NGF e os indivíduos com tempo total de sono inferior a 6 horas e eficiência do sono menor que 75% apresentaram maiores níveis de BDNF.

Conflitos de interesses:

Os autores declaram não haverem conflitos de interesses.

Financiamento:

Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde – DECIT / Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq. Nº do processo: 400943/2013-1.

REFERÊNCIAS

- [1] Perito MES, Fortunato JJ. Marcadores biológicos da depressão: Uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos. *Rev Neurociencias* 2012;20:597–603.
- [2] Bastani A, Rajabi S, Kianimarkani F. The effects of fasting during ramadan on the concentration of serotonin, dopamine, brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor. *Neurol Int* 2017;9:29–33. <https://doi.org/10.4081/ni.2017.7043>.
- [3] Song M, Martinowich K, Lee FS, Hopkins J, Campus M, Sciences B, et al. BDNF at

- the Synapse: Why Location Matters. *Mol Psychiatry* 2018;22:1370–5. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.144>.BDNF.
- [4] Mitre M, Mariga A, Chao M V. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci* 2017;131:13–23. <https://doi.org/10.1042/CS20160044>.Neurotrophin.
 - [5] Sei H, Saitoh D, Yamamoto K, Morita K, Morita Y. Differential effect of short-term REM sleep deprivation on NGF and BDNF protein levels in the rat brain. *Brain Res* 2000;877:387–90. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02708-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02708-6).
 - [6] Datta S, Knapp CM, Koul-tiwari R, Barnes A. The homeostatic regulation of REM sleep: A role for localized expression of brain-derived neurotrophic factor in the brainstem. *Behav Brain Res* 2015;292:381–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.06.038>.
 - [7] Brandt JA, Churchill L, Guan Z, Fang J, Chen L, Krueger M. Sleep deprivation but not a whisker trim increases nerve growth factor within barrel cortical neurons. *Brain Res* 2001;898:105–12.
 - [8] Hamatake M, Miyazaki N, Sudo K, Matsuda M, Sadakata T, Furuya A, et al. Phase advance of the light-dark cycle perturbs diurnal rhythms of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 protein levels, which reduces synaptophysin-positive presynaptic terminals in the cortex of juvenile rats. *J Biol Chem* 2011;286:21478–87. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.195859>.
 - [9] Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, Carskadon MA. An update on adolescent sleep : New evidence informing the perfect storm model. *J Adolesc* 2018;67:55–65. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2018.06.001>.
 - [10] Gradisar M, Tilton-Weaver L. An introduction to the special issue on sleep. *J Adolesc* 2018;68. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2018.08.003>.
 - [11] Garmy P, Ward TM. Sleep Habits and Nighttime Texting Among Adolescents. *J Sch Nurs* 2018;34:121–7. <https://doi.org/10.1177/1059840517704964>.
 - [12] Deuschle M, Schredl M, Wisch C, Schilling C, Gilles M, Geisel O, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in sleep-disordered patients: relation to sleep stage N3 and rapid eye movement (REM) sleep across diagnostic entities. *J Sleep Res* 2018;27:73–7. <https://doi.org/10.1111/jsr.12577>.
 - [13] Klein AB, Jennum P, Knudsen S, Gammeltoft S, Mikkelsen JD. Increased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett* 2013;544:31–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.03.031>.
 - [14] Fan T-T, Chen W-H, Shi L, Lin X, Tabarak S, Chen S-J, et al. Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role. *Sleep* 2019;42:1–8. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy192>.
 - [15] Nishichi R, Nufuji Y, Washio M, Kumagai S. Serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with dysomnia. *J Clin Sleep Med* 2013;9:649–54.
 - [16] Giacobbo BL, Corrêa MS, Vedovelli K, de Souza CEB, Spitz LM, Gonçalves L, et al. Could BDNF be involved in compensatory mechanisms to maintain cognitive performance despite acute sleep deprivation? An exploratory study. *Int J Psychophysiol* 2016;99:96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.11.008>.
 - [17] Eckert A, Karen S, Beck J, Brand S, Hemminger U, Hatzinger M, et al. The link between sleep, stress and BDNF. *Eur Psychiatry* 2017;41:S282. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.132>.
 - [18] Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, Preis SR, Chen TC, Vorgas D, et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and the Risk for Dementia. *JAMA Neurol* 2014;71:55. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4781>.
 - [19] Bus BAA, Molendijk ML, Penninx BJWH, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, et al.

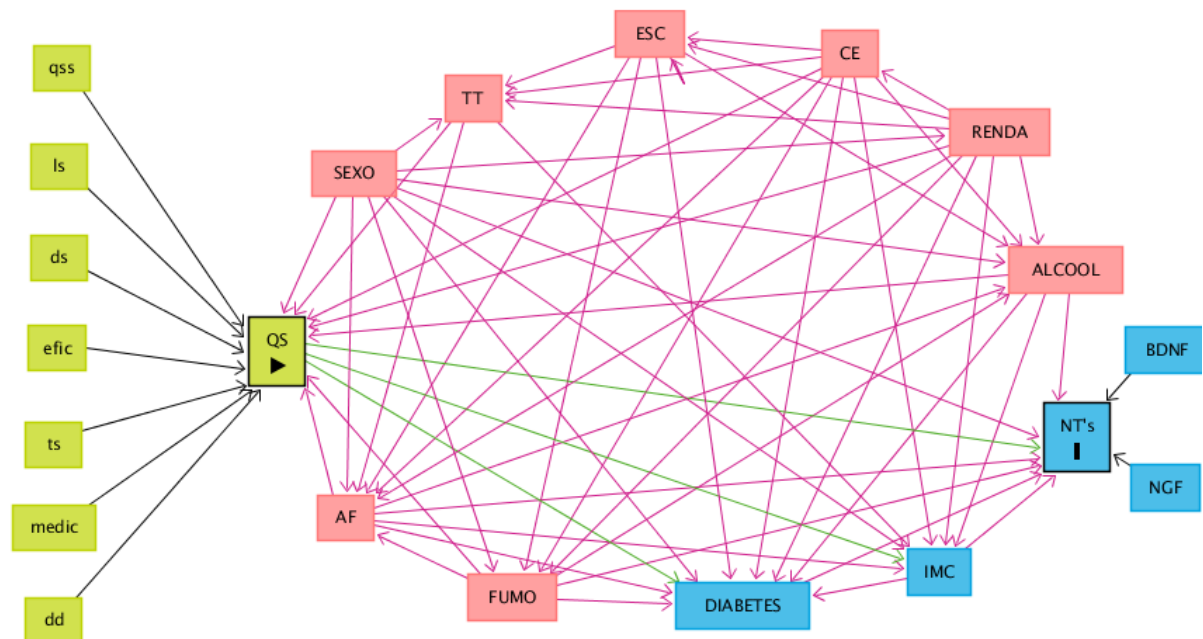
- Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:228–39. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.07.013>.
- [20] Silva AAM da, Coimbra LC, Silva RA da, Alves MTSS de B e, Filho FL, Lamy ZC, et al. Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luís, Maranhão State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2001;17:1413–23.
- [21] ABEP. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISAS. Critério Brasil 2015 e Alterações na aplicação do Critério Brasil 2016. Assoc Bras Empres Pesqui Critério Classif Econômica Bras 2015:1–6.
- [22] Farias Júnior JC, Lopes A da S, Mota J, Santos MP, Ribeiro JC, Hallal PC. Validade e reprodutibilidade de um questionário para medida de atividade física em adolescentes: Uma adaptação do Self-Administered Physical Activity Checklist. *Rev Bras Epidemiol* 2012;15:198–210. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000100018>.
- [23] Pillon SC, Corradi-Webster CM. Teste de indentificação de problemas relacionados ao uso de álcool entre estudantes universitários. *R Enferm UERJ* 2006;14:325–32.
- [24] Bailey BW, LeCheminant G, Hope T, Bell M, Tucker LA. A comparison of the agreement, internal consistency, and 2-day test stability of the InBody 720, GE iDXA, and BOD POD® gold standard for assessing body composition. *Meas Phys Educ Exerc Sci* 2018;22:231–8. <https://doi.org/10.1080/1091367X.2017.1422129>.
- [25] Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, da Silva Miozzo IC, de Barba MEF, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2011;12:70–5. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>.
- [26] Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW, et al. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol* 2009;35:877–83.
- [27] Johns M. A new model for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- [28] Textor J, Hardt J, Knuppel S. A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams. *Epidemiology* 2011;22:745–745. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318225ba48>.
- [29] Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ribeiro do Couto B, Sánchez-Romera JF, Ordoñana JR. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gac Sanit* 2017;31:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.05.013>.
- [30] Bezerra M, Sampaio FL, Antonio M, Belmudes Bottcher L, Belmudes L. Tempo de tela, qualidade do sono e fatores de risco cardiovasculares de escolares. *Rev Interfaces Saúde, Humanas e Tecnol* 2018;6:119–28.
- [31] Lang C, Brand S, Feldmeth AK, Holsboer-Trachsler E, Pühse U, Gerber M. Increased self-reported and objectively assessed physical activity predict sleep quality among adolescents. *Physiol Behav* 2013;120:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.07.001>.
- [32] Dugas EN, Sylvestre MP, O’Loughlin EK, Brunet J, Kakinami L, Constantin E, et al. Nicotine dependence and sleep quality in young adults. *Addict Behav* 2017;65:154–60. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.10.020>.
- [33] Antunes A, Costa EC V. Sono, agressividade e comportamentos de risco em indivíduos dependentes de drogas e de álcool. *Análise Psicológica* 2019;37:1–14. <https://doi.org/10.14417/ap.1390>.
- [34] Smaldone A, Honig JC, Byrne MW. Sleepless in America: Inadequate sleep and relationships to health and well-being of our nation’s children. *Pediatrics* 2007;119. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2089F>.
- [35] Felden ÉPG, Leite CR, Rebelatto CF, Andrade RD, Beltrame TS. Sono em adolescentes de diferentes níveis socioeconômicos: revisão sistemática. *Rev Paul*

- Pediatr 2015;33:467–73. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.011>.
- [36] Lou P, Chen P, Zhang L, Zhang P, Yu J, Zhang N, et al. Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: A population-based cross-sectional survey. *BMJ Open* 2012;2:6–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000956>.
 - [37] Shochat T, Cohen-Zion M, Tzischinsky O. Functional consequences of inadequate sleep in adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2014;18:75–87. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.03.005>.
 - [38] Piccinni A, Marazziti D, Del Debbio A, Bianchi C, Roncaglia I, Mannari C, et al. Diurnal Variation of Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Humans: An Analysis of Sex Differences. *Chronobiol Int* 2008;25:819–26. <https://doi.org/10.1080/07420520802387773>.
 - [39] Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The Effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163037>.
 - [40] Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:431–8. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0537-4>.
 - [41] Araya AV, Orellana X, Espinoza J. Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: Preliminary evidences. *Endocrine* 2008;33:300–4. <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9090-x>.
 - [42] Lawler M, Heary C, Nixon E. Variations in adolescents' motivational characteristics across gender and physical activity patterns: A latent class analysis approach. *BMC Public Health* 2017;17:1–13. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4677-x>.
 - [43] Hitchman SC, Fong GT. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. *Bull World Health Organ* 2011;89:195–202. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.079905>.
 - [44] Creatore MI, Moineddin R, Booth G, Manuel DH, DesMeules M, McDermott S, et al. Age- and sex-related prevalence of diabetes mellitus among immigrants to Ontario, Canada. *Cmaj* 2010;182:781–9. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091551>.
 - [45] Piola TS, Araújo Bacil ED, Silva MP, Pacífico AB, De Camargo EM, De Campos W. Impact of physical activity correlates in the isolated and combined presence of insufficient level of physical activity and high screen time among adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2019;37:194–201. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;2;00011>.
 - [46] Keenan K, Wroblewski K, Matthews PA, Hipwell AE, Stepp SD. Differences in childhood body mass index between lesbian/gay and bisexual and heterosexual female adolescents: A follow-back study. *PLoS One* 2018;13:1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196327>.
 - [47] Alley SJ, Duncan MJ, Schoeppe S, Rebar AL, Vandelanotte C. 8-year trends in physical activity, nutrition, TV viewing time, smoking, alcohol and BMI: A comparison of younger and older Queensland adults. *PLoS One* 2017;12:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172510>.
 - [48] Buccelli C, Della Casa E, Paternoster M, Niola M, Pieri M. Gender differences in drug abuse in the forensic toxicological approach. *Forensic Sci Int* 2016;265:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.01.014>.
 - [49] Fattore L, Altea S, Fratta W. Sex differences in drug addiction: A review of animal and human studies. *Women's Heal* 2008;4:51–65. <https://doi.org/10.2217/17455057.4.1.51>.
 - [50] Joo SJ, Baik I, Yi H, Jung K, Kim J, Shin C. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in the adult population of Korea. *Sleep Med* 2009;10:182–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.03.017>.

- [51] Hara C, Lopes Rocha F, Lima-Costa MFF. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in a Brazilian community: The Bambuí study. *Sleep Med* 2004;5:31–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2003.09.009>.
- [52] Calhoun SL, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Mayes SD, Tsaousoglou M, Basta M, et al. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in a community sample of young children: The role of obesity, asthma, anxiety/depression, and sleep. *Sleep* 2011;34:503–7. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.4.503>.
- [53] Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J Thorac Dis* 2012;4:608–16. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.07>.
- [54] Gaina A, Sekine M, Hamanishi S, Chen X, Wang H, Yamagami T, et al. Daytime sleepiness and associated factors in Japanese school children. *J Pediatr* 2007;151. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.036>.
- [55] Cain SW, Chang AM, Vlasac I, Tare A, Anderson C, Czeisler CA, et al. Circadian rhythms in plasma brain-derived neurotrophic factor differ in men and women. *J Biol Rhythms* 2017;32:75–82. <https://doi.org/10.1177/0748730417693124>.
- [56] Hernán MA, Robins JM. Causal Inference. Boca Rat Chapman Hall/CRC 2019:310. <https://doi.org/10.1017/9781316831762.008>.
- [57] Hernán MA, Hernández-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: An application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2002;155:176–84. <https://doi.org/10.1093/aje/155.2.176>.
- [58] Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399–424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
- [59] Beltran-Valls MR, Adelantado-Renau M, Moliner-Urdiales D. Association Between Objectively Measured Physical Activity and Plasma BDNF in Adolescents: DADOS Study. *J Mol Neurosci* 2018;65:467–71. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1122-2>.
- [60] Chan CB, Ye K. Sex Differences in Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling and Functions. *J Neurosci Res* 2017;95:328–35. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- [61] Pereira ÉF, Teixeira CS, Louzada FM. Sonolência diurna excessiva em adolescentes: prevalência e fatores associados. *Rev Paul Pediatr* 2010;28:98–103.
- [62] Barros MB de A, Lima MG, Ceolim MF, Zancanella E, Cardoso TAM de O. Quality of sleep, health and well-being in a population-based study. *Rev Saude Publica* 2019;53:1–12.
- [63] Staats R, Stoll P, Zingler D, Virchow JC, Lommatzsch M. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during sleep apnoea treatment. *Thorax* 2005;60:688–92. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.038208>.
- [64] Shah F, Forsgren S, Holmlund T, Levring Jäghagen E, Berggren D, Franklin KA, et al. Neurotrophic factor BDNF is upregulated in soft palate muscles of snorers and sleep apnea patients. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2018;4:174–80. <https://doi.org/10.1002/lio2.225>.
- [65] Hayley AC, Williams LJ, Kennedy GA, Berk M, Brennan SL, Pasco JA. Prevalence of excessive daytime sleepiness in a sample of the Australian adult population. *Sleep Med* 2014;15:348–54. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.783>.
- [66] Ramesh V, Nair D, Zhang SXL, Hakim F, Kaushal N, Kayali F, et al. Disrupted sleep without sleep curtailment induces sleepiness and cognitive dysfunction via the tumor necrosis factor- α pathway. *J Neuroinflammation* 2012;9:1–15. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-91>.
- [67] Banerjee R, Ghosh AK, Mondal AC. Stress : The Negative Modulator of NGF. *Res Rev A J Life Sci* 2011;1:1–7.

- [68] Giese M, Unternaehrer E, Brand S, Calabrese P, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. The Interplay of Stress and Sleep Impacts BDNF Level. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076050>.
- [69] Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann Med* 2016;48:42–51. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1131327>.
- [70] Balialetti M, Giuli C, Conti F. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer ' s Disease : Are There Methodological Biases ? *Mol Neurobiol* 2018;55:6661–72.
- [71] Saitoh K, Furihata R, Kaneko Y, Suzuki M, Takahashi S, Uchiyama M. Association of serum bdnf levels and the bdnf val66met polymorphism with the sleep pattern in healthy young adults. *PLoS One* 2018;13:1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199765>.
- [72] Garner JM, Chambers J, Barnes AK, Datta S. Changes in brain-derived neurotrophic factor expression influence sleep-wake activity and homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *Sleep* 2018;41:1–14. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx194>.
- [73] Faraguna U, Vyazovskiy V V., Nelson AB, Tononi G, Cirelli C. A Causal Role for Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Homeostatic Regulation of Sleep. *J Neurosci* 2008;28:4088–95. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5510-07.2008>.

Figura 2. Gráfico Acíclico Direcionado da relação entre a qualidade do sono e as neurotrofinas.



Abreviações: AF – atividade física; ALCOOL – etilismo; BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro; CE – classe econômica; DIABETES – glicemia > 200 mg/dL; ESC – escolaridade do chefe de família; FUMO – tabagismo; IMC – índice de massa corporal; NGF – fator de crescimento neural; QS – qualidade do sono (qss – qualidade subjetiva do sono; ls – latência do sono; ds – duração do sono; efic – eficiência do sono; ts – transtorno do sono; medic – medicamentos para dormir; dd – disfunção diurna); RENDA – renda familiar; SEXO – sexo biológico do adolescente; TT – tempo de tela.

► exposure

■ outcome

■ ancestor of exposure

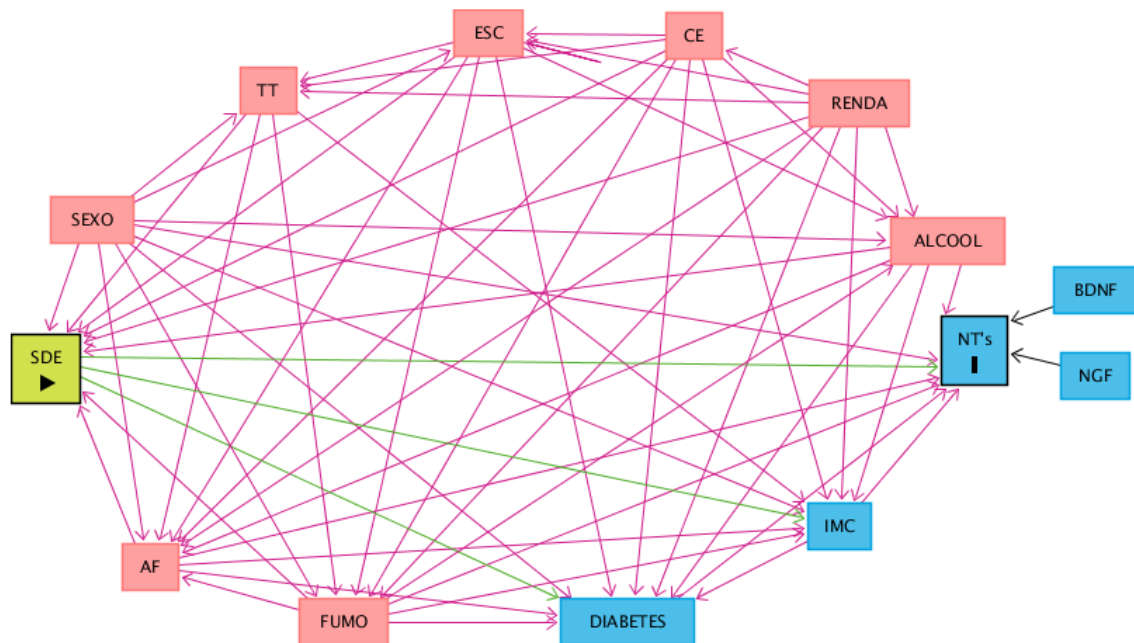
■ ancestor of outcome

■ ancestor of exposure *and* outcome

— causal path

— biasing path

Figura 3. Gráfico Acíclico Direcionado da relação entre a sonolência diurna excessiva e as neurotrofinas.



Abreviações: AF – atividade física; ALCOOL – etilismo; BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro; CE – classe econômica; DIABETES – glicemia > 200 mg/dL; ESC – escolaridade do chefe de família; FUMO – tabagismo; IMC – índice de massa corporal; NGF – fator de crescimento neural; RENDA – renda familiar; SEXO – sexo biológico do adolescente; TT – tempo de tela; SDE – sonolência diurna excessiva.

▶ exposure

■ outcome

■ ancestor of exposure

■ ancestor of outcome

■ ancestor of exposure *and* outcome

— causal path

— biasing path

Tabela 1. Características sociodemográficas, de estilo de vida, qualidade do sono (PSQI-BR), sonolência diurna excessiva (ESS-BR) e dosagem das neurotrofinas

Variáveis		n (%) ou Md (IQR)*
IDADE	Anos	18 (0.24)
SEXO	Masculino	320 (62.38)
	Feminino	193 (37.62)
COR / RAÇA	Branca	87 (17.03)
	Preta / Negra	88 (17.22)
	Parda / Mulata / Cabocla / Morena	336 (65.75)
PSQI-BR	Normal (≤ 5)	192 (37.43)
	Ruim / Distúrbio do sono (> 5)	321 (62.57)
	Muito boa / Boa (≤ 1)	418 (81.48)
	Ruim / Muito ruim (> 1)	95 (18.52)
	≤ 30 minutos	311 (60.62)
	> 30 minutos	202 (39.38)
	≥ 6 horas	379 (73.88)
	< 6 horas	134 (26.12)
	$\geq 75\%$	429 (83.63)
	$< 75\%$	84 (16.37)
	≤ 1 vez por semana	370 (72.12)
	> 1 vez por semana	143 (27.88)
	≤ 1 vez por semana	501 (97.66)
	> 1 vez por semana	12 (2.34)
Qualidade subj. do sono	≤ 1 vez por semana	453 (88.30)
	> 1 vez por semana	60 (11.70)
Latência do sono	Normal (≤ 10)	326 (63.55)
	Sonolência diurna excessiva (> 10)	187 (36.45)
BDNF	pg/ml	471.5 (393.25)*
NGF	pg/ml	0.68 (2.33)*
ESCOLARIDADE DO CHEFE DA FAMÍLIA	Nunca estudou	10 (1.95)
	Ensino fundamental	115 (22.42)
	Ensino médio	262 (51.07)
	Ensino superior incompleto	16 (3.12)
	Ensino superior completo	52 (10.14)
	Não sabe / não informado	58 (11.31)
RENDIMENTO FAMILIAR	≤ 1 salário	162 (31.58)
	Entre 1.1 a 3 salários	178 (34.70)
	Entre 3.1 a 5 salários	38 (7.41)
	Entre 5.1 a 7 salários	17 (3.31)
	> 7 salários	24 (4.68)
	Não informado	94 (18.32)
CLASSE ECONÔMICA	A ($> US\$5.282,00$)	14 (2.73)
	B1 ($> US\$3.961,50$ e $\leq US\$5.282,00$)	41 (7.99)
	B2 ($> US\$2.641,00$ e $\leq US\$3.961,50$)	98 (19.10)
	C1 ($> US\$1.848,70$ e $\leq US\$2.641,00$)	138 (26.90)
	C2 ($> US\$1.056,40$ e $\leq US\$1.848,70$)	129 (25.15)
	D-E ($\leq US\$1.056,40$)	93 (18.13)
TEMPO DE TELA	$\leq 2:00$ horas	71 (13.84)
	$> 2:00$ horas	442 (86.16)
ATIVIDADE FÍSICA (SAPAC)	Insuficientemente ativo	226 (44.05)
	Ativo fisicamente	287 (55.95)
	Baixo risco	417 (81.29)
ETILISMO (AUDIT)	Uso de risco	81 (15.79)
	Uso nocivo	6 (1.17)
	Provável dependência	9 (1.75)
TABAGISMO	Sim	48 (9.36)
	Não	465 (90.64)

*Md – mediana (IQR – Intervalo interquartil); PSQI-BR – Pittsburgh Sleep Quality Index – versão brasileira; ESS-BR – Epworth Sleepiness Scale - versão brasileira; BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor; NGF – Nerve Growth Factor; US\$- Dólar americano em 2016; SAPAC - Self Administered Physical Activity Checklist; AUDIT - Alcohol Use Disorder Identification Test.

Tabela 2. Balanceamento ponderado das variáveis incluídas nos modelos estimados de acordo com os gráficos acíclicos direcionados

Variáveis	Qualidade do sono (PSQI-BR)		Sonolência diurna excessiva (ESS-BR)	
	Diferença padronizada	Razão de variância	Diferença padronizada	Razão de variância
Atividade física	-0.002	1.00	-0.005	1.00
Etilismo	0.004	0.88	0.000	0.78
Classe econômica	-0.001	1.04	0.000	1.07
Tabagismo	-0.005	0.98	0.015	1.04
Renda familiar	-0.000	1.09	-0.000	0.92
Escolaridade do chefe de família*	-	-	-0.001	1.00
Sexo	-0.003	0.99	0.001	1.00
Tempo de tela	0.007	0.98	-0.001	1.00

Notas: diferenças padronizadas ponderadas < 0.10 e razões de variância entre 0.8 e 1.2; * a variável escolaridade do chefe de família foi incluída somente nos modelos para sonolência diurna excessiva de acordo com o gráfico acíclico direcionado. PSQI-BR – Pittsburgh Sleep Quality Index – versão brasileira; ESS-BR – Epworth Sleepiness Scale - versão brasileira.

Tabela 3. Efeito médio de tratamento (ATE) da qualidade do sono (PSQI-BR) e sonolência diurna excessiva (ESS-BR) nos níveis séricos do BDNF e NGF

Variável	BDNF			NGF		
	Coef.	P valor	IC 95%	Coef.	P valor	IC 95%
PSQI-BR	31.47	0.191	[-15.71 a 78.66]	-0.37	0.524	[-1.52 a 0.77]
ESS-BR*	-39.95	0.105	[-88.48 a 8.31]	-1.12	0.042	[-2.21 a -0.03]
Qualidade subj.	19.41	0.546	[-43.53 a 82.36]	-0.67	0.271	[-1.88 a 0.52]
Latência para início do sono	-12.32	0.613	[-60.13 a 35.47]	0.39	0.543	[-0.88 a 1.67]
Duração do sono	58.89	0.034	[4.44 a 113.34]	-0.28	0.673	[-1.58 a 1.02]
Eficiência do sono	75.14	0.038	[3.98 a 146.30]	-0.006	0.994	[-1.73 a 1.72]
Distúrbio do sono	-20.63	0.408	[-69.47 a 28.21]	-0.47	0.480	[-1.80 a 0.84]
Medicamentos para o sono	-68.06	0.193	[-170.53 a 34.39]	-0.72	0.489	[-2.77 a 1.32]
Disfunção diurna	-62.87	0.035	[-121.27 a -4.46]	0.28	0.767	[-1.62 a 2.20]

Nota: ajustado para atividade física, etilismo, tabagismo, classe econômica, renda familiar, sexo e tempo de tela; *ajustado para atividade física, etilismo, tabagismo, escolaridade do chefe de família, classe econômica, renda familiar, sexo e tempo de tela. ATE - Average Treatment Effect; PSQI-BR – Pittsburgh Sleep Quality Index – versão brasileira; ESS-BR – Epworth Sleepiness Scale - versão brasileira; BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor; NGF – Nerve Growth Factor.

Tabela 4. Efeito médio de tratamento (ATE) da qualidade do sono (PSQI-BR) e sonolência diurna excessiva (ESS-BR) nos níveis séricos do BDNF pelo sexo

Variável	Masculino (n=320)			Feminino (n=193)		
	Coef.	P valor	IC 95%	Coef.	P valor	IC 95%
PSQI-BR	23.92	0.440	[-36.76 a 84.62]	67.04	0.070	[-5.55 a 139.64]
ESS-BR*	-39.06	0.197	[-98.44 a 20.31]	-47.92	0.223	[-124.98 a 29.13]
Qualidade subj. do sono	11.71	0.779	[-70.15 a 93.57]	57.35	0.269	[-44.41 a 159.12]
Latência para início do sono	-4.82	0.877	[-65.83 a 56.18]	-12.02	0.758	[-88.45 a 64.39]
Duração do sono	78.10	0.044	[2.01 a 154.18]	33.19	0.376	[-40.29 a 106.68]
Eficiência do sono	54.77	0.332	[-55.79 a 165.33]	89.98	0.064	[-5.05 a 185.02]
Distúrbio do sono	-52.77	0.084	[-112.66 a 7.11]	27.25	0.498	[-51.66 a 106.18]
Medicamentos para dormir	-55.81	0.253	[-151.48 a 39.85]	-59.37	0.574	[-266.52 a 147.78]
Disfunção diurna	-40.10	0.338	[-122.11 a 41.90]	-112.96	0.006	[-194.19 a -31.73]

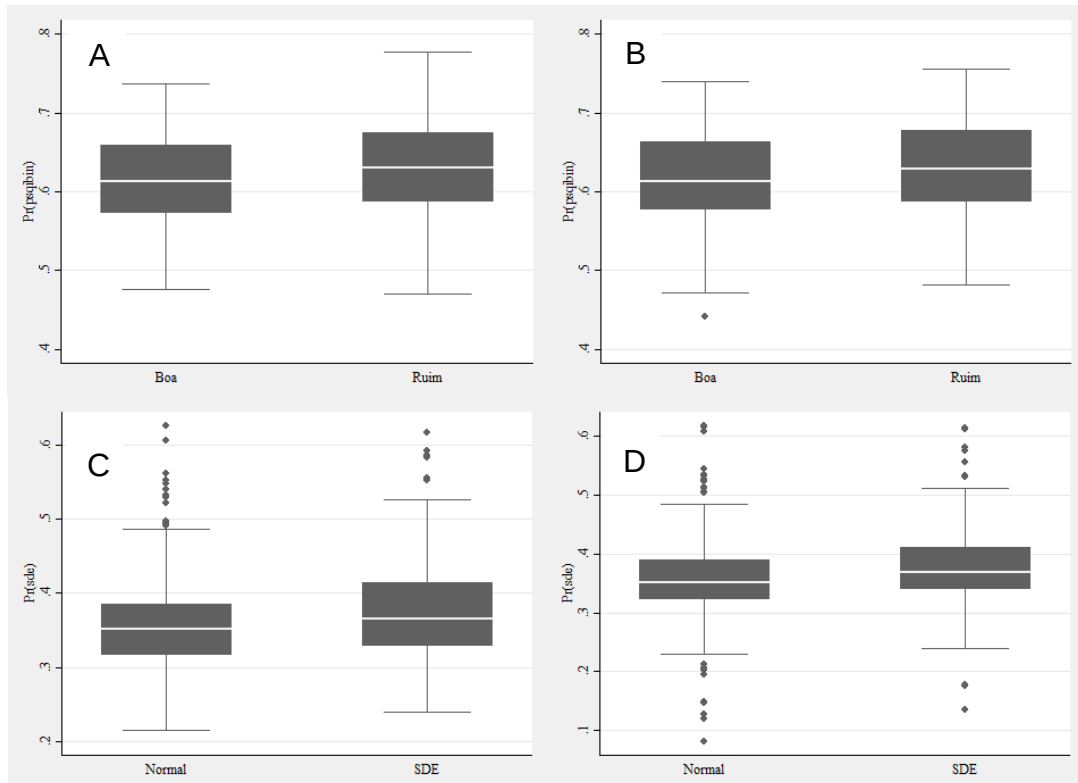
Nota: ajustado para atividade física, etilismo, tabagismo, classe econômica, renda familiar, sexo e tempo de tela; *ajustado para atividade física, etilismo, tabagismo, escolaridade do chefe de família, classe econômica, renda familiar, sexo e tempo de tela. ATE - Average Treatment Effect; PSQI-BR – Pittsburgh Sleep Quality Index – versão brasileira; ESS-BR – Epworth Sleepiness Scale - versão brasileira; BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor.

Tabela 5. Efeito médio de tratamento (ATE) da qualidade do sono (PSQI-BR) e sonolência diurna excessiva (ESS-BR) nos níveis séricos do NGF pelo sexo

Variável	Masculino			Feminino		
	Coef.	P valor	IC 95%	Coef.	P valor	IC 95%
PSQI-BR	-1.12	0.160	[-2.68 a 0.44]	0.66	0.400	[-0.89 a 2.23]
ESS-BR*	-1.16	0.095	[-2.54 a 0.20]	-1.09	0.212	[-2.81 a 0.62]
Qualidade subj. do sono	-1.61	0.014	[-2.89 a -0.32]	0.54	0.613	[-1.55 a 2.64]
Latência para início do sono	0.36	0.686	[-1.39 a 2.11]	-0.08	0.933	[-2.09 a 1.92]
Duração do sono	-0.11	0.893	[-1.83 a 1.59]	-1.06	0.168	[-2.58 a 0.44]
Eficiência do sono	-0.23	0.829	[-2.38 a 1.91]	-0.55	0.465	[-2.03 a 0.92]
Distúrbio do sono	-1.49	0.074	[-3.12 a 0.14]	0.76	0.448	[-1.21 a 2.75]
Medicamentos para dormir	-2.65	<0.001	[-3.46 a -1.84]	2.69	0.328	[-2.70 a 8.09]
Disfunção diurna	0.009	0.994	[-2.29 a 2.31]	-0.25	0.784	[-2.05 a 1.55]

Nota: ajustado para atividade física, etilismo, tabagismo, classe econômica, renda familiar, sexo e tempo de tela; *ajustado para atividade física, etilismo, tabagismo, escolaridade do chefe de família, classe econômica, renda familiar, sexo e tempo de tela. ATE - Average Treatment Effect; PSQI-BR – Pittsburgh Sleep Quality Index – versão brasileira; ESS-BR – Epworth Sleepiness Scale - versão brasileira; NGF – Nerve Growth Factor.

Figura 4. Boxplot's do escore de propensão por qualidade do sono e por sonolência diurna excessiva



Notas: observamos que em todas as situações testadas houve zona de suporte comum, necessário para estimar o efeito médio de tratamento (ATE); **A** – qualidade do sono para o BDNF; **B** – qualidade do sono para o NGF; **C** – sonolência diurna excessiva para o BDNF; **D** – sonolência diurna excessiva para o NGF.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sono tem um papel crítico no funcionamento cognitivo, incluindo a consolidação da plasticidade sináptica e a memória de longo prazo. A redução do NGF nos adolescentes diurno sonolentos e a redução do BDNF naqueles caracterizados com disfunção diurna, que são medidas convergentes, parece estar relacionado à diminuição da maturação do NGF e BDNF ou à degradação dessas neurotrofinas em áreas importantes cerebrais como o hipotálamo, devido ao efeito estressor prévio à SDE e a disfunção diurna, que são as necessidades de sono não satisfeitas. Já o aumento adaptativo do BDNF nas condições de menor duração e menor eficiência do sono parecem potencializar a neurogênese e manter o maior número de conexões neuronais ativas, reduzindo assim o declínio cognitivo como mecanismo compensatório para a manutenção da performance dos adolescentes durante a vigília.

REFERÊNCIAS

- ABEP. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISAS. Critério Brasil 2015 e Alterações na aplicação do Critério Brasil 2016. **Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil**, p. 1–6, 2015.
- ALLEY, S. J. et al. 8-year trends in physical activity, nutrition, TV viewing time, smoking, alcohol and BMI: A comparison of younger and older Queensland adults. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–14, 2017.
- ANTUNES, A.; COSTA, E. C. V. Sono, agressividade e comportamentos de risco em indivíduos dependentes de drogas e de álcool. **Análise Psicológica**, v. 37, n. 1, p. 1–14, 2019.
- ARAYA, A. V.; ORELLANA, X.; ESPINOZA, J. Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: Preliminary evidences. **Endocrine**, v. 33, n. 3, p. 300–304, 2008.
- AUSTIN, P. C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. **Multivariate Behavioral Research**, v. 46, n. 3, p. 399–424, 2011.
- BAILEY, B. W. et al. A comparison of the agreement, internal consistency, and 2-day test stability of the InBody 720, GE iDXA, and BOD POD® gold standard for assessing body composition. **Measurement in Physical Education and Exercise Science**, v. 22, n. 3, p. 231–238, 2018.
- BALIETTI, M.; GIULI, C.; CONTI, F. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer ' s Disease : Are There Methodological Biases ? **Molecular Neurobiology**, v. 55, p. 6661–6672, 2018.
- BANERJEE, R.; GHOSH, A. K.; MONDAL, A. C. Stress : The Negative Modulator of NGF. **Research & Reviews: A Journal of Life Sciences**, v. 1, n. 2, p. 1–7, 2011.
- BARROS, M. B. DE A. et al. Quality of sleep, health and well-being in a population-based study. **Rev Saude Publica**, v. 53, n. 82, p. 1–12, 2019.
- BASTANI, A.; RAJABI, S.; KIANIMARKANI, F. The effects of fasting during ramadan on the concentration of serotonin, dopamine, brainderived neurotrophic factor and nerve growth factor. **Neurology International**, v. 9, n. 2, p. 29–33, 2017.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências - Desvendando o Sistema Nervoso**. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- BEATTIE, Z. et al. Estimation of sleep stages in a healthy adult population from optical plethysmography and accelerometer signals. **Physiological Measurement**, v. 38, n. 11, p. 1968–1979, 2017.
- BELTRAN-VALLS, M. R.; ADELANTADO-RENAU, M.; MOLINER-URDIALES, D. Association Between Objectively Measured Physical Activity and Plasma BDNF in Adolescents: DADOS Study. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 65, n. 4, p. 467–471, 2018.

- BERTOLAZI, A. N. et al. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **J Bras Pneumol.**, v. 35, n. 9, p. 877–883, 2009.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011.
- BEZERRA, M. et al. Tempo de tela, qualidade do sono e fatores de risco cardiovasculares de escolares. **Revista Interfaces: saúde, humanas e tecnologia**, v. 6, n. 17, p. 119–128, 2018.
- BITTENCOURT, L. R. A. et al. Sleep complaints in the adult Brazilian population: A national survey based on screening questions. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 5, n. 5, p. 459–463, 2009.
- BIXLER, E. O. et al. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. **American Journal of Psychiatry**, v. 136, n. 10, p. 1257–1262, 1979.
- BRANDT, J. A. et al. Sleep deprivation but not a whisker trim increases nerve growth factor within barrel cortical neurons. **Brain Research**, v. 898, p. 105–112, 2001.
- BUCCELLI, C. et al. Gender differences in drug abuse in the forensic toxicological approach. **Forensic Science International**, v. 265, p. 89–95, 2016.
- BUS, B. A. A. et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 2, p. 228–239, 2011.
- BUYSSE, D. J. et al. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). **Sleep**, v. 14, p. 331–338, 1991.
- CAIN, S. W. et al. Circadian rhythms in plasma brain-derived neurotrophic factor differ in men and women. **Journal of Biological Rhythms**, v. 32, n. 1, p. 75–82, 2017.
- CALHOUN, S. L. et al. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in a community sample of young children: The role of obesity, asthma, anxiety/depression, and sleep. **Sleep**, v. 34, n. 4, p. 503–507, 2011.
- CANANI, S. F.; SILVA, F. A. DE A. E. A evolução do sono do feto ao adulto : aspectos respiratórios e neurológicos. **Jornal de Pediatria**, v. 74, n. 5, p. 357–364, 1998.
- CARSKADON, M. A. Sleep in Adolescents: The Perfect Storm. **Pediatric Clinic North America**, v. 58, n. 3, p. 637–647, 2011.
- CHAN, C. B.; YE, K. Sex Differences in Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling and Functions. **J Neurosci Res.**, v. 95, n. 1–2, p. 328–335, 2017.
- CIAMPO, L. A. DEL. O sono na adolescência. **Adolescencia e Saude**, v. 9, n. 2, p. 60–66, 2012.
- CIRULLI, F.; ALLEVA, E. The NGF saga: From animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 30, n. 3, p. 379–395, 2009.
- CORTEZ, C. DE A. S. Qualidade do sono , higiene do sono e crenças sobre o sono em

adolescentes: estudo exploratório com adolescentes entre os 14 e os 18 anos. p. 85, 2014.

CREATORE, M. I. et al. Age- and sex-related prevalence of diabetes mellitus among immigrants to Ontario, Canada. **Cmaj**, v. 182, n. 8, p. 781–789, 2010.

CROWLEY, S. J. et al. An update on adolescent sleep : New evidence informing the perfect storm model. **Journal of Adolescence**, v. 67, n. May, p. 55–65, 2018.

CROWLEY, S. J.; ACEBO, C.; CARSKADON, M. A. Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. **Sleep Medicine**, v. 8, n. 6, p. 602–612, 2007.

D'ANGELO, A. et al. Role of neurotrophins in pregnancy, delivery and postpartum. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 247, p. 32–41, abr. 2020.

DAHL, R. E. The consequences of insufficient sleep for adolescents. **Phi Delta Kappan**, v. 80, n. 5, p. 354–359, 1999.

DATTA, S. et al. The homeostatic regulation of REM sleep: A role for localized expression of brain-derived neurotrophic factor in the brainstem. **Behavioural Brain Research**, v. 292, p. 381–392, 2015.

DE ARAUJO, P. A. B. et al. Índice da qualidade do sono de pittsburgh para uso na reabilitação cardiopulmonar e metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 21, n. 6, 2015.

DE FARIAS JÚNIOR, J. C. et al. Physical activity practice and associated factors in adolescents in Northeastern Brazil. **Revista de Saude Publica**, v. 46, n. 3, p. 505–515, 2012.

DEUSCHLE, M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in sleep-disordered patients: relation to sleep stage N3 and rapid eye movement (REM) sleep across diagnostic entities. **J Sleep Res.**, v. 27, p. 73–77, 2018.

DHOBAL, M. Neurotrophins: Role in adverse pregnancy outcome. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 37, p. 8–14, 2014.

DINOFF, A. et al. The Effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 9, p. 1–22, 2016.

DOWD, J. B.; GOLDMAN, N.; WEINSTEIN, M. Sleep Duration, Sleep Quality, and Biomarkers of Inflammation in a Taiwanese Population. **Annals of Epidemiology**, v. 21, n. 11, p. 799–806, nov. 2011.

DRUMMOND, S. P. A. et al. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. **Nature**, v. 403, n. 6770, p. 655–657, 2000.

DRUMMOND, S. P. A. et al. Compensatory recruitment after sleep deprivation and the relationship with performance. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 140, n. 3, p. 211–223, 2005.

DRUMMOND, S. P. A.; BROWN, G. G. The effects of total sleep deprivation on cerebral

responses to cognitive performance. **Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 5, p. S68–S73, 2001.

DUGAS, E. N. et al. Nicotine dependence and sleep quality in young adults. **Addictive Behaviors**, v. 65, p. 154–160, 2017.

ECKERT, A. et al. The link between sleep, stress and BDNF. **European Psychiatry**, v. 41, p. S282, 2017.

EISENSTEIN, E. Adolescência: definições, conceitos e critérios. **Adolescência & Saúde**, v. 2, n. 2, p. 6–7, 2005.

EL-SHEIKH, M.; WOLFSON, A. R.; RICHARDS, M. Young Adolescents Struggles with Insufficient Sleep. In: **Sleep and Development: Familial and Socio-Cultural Considerations**. London: Oxford Scholarship Online, 2011. p. 1–33.

FAN, T.-T. et al. Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role. **Sleep**, v. 42, n. 1, 22 out. 2018.

FAN, T.-T. et al. Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role. **Sleep**, v. 42, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2019.

FARAGUNA, U. et al. A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 28, n. 15, p. 4088–95, 9 abr. 2008a.

FARAGUNA, U. et al. A Causal Role for Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Homeostatic Regulation of Sleep. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 15, p. 4088–4095, 9 abr. 2008b.

FARIAS JÚNIOR, J. C. et al. Validade e reprodutibilidade de um questionário para medida de atividade física em adolescentes: Uma adaptação do Self-Administered Physical Activity Checklist. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 1, p. 198–210, 2012.

FATTORE, L.; ALTEA, S.; FRATTA, W. Sex differences in drug addiction: A review of animal and human studies. **Women's Health**, v. 4, n. 1, p. 51–65, 2008.

FELDEN, É. P. G. et al. Sono em adolescentes de diferentes níveis socioeconômicos: revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 4, p. 467–473, 2015.

FELDEN, É. P. G. et al. Adolescentes com sonolência diurna excessiva passam mais tempo em comportamento sedentário. **Rev Bras Med Esporte**, v. 22, n. 3, p. 186–190, 2016.

FERNANDES, R. M. F. O Sono Normal. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 39, n. 2, p. 157–168, 2006.

FERREIRA, L. **O padrão cíclico alternante no sono de surdos congênitos: análise quantitativa e topográfica**. [s.l.] Universidade de Lisboa, 2013.

FERRIE, J. E. et al. Sleep epidemiology-A rapidly growing field. **International Journal of Epidemiology**, v. 40, n. 6, p. 1431–1437, 2011.

FIGUEROLA, W. B.; RIBEIRO, S. Sono e plasticidade neural. **Revista USP**, n. 98, p. 17–30, 2013.

GAINA, A. et al. Daytime sleepiness and associated factors in Japanese school children. **The Journal of pediatrics**, v. 151, n. 5, 2007.

GARCÍA-PERDOMO, H. A.; ZAPATA-COPETE, J.; ROJAS-CERÓN, C. A. Sleep duration and risk of all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 28, n. 5, p. 578–588, 2019.

GARMY, P.; WARD, T. M. Sleep Habits and Nighttime Texting Among Adolescents. **Journal of School Nursing**, v. 34, n. 2, p. 121–127, 2018.

GARNER, J. M. et al. Changes in brain-derived neurotrophic factor expression influence sleep-wake activity and homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. **Sleep**, v. 41, n. 2, p. 1–14, 2018.

GIACOBBO, B. L. et al. Could BDNF be involved in compensatory mechanisms to maintain cognitive performance despite acute sleep deprivation? An exploratory study. **International Journal of Psychophysiology**, v. 99, p. 96–102, jan. 2016.

GIESE, M. et al. The Interplay of Stress and Sleep Impacts BDNF Level. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, 2013.

GIESE, M. et al. Fast BDNF serum level increase and diurnal BDNF oscillations are associated with therapeutic response after partial sleep deprivation. **Journal of Psychiatric Research**, v. 59, p. 1–7, 2014a.

GIESE, M. et al. BDNF: An indicator of insomnia. **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 2, p. 151–152, 2014b.

GIORELLI, A. S. et al. Sonolência excessiva diurna: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Rev Bras Neurol**, v. 48, n. 3, p. 19–26, 2012.

GOMES, G. C. et al. Sleep quality and its association with psychological symptoms in adolescent athletes. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 35, n. 3, p. 316–321, 2017.

GRADISAR, M.; GARDNER, G.; DOHNT, H. Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: A review and meta-analysis of age, region, and sleep. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 2, p. 110–118, 2011.

GRADISAR, M.; TILTON-WEAVER, L. An introduction to the special issue on sleep. **Journal of Adolescence**, v. 68, 2018.

GRANDNER, M. A. **Epidemiology of insufficient sleep and poor sleep quality**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

HAIRSTON, I. S. et al. Sleep Deprivation Effects on Growth Factor Expression in Neonatal Rats: A Potential Role for BDNF in the Mediation of Delta Power. **Journal of Neurophysiology**, v. 91, n. 4, p. 1586–1595, 2004.

HALE, L.; TROXEL, W. **Embracing the school start later movement: Adolescent sleep**

deprivation as a public health and social justice problem *American Journal of Public Health*, 2018.

HAMATAKE, M. et al. Phase advance of the light-dark cycle perturbs diurnal rhythms of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 protein levels, which reduces synaptophysin-positive presynaptic terminals in the cortex of juvenile rats. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 24, p. 21478–21487, 2011.

HAMMOND, E. C. Some Preliminary Findings on Physical Complaints From a Prospective Study of 1,064,004 Men and Women. **American journal of public health and the nation's health**, v. 54, p. 11–23, 1964.

HARA, C.; LOPES ROCHA, F.; LIMA-COSTA, M. F. F. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in a Brazilian community: The Bambuí study. **Sleep Medicine**, v. 5, n. 1, p. 31–36, 2004.

HAYLEY, A. C. et al. Prevalence of excessive daytime sleepiness in a sample of the Australian adult population. **Sleep Medicine**, v. 15, n. 3, p. 348–354, 2014.

HEFTI, F. Neurotrophic Factors. In: **Handbook of Experimental Pharmacology**. [s.l.] Humana Press, 1999. v. 134p. 336p.

HERNÁN, M. A. et al. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: An application to birth defects epidemiology. **American Journal of Epidemiology**, v. 155, n. 2, p. 176–184, 2002.

HERNÁN, M. A.; ROBINS, J. M. Causal Inference. **Boca Raton: Chapman & Hall/CRC**, p. 310, 2019.

HIROTSU, C. et al. Sleep complaints in the Brazilian population: Impact of socioeconomic factors. **Sleep Science**, v. 7, n. 3, p. 135–142, 2014.

HIRSHKOWITZ, M. et al. National sleep foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. **Sleep Health**, v. 1, n. 1, 2015.

HITCHMAN, S. C.; FONG, G. T. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 89, n. 3, p. 195–202, 2011.

HOEFELMANN, L. P. et al. Sociodemographic Factors Associated With Sleep Quality And Sleep Duration In Adolescents From Santa Catarina, Brazil: What Changed Between 2001 And 2011? **Sleep Medicine**, v. 14, n. 10, p. 1017–1023, 2013.

HUANG, C.-S. et al. Knowledge-based identification of sleep stages based on two forehead electroencephalogram channels. **Frontiers in Neuroscience**, v. 8, n. 263, p. 1–12, 2014.

ITANI, O. et al. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Sleep Medicine**, v. 32, p. 246–256, 2017.

JANSEN, J. M. et al. **Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2007.

JEANNETEAU, F. et al. The MAP kinase phosphatase, MKP-1, regulates BDNF-induced

axon branching. **Nat Neurosci.**, v. 13, n. 11, p. 1373–1379, 2010.

JOHNS, M. A new model for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, v. 14, p. 540–545, 1991.

JOO, S. J. et al. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in the adult population of Korea. **Sleep Medicine**, v. 10, n. 2, p. 182–188, 2009.

KANDRATAVICIUS, L. et al. Neurotrofinas na epilepsia do lobo temporal. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 16, n. 1, p. 7–12, 2010.

KEEFE, K. M.; SHEIKH, I. S.; SMITH, G. M. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons : NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 18, n. 548, p. 1–17, 2017.

KEENAN, K. et al. Differences in childhood body mass index between lesbian/gay and bisexual and heterosexual female adolescents: A follow-back study. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–12, 2018.

KLEIN, A. B. et al. Increased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with narcolepsy. **Neuroscience Letters**, v. 544, p. 31–35, 2013.

KLOSTER, M. C. et al. Sonolência diurna e habilidades sociais em estudantes de medicina. **Rev Bras Educ Médica**, v. 37, n. 1, p. 103–109, 2013.

KRABBE, K. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, n. 2, p. 431–438, 2007.

KRAUSE, A. J. et al. The sleep-deprived human brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 404–418, 2017.

KRUEGER, J. M.; OBÁL, F.; FANG, J. Why we sleep: A theoretical view of sleep function. **Sleep Medicine Reviews**, v. 3, n. 2, p. 119–129, 1999.

KUSHIKATA, T. et al. Brain-derived neurotrophic factor enhances spontaneous sleep in rats and rabbits. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 276, n. 5, p. R1334–R1338, 2017.

LANG, C. et al. Increased self-reported and objectively assessed physical activity predict sleep quality among adolescents. **Physiology and Behavior**, v. 120, p. 46–53, 2013.

LAWLER, M.; HEARY, C.; NIXON, E. Variations in adolescents' motivational characteristics across gender and physical activity patterns: A latent class analysis approach. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 1–13, 2017.

LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios? Conceitos Fundamentais de Neurociência**. 2ª Edição ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.

LIMA, T. R.; SILVA, D. A. S. Association of sleep quality with sociodemographic factors and lifestyle in adolescents from southern Brazil. **World Journal of Pediatrics**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2018.

LITWACK, G. **Neurotrophins**. 1st editio ed. [s.l: s.n.]. v. 104

LIU, T. Z. et al. Sleep duration and risk of all-cause mortality: A flexible, non-linear, meta-regression of 40 prospective cohort studies. **Sleep Medicine Reviews**, v. 32, p. 28–36, 2017.

LOU, P. et al. Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: A population-based cross-sectional survey. **BMJ Open**, v. 2, n. 4, p. 6–10, 2012.

LU, B.; NAGAPPAN, G.; LU, Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. In: **Handb. Exp. Pharmacol.** [s.l: s.n.]. v. 220p. 223–250.

LUO, X. et al. The serum BDNF level offers minimum predictive value for motor function recovery after stroke. **Transl Stroke Res.**, v. 10, n. 4, p. 342–351, 2019.

MADRID-VALERO, J. J. et al. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. **Gaceta Sanitaria**, v. 31, n. 1, p. 18–22, 2017.

MAGALHÃES, F.; MATARUNA, J. Sono. In: **Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2007. p. 103–120.

MARTINEZ-GOMEZ, D. et al. Sleep duration and emerging cardiometabolic risk markers in adolescents. The AFINOS Study. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 10, p. 997–1002, 2011.

MIKOTEIT, T. et al. Brain-derived neurotrophic factor is a biomarker for subjective insomnia but not objectively assessable poor sleep continuity. **Journal of Psychiatric Research**, v. 110, n. September 2018, p. 103–109, 2019.

MITRE, M.; MARIGA, A.; CHAO, M. V. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. **Clin Sci**, v. 131, n. 1, p. 13–23, 2017.

MONTEIRO, B. C. et al. Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review. **Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health**, v. 13, n. 1, p. 213–219, 2017.

NATIONAL SLEEP FOUNDATION. **2006 Sleep in America Poll** WBA Market Research. Washington - DC: [s.n.].

NEVES, G. S. M. L. et al. Transtornos do sono: visão geral. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 49, n. 2, p. 57–71, 2013.

NISHICHI, R. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with dyssomnia. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 9, n. 7, p. 649–654, 2013.

NOGA, O. et al. The influence of inhalative corticosteroids on circulating nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in allergic asthmatics. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 31, n. 12, p. 1906–1912, 2001.

NORELL-CLARKE, A.; HAGQUIST, C. Child and adolescent sleep duration recommendations in relation to psychological and somatic complaints based on data between 1985 and 2013 from 11 to 15 year-olds. **Journal of Adolescence**, v. 68, p. 12–21, 2018.

OHAYON, M. M.; GUILLEMINAULT, C.; CHOKROVERTY, S. Sleep epidemiology 30

years later: Where are we? **Sleep Medicine**, v. 11, n. 10, p. 961–962, 2010.

OWENS, J. A.; WEISS, M. R. **Insufficient sleep in adolescents: Causes and consequences** *Minerva Pediatrica*, 2017.

PAGEL, J. F. Excessive Daytime Sleepiness. **Am Fam Physician**, v. 79, n. 5, p. 391–396, 2009.

PARK, H. et al. Sleep and inflammation during adolescence. **Psychosomatic Medicine**, v. 78, n. 6, p. 677–685, 2016.

PARK, H.; POO, M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, p. 7, 20 dez. 2012.

PASCOTTO, A. C.; RIECKMANN, B.; SANTOS, M. DOS. Avaliação da qualidade do sono em estudantes de ciências da saúde. **J Health Sci Inst**, v. 31, n. 3, p. 306–10, 2013.

PASSOS, M. H. P. et al. Reliability and validity of the Brazilian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index in adolescents. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 93, n. 2, p. 200–206, 2017.

PEREIRA, É. F.; TEIXEIRA, C. S.; LOUZADA, F. M. Sonolência diurna excessiva em adolescentes: prevalência e fatores associados. **Rev Paul Pediatr**, v. 28, n. 1, p. 98–103, 2010.

PERITO, M. E. S.; FORTUNATO, J. J. Marcadores biológicos da depressão: Uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos. **Revista Neurociencias**, v. 20, n. 4, p. 597–603, 2012.

PICCINNI, A. et al. Diurnal Variation of Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Humans: An Analysis of Sex Differences. **Chronobiology International**, v. 25, n. 5, p. 819–826, 7 jan. 2008.

PILLON, S. C.; CORRADI-WEBSTER, C. M. Teste de indentificação de problemas relacionados ao uso de álcool entre estudantes universitários. **R Enferm UERJ**, v. 14, n. 3, p. 325–332, 2006.

PINTO, T. R. et al. O sono em adolescentes portugueses : Proposta de um modelo tridimensional. **Análise Psicológica**, v. 4, n. XXXIV, p. 339–352, 2016.

PIOLA, T. S. et al. Impact of physical activity correlates in the isolated and combined presence of insufficient level of physical activity and high screen time among adolescents. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, n. 2, p. 194–201, 2019.

RAMESH, V. et al. Disrupted sleep without sleep curtailment induces sleepiness and cognitive dysfunction via the tumor necrosis factor- α pathway. **Journal of Neuroinflammation**, v. 9, p. 1–15, 2012.

RETHORST, C. D. et al. IL-1 β and BDNF are associated with improvement in hypersomnia but not insomnia following exercise in major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 5, n. 8, p. e611-6, 2015.

RIEMANN, D. Epidemiology of sleep disorders, sleep deprivation, dreaming and spindles in sleep. **Journal of Sleep Research**, v. 28, n. 1, p. 1–2, 2019.

SAITOH, K. et al. Association of serum bdnf levels and the bdnf val66met polymorphism with the sleep pattern in healthy young adults. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–11, 2018.

SANCHEZ, S. E. et al. Sleep quality, sleep patterns and consumption of energy drinks and other caffeinated beverages among Peruvian college students. **Health**, v. 05, n. 08, p. 26–35, 2013.

SCHMITT, K.; HOLSBOER-TRACHSLER, E.; ECKERT, A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. **Annals of Medicine**, v. 48, n. 1–2, p. 42–51, 8 jan. 2016.

SCULLY, T. Sleep. **Nature Outlook**, v. 497, n. 7450, p. 325–339, 2013.

SEI, H. et al. Differential effect of short-term REM sleep deprivation on NGF and BDNF protein levels in the rat brain. **Brain research**, v. 877, n. 2, p. 387–390, 2000.

SHAH, F. et al. Neurotrophic factor BDNF is upregulated in soft palate muscles of snorers and sleep apnea patients. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 4, n. 1, p. 174–180, 2018.

SHOCHAT, T.; COHEN-ZION, M.; TZISCHINSKY, O. Functional consequences of inadequate sleep in adolescents: A systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, v. 18, n. 1, p. 75–87, 2014.

SILVA, A. et al. Sonolência diurna excessiva e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso. **J Hum. Growth Dev.**, v. 23, n. 1, p. 24–30, 2013.

SILVA, A. A. et al. Prevalence of non-communicable diseases in Brazilian children: Follow-up at school age of two Brazilian birth cohorts of the 1990's. **BMC Public Health**, v. 11, 2011.

SILVA, A. A. M. DA et al. Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luís, Maranhão State, Brazil. **Cadernos de saúde pública**, v. 17, n. 6, p. 1413–1423, 2001.

SLATER, G.; STEIER, J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. **Journal of Thoracic Disease**, v. 4, n. 6, p. 608–616, 2012.

SMALDONE, A.; HONIG, J. C.; BYRNE, M. W. Sleepless in America: Inadequate sleep and relationships to health and well-being of our nation's children. **Pediatrics**, v. 119, n. SUPPL. 1, 2007.

SONG, M. et al. BDNF at the Synapse: Why Location Matters. **Mol Psychiatry**, v. 22, n. 10, p. 1370–1375, 2018.

SOUZA, J. C. et al. Sonolência excessiva diurna na população geral de um município brasileiro. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 57, n. 1, p. 34–37, 2008.

SOUZA, L. D. E. Validação da actigrafia no estudo do sono. **Tese de doutorado**, p. 51, 1999.

STAATS, R. et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during sleep apnoea treatment. **Thorax**, v. 60, n. 8, p. 688–692, 1 ago. 2005.

TEXTOR, J.; HARDT, J.; KNUPPEL, S. A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams. **Epidemiology**, v. 22, n. 5, p. 745–745, 2011.

WALZ, J. C. **Alterações da Neurotrofina-3 em Pacientes com Transtorno de Humor Bipolar e em Modelo Animal de Mania**. [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2006.

WEINSTEIN, G. et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and the Risk for Dementia. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 1, p. 55, 1 jan. 2014.

WHEATON, A. G. et al. Short Sleep Duration Among Middle School and High School Students — United States, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 3, p. 85–90, 2018.

WOLFSON, A. R. Adolescent sleep update: Narrowing the gap between research practice. **Sleep Medicine**, v. 5, p. 194–209, 2007.

WOLFSON, A. R. et al. Middle school start times: The importance of a good night's sleep for young adolescents. **Behavioral Sleep Medicine**, v. 5, n. 3, p. 194–209, 2007.

ZHANG, L. et al. Melatonin ameliorates cognitive impairment induced by sleep deprivation in rats: Role of oxidative stress, BDNF and CaMKII. **Behavioural Brain Research**, v. 256, p. 72–81, 2013.

ZIELINSKI, M. R. et al. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. **Neuroscience Letters**, v. 580, p. 27–31, 2014.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: “Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva

TELEFONES PARA CONTATO: (98) 32729681/32729675.

PATROCINADOR FINANCEIRO DA PESQUISA: MINISTÉRIO DA SAÚDE – DEPARTAMENTO DE CIENCIA E TECNOLOGIA (DECIT)

OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e estamos dando continuidade a uma pesquisa iniciada nos anos de 1997/98, com crianças nascidas de março de 1997 a fevereiro de 1998, para avaliar sua saúde e analisar dados que possam auxiliar no entendimento das questões de saúde da população atual.

Convidamos você, que já foi avaliado por nós na ocasião do nascimento, a participar novamente desta pesquisa.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar, você deverá assinar este formulário. Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte: Você está participando voluntariamente. Não é obrigatório participar da pesquisa.

- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.
- Esta pesquisa está sendo conduzida com indivíduos que nasceram nos anos de 1997/98, que foram avaliados aos 07/09 anos. Este é o terceiro momento deste grande estudo. Portanto, gostaríamos que você participasse novamente como voluntário(a), nos ajudando neste estudo.
- Ressaltamos que, da mesma forma que foi muito importante a sua participação nos outros momentos da pesquisa, sua participação agora é muito importante para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo da sua saúde.

O QUE DEVO FAZER PARA PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Se você concordar em participar desta pesquisa, você responderá a algumas perguntas sobre situação sociodemográfica, será avaliado seu crescimento físico e o seu desenvolvimento. Serão realizados exames clínicos (medidas antropométricas, de composição corporal), laboratoriais (coleta de sangue) e exame dos dentes para nos fornecer informações mais completas sobre sua saúde.

QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Os questionários podem conter algumas perguntas que lhe causem incômodo ao responder. A coleta de sangue pode causar algum desconforto, mas tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra.

HÁ VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

A avaliação de sua saúde é sempre muito importante. Se houver alguma alteração detectada você será encaminhado(a) para tratamento. Além disso, a sua participação vai nos ajudar a entender alguns problemas de saúde que poderão ser prevenidos no futuro. O sigilo de todas as informações será garantido, nenhum dado que permita sua identificação será fornecido. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento, mas sem identificar sua participação no estudo.

E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes a você permanecerão confidenciais. Você será identificado por

um código, e suas informações pessoais contidas nos registros não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem. As pessoas que podem examinar seus registros são: o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário, a equipe de pesquisadores e os monitores da pesquisa.

O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo ou a uma lesão relacionada à pesquisa, entre em contato com os Profs. Drs: Antonio Augusto Moura da Silva ou Vanda Maria Ferreira Simoes ou Rosângela Fernandes Lucena Batista (98) 32729681. Para obter informações sobre seus direitos como objeto de pesquisa, entre em contato com: Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão pelo telefone (98) 2109- 1092. Se você entendeu a explicação e concorda voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo. Uma cópia ficará com você e a outra com o pesquisador responsável. A participação é voluntária e você pode deixar a pesquisa em qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal.

Agradecemos muito a sua colaboração.

ASSINATURAS:

Nome do voluntário:

Assinatura do voluntário:

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador:

Assinatura do Pesquisador:

Data: ____/____/____

Nome da Testemunha:

Assinatura da Testemunha:

Data: ____/____/____

ANEXO B - QUESTIONÁRIO GERAL 1 ABREVIADO

Confidential

Page 2 of 31

Questionario Geral 1

Chave do participante

Início:

Você é [nome_crianca]?

- ☐ Sim
☐ Não

Qual a sua idade?

Sexo:

- ☐ Masculino
☐ Feminino

Início questionário geral 1 BLOCO

B - ESTUDOS

VAMOS COMEÇAR ESTA ENTREVISTA FALANDO SOBRE SEUS ESTUDOS.

D001. Você está estudando atualmente?

- ☐ Sim
☐ Não

D002a. Em que ano você está?

D002b. Grau (marcar):

- ☐ EJA/PEJA
☐ Pré-Vestibular
☐ fundamental
☐ médio
☐ curso técnico ensino médio ou médio integrado curso
☐ técnico ou profissionalizante
☐ faculdade
☐ especialização/residência
☐ mestrado
☐ doutorado
☐ curso pré-vestibular

BLOCO C - TRABALHO

AGORA VAMOS FALAR SOBRE O SEU TRABALHO.
VAMOS CONSIDERAR COMO TRABALHO QUALQUER ATIVIDADE QUE VOCÊ REALIZA GANHANDO ALGUM DINHEIRO OU
OUTRA COISA EM TROCA PELO SEU TRABALHO

D011. Você está trabalhando atualmente?

- ☐ Sim
☐ Não

SL001. Qual a sua ocupação (o que faz atualmente no trabalho)?

D013. Você está trabalhando com carteira assinada ou sem carteira?

- ☐ Com carteira
☐ Sem carteira

Confidential

Page 3 of 31

D021. De modo geral, você tem dinheiro suficiente para os seus gastos? (ler opções)

- ☐ Não
☐ Muito pouco
☐ Mais ou menos
☐ Bastante/suficiente
☐ Completamente

BLOCO D - FAMÍLIA, MORADIA E RENDA

AGORA VAMOS FALAR SOBRE A SUA FAMÍLIA E QUEM MORA COM VOCÊ

SL003. Qual a cor da sua pele?

- ☐ Branca
☐ Preta/negra
☐ Parda/mulata/cabocla/morena
☐ Amarelo/oriental
☐ Indígena
☐ Não Sabe

D028. Desde que idade você não mora com os seus pais ou responsáveis legais?

(anos)

D048a. Quanto recebeu no mês passado somente pelo seu trabalho?

☐ Não sabe

D048b. Quanto você recebeu decorrente de mesada, pensão ou qualquer outra fonte de renda que não seja o trabalho?

☐ Não sabe

D050. No mês passado, quantas pessoas que moram contigo receberam alguma renda? (Lembrando que inclui família/bico/pensão/programas sociais para jovens/outro benefício social)

(pessoas) salário/aposentadoria/bolsa

D050a. Qual renda de [geral_d024a] ?

☐ Não sei

D050b. Qual renda de [geral_d024b] ?

☐ Não sei

D050c. Qual renda de [geral_d024c] ?

☐ Não sei

D050d. Qual renda de [geral_d024d] ?

Confidential

Page 4 of 31

D050e. Qual renda de [geral_d024e] ?

☐ Não sei

D050f. Qual renda de [geral_d024f] ?

☐ Não sei

D050g. Qual renda de [geral_d024g] ?

☐ Não sei

D050h. Qual renda de [geral_d024h] ?

☐ Não sei

D050i. Qual renda de [geral_d024i] ?

☐ Não sei

D050j. Qual renda de [geral_d024j] ?

☐ Não sei☐ Não sei

D051. No mês passado a família teve outra fonte de renda? (Além dessas que você já falou). Lembrando que precisa somar cada quantia e colocar o valor total.

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D051a. Quanto?

☐ Não sabe

D052. No mês passado alguém que mora contigo recebeu algum benefício social como, por exemplo, seguro desemprego, aposentadoria, bolsa família, pensão?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D052a. Seguro-desemprego?

- ☐ Sim
☐
☐

Confidential

Page 5 of 31

Não
Não sabe

D052b. Aposentadoria (idade, tempo de contribuição, deficiência ou invalidez)?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D052c. LOAS (idoso ou deficiente)?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D052d. Bolsa família?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D052m. Pensão por morte ou doença específica?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D052p. Outro?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D52pa. Qual?

D053. Quem é o chefe da família (ou a pessoa que ganha mais)?

- ☐ Pai
☐ Mãe
☐ Avô
☐ Avó
☐ Próprio jovem
☐ Outro

D053a. Quem?

SL006. Qual foi o último curso que essa pessoa frequentou ou frequenta?

- ☐ Nunca estudou
☐ Alfabetização de jovens e adultos Ensino
☐ fundamental ou 1o grau Ensino médio
☐ ou 2o grau Superior graduação
☐ incompleto Superior graduação
☐ completo Não sabe
☐

SL007. Qual ano que essa pessoa frequenta ou até que ano frequentou?

- ☐ Primeiro
☐ Segundo
☐ Terceiro
☐ Quarto
☐ Quinto
☐ Sexto
☐ Sétimo
☐ Oitavo
☐ Nono Não
☐ sabe

Confidential

Page 6 of 31

SL007a. Qual ano que essa pessoa frequenta ou até que ano frequentou?

- ☐ Primeiro ano
☐ Segundo ano
☐ Terceiro ano

SL008. No que trabalha a pessoa com a maior renda da família? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

SL009. Qual a relação de trabalho do chefe da família?

- ☐ Trabalha por conta própria
☐ Assalariado ou empregado
☐ Dono de empresa-empregador Faz
☐ bico
☐ Não se aplica
☐ Não sabe

Confidential

Page 7 of 31

BLOCO E - GRAVIDEZ E FILHOS

D055. Você está grávida?

- ☐ Sim
☐ Não

SONO

Pense no modo de vida que você tem levado recentemente. Eu vou ler algumas coisas e mesmo que você não tenha feito essas coisas por agora, tente imaginar como elas afetariam você. Escolha a opção mais apropriada para responder cada questão. Mostrar cartão de respostas

Qual a possibilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações:

D134. Sentado lendo? (ler opções)

- ☐ nunca cochilaria
☐ pequena possibilidade de cochilar possibilidade
☐ média de cochilar grande possibilidade de
☐ cochilar

D135. Assistindo TV? (ler opções)

- ☐ nunca cochilaria
☐ pequena possibilidade de cochilar possibilidade
☐ média de cochilar grande possibilidade de
☐ cochilar

D136. Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um cinema, reunião ou palestra)? (ler

- ☐ nunca cochilaria
☐ pequena possibilidade de cochilar opções)
☐ possibilidade média de cochilar
☐ grande possibilidade de cochilar

D137. Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro? (ler opções)

- ☐ nunca cochilaria
☐ pequena possibilidade de cochilar
☐ possibilidade média de cochilar grande
☐ possibilidade de cochilar

Relembrando, qual a possibilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações:

D138. Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível? (ler opções)

- ☐ nunca cochilaria
☐ pequena possibilidade de cochilar
☐ possibilidade média de cochilar grande
☐ possibilidade de cochilar

D139. Sentado conversando com alguém? (ler opções)

- ☐ nunca cochilaria
☐ pequena possibilidade de cochilar possibilidade
☐ média de cochilar grande possibilidade de
☐ cochilar

D140. Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool? (ler opções)

- ☐ nunca cochilaria
☐ pequena possibilidade de cochilar
☐ possibilidade média de cochilar grande
☐ possibilidade de cochilar

D141. Em um carro parado no trânsito por alguns minutos? (ler opções)

- ☐ nunca cochilaria
☐ pequena possibilidade de cochilar
☐ possibilidade média de cochilar grande
☐ possibilidade de cochilar

AS QUESTÕES ABAIXO SE RELACIONAM AOS SEUS HÁBITOS USUAIS DE SONO DURANTE O MÊS PASSADO SOMENTE. SUAS RESPOSTAS DEVEM SER DA FORMA MAIS PRECISA POSSÍVEL INDICANDO A MAIORIA DOS DIAS E NOITES DO MÊS PASSADO.

D142. Durante o mês passado, que horas você geralmente foi se deitar?

D143. Durante o mês passado, quanto tempo, em minutos, geralmente você levou para pegar no sono em cada noite?

11/10/2016 15:25

www.projectredcap.org



Confidential

Page 8 of 31

D144. Durante o mês passado, que horas você geralmente se levantou de manhã?

D145. Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve à noite? (Este número pode ser diferente do número de horas que você passa na cama.)

(0-23 horas)

DURANTE O MÊS PASSADO, QUANTAS VEZES VOCÊ TEVE DIFICULDADE PARA DORMIR POR QUE VOCÊ... (ler perguntas): Mostrar artigo de respostas

D146. Não conseguiu pegar no sono nos primeiros trinta minutos? (ler opções) Nenhuma durante

- ☐ o mês passado
☐ Menos que uma vez por semana Uma ou
☐ duas vezes por semana Três ou mais
☐ vezes por semana

D147. Acordou no meio da noite, de madrugada ou muito cedo pela manhã? (ler opções) Nenhuma durante o mês

- ☐ passado
☐ Menos que uma vez por semana Uma ou
☐ duas vezes por semana Três ou mais
☐ vezes por semana

D148. Preciso ir ao banheiro no meio da noite? (ler opções) Nenhuma

- ☐ durante o mês passado
☐ Menos que uma vez por semana Uma ou
☐ duas vezes por semana Três ou mais
☐ vezes por semana

LEMBRANDO QUE ESTAMOS FALANDO SOBRE O MÊS PASSADO, QUANTAS VEZES VOCÊ TEVE DIFICULDADE PARA DORMIR POR QUE... (seguir lendo)

D149. Não conseguiu respirar bem, de forma confortável? (ler opções) Nenhuma

- ☐ durante o mês passado
☐ Menos que uma vez por semana Uma ou
☐ duas vezes por semana Três ou mais
☐ vezes por semana

D150. Tossiu ou roncou forte/alto? (ler opções)

- ☐ Nenhuma durante o mês passado Menos
☐ que uma vez por semana Uma ou duas
☐ vezes por semana Três ou mais vezes por
☐ semana

D151. Sentiu muito frio? (ler opções)

- ☐ Nenhuma durante o mês passado Menos
☐ que uma vez por semana Uma ou duas
☐ vezes por semana Três ou mais vezes por
☐ semana

LEMBRANDO QUE ESTAMOS FALANDO SOBRE O MÊS PASSADO, QUANTAS VEZES VOCÊ TEVE DIFICULDADE PARA DORMIR POR QUE... (seguir lendo)

D152. Sentiu muito calor? (ler opções)

- ☐ Nenhuma durante o mês passado Menos
☐ que uma vez por semana Uma ou duas
☐ vezes por semana Três ou mais vezes por
☐ semana

D153. Teve sonhos ruins ou pesadelos? (ler opções) Nenhuma

- ☐ durante o mês passado
☐ Menos que uma vez por semana Uma ou
☐ duas vezes por semana Três ou mais vezes por
☐ semana

7/17/2020 15:25

www.projectredcap.org



Confidential

Page 9 of 31

duas vezes por semana Trés ou mais
vezes por semana

D154. Teve dor? (ler opções)

- ☐ Nenhuma durante o mês passado Menos
☐ que uma vez por semana Uma ou duas
☐ vezes por semana Trés ou mais vezes por
☐ semana

D154a. Algum outro motivo para ter dificuldade de dormir?

- ☐ Sim
☐ Não

D154b. Qual motivo? _____

D154c. Quantas vezes no mês passado você teve problemas para dormir por esse motivo?

- ☐ Nenhuma durante o mês passado Menos
☐ que uma vez por semana Uma ou duas
☐ vezes por semana Trés ou mais vezes por
☐ semana

D155. Pensando no mês passado, como você classificaria a qualidade de seu sono de maneira geral? (ler opções) Muito boa
 Boa

- ☐ Ruim
☐ Muito ruim
☐
☐

D156. Durante o mês passado, quantas vezes você tomou remédios, com ou sem receita médica, para ajudá-lo(a) a dormir? (ler opções)

- ☐ Nenhuma durante o mês passado Menos
☐ que uma vez por semana Uma ou duas
☐ vezes por semana Trés ou mais vezes por
☐ semana

D157. Durante o mês passado, quantas vezes você teve dificuldade para ficar acordado(a) enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social? (ler opções)

- ☐ Nenhuma durante o mês passado Menos
☐ que uma vez por semana Uma ou duas
☐ vezes por semana Trés ou mais vezes por
☐ semana

D158. Durante o mês passado, qual o grau de dificuldade que você teve para se manter bem disposto(a) e realizar suas tarefas? (ler opções)

- ☐ Nenhuma dificuldade
☐ Pouca dificuldade
☐ Dificuldade moderada
☐ Muita dificuldade

D159. Já lhe disseram que, quando você dorme, várias vezes deixa de respirar por alguns momentos?

- ☐ Sim
☐ Não

REMÉDIOS

D160. Alguma vez na vida, você tomou algum remédio com corticoide ou cortisona?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D161. Por quanto tempo você usa ou usou este(s) remédio(s)?

11/10/2016 15:25

www.projectredcap.org



Confidential

Page 10 of 31

Anos: (valores limitados até 18 anos - idade
coorte)

Meses: (valores limitados até 11 meses)

Dias: (valores limitados até 29 dias)

D162. Nos últimos três meses, você tomou algum remédio, com corticoide ou cortisona?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não se aplica
☐ Não sei

D162a. Por quanto tempo você tomou ou toma este(s) remédio(s)?

Meses: (valores limitados até 11 meses)

Dias: (valores limitados até 29 dias)

D163. Nos últimos 15 dias você usou algum remédio, que não tenha sido remédio para dormir?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D163-1. Quantos remédios ?

D163a. Qual(is) nome(s) do(s) remédio(s)?

D163-1a

D163-2a

D163-3a

D163-4a

D163-5a

D163-6a

D163-7a

D163-8a

D163-9a

D163-10a

D163b. Este remédio foi usado para tratar o quê? D163-1b.

{d163_1a}:

D163-2b. {d163_2a}:

D163-3b. {d163_3a}:

D163-4b. {d163_4a}:

D163-5b. {d163_5a}:

D163-6b. {d163_6a}:

D163-7b. {d163_7a}:

D163-8b. {d163_8a}:

D163-9b. {d163_9a}:

11/10/2016 15:25

www.projectredcap.org



Confidential

Page 11 of 31

D163-10b. [d163_10a]:

D163d. Este remédio é de uso contínuo, isto é, usa todos os dias (ou quase todos) sem data para parar? D163-1d. [d163_1a]:

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D164. Nos últimos 15 dias você tomou remédio para dormir?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

D164a) Quantos remédios para dormir você tomou?
 (Abrir questões sobre medicamentos para dormir
 tantas vezes quanto o número de medicamentos referidos)

Qual(is) o(s) nome(s) do(s) remédio(s) que você toma?

D165-1. Remédio 1:

D165-2. Remédio 2:

D165-3. Remédio 3:

D165-4. Remédio 4:

D165-5. Remédio 5:

D165-6. Remédio 6:

D165-7. Remédio 7:

D165-8. Remédio 8:

D165-9. Remédio 9:

D165-10. Remédio 10:

D166.1. Você toma o [d165_1]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos Duas a
☐ quatro vezes por mês Duas a três
☐ vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

D167-1. Você está tomando este remédio ([d165_1]) para dormir há quanto tempo?

a. Anos: (valores limitados até 22 anos)

b. Meses: (valores limitados até 11 meses)

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas)

D166.2. Você toma o [d165_2]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos Duas a
☐ quatro vezes por mês Duas a três
☐ vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

D167-2. Você está tomando este remédio ([d165_2]) para dormir há quanto tempo?

a. Anos: (valores limitados até 22 anos)

11/10/2016 15:25

www.projectredcap.org



Confidential

Page 12 of 31

b. Meses: (valores limitados até 11 meses)

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas)

D166.3. Você toma o [d165_3]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos Duas a
☐ quatro vezes por mês Duas a três
☐ vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

D167-3. Você está tomando este remédio ([d165_3]) para dormir há quanto tempo?

a. Anos: (valores limitados até 22 anos)

b. Meses: (valores limitados até 11 meses)

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas)

D166.4. Você toma o [d165_4]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos Duas a
☐ quatro vezes por mês Duas a três
☐ vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

D167-4. Você está tomando este remédio ([d165_4]) para dormir há quanto tempo?

a. Anos: (valores limitados até 22 anos)

b. Meses: (valores limitados até 11 meses)

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas)

D166.5. Você toma o [d165_5]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos Duas a
☐ quatro vezes por mês Duas a três
☐ vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

D167-5. Você está tomando este remédio ([d165_5]) para dormir há quanto tempo?

a. Anos: (valores limitados até 22 anos)

b. Meses: (valores limitados até 11 meses)

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas)

D166.6. Você toma o [d165_6]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos Duas a
☐ quatro vezes por mês Duas a três
☐ vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

D167-6. Você está tomando este remédio ([d165_6]) para dormir há quanto tempo?

a. Anos: (valores limitados até 22 anos)

b. Meses: (valores limitados até 11 meses)

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas)

D166.7. Você toma o [d165_7]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos Duas a
☐ quatro vezes por mês Duas a três
☐ vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

11/10/2016 15:25

www.projectredcap.org



Confidential

Page 13 of 31

Quatro ou mais vezes por semana

a. Anos: (valores limitados até 22 anos) _____

D167-7. Você está tomando este remédio ([d165_7]) para dormir há quanto tempo?

b. Meses: (valores limitados até 11 meses) _____

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas) _____

D166.8. Você toma o [d165_8]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos
☐ Duas a quatro vezes por mês
☐ Duas a três vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

D167-8. Você está tomando este remédio ([d165_8]) para dormir há quanto tempo?

a. Anos: (valores limitados até 22 anos) _____

b. Meses: (valores limitados até 11 meses) _____

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas) _____

D166.9. Você toma o [d165_9]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos
☐ Duas a quatro vezes por mês
☐ Duas a três vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

D167-9. Você está tomando este remédio ([d165_9]) para dormir há quanto tempo?

b. Meses: (valores limitados até 11 meses) _____

a. Anos: (valores limitados até 22 anos) _____

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas) _____

D166.10. Você toma o [d165_10]...? (ler opções)

- ☐ Uma vez por mês ou menos
☐ Duas a quatro vezes por mês
☐ Duas a três vezes por semana
☐ Quatro ou mais vezes por semana

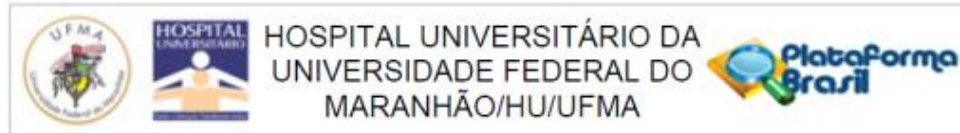
D167-10. Você está tomando este remédio ([d165_10]) para dormir há quanto tempo?

a. Anos: (valores limitados até 22 anos) _____

b. Meses: (valores limitados até 11 meses) _____

c. Semanas: (valores limitados até 4 semanas) _____

ANEXO C - PARECER CONSUBSTACIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental - Uma contribuição das coortes de nascimento de São Luís para o SUS

Pesquisador: ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49096315.2.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Departamento de Ciência e Tecnologia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.302.489

ANEXO D – NORMAS DA REVISTA *SLEEP MEDICINE*



SLEEP MEDICINE

Official Journal of the [World Sleep Society](#) and [International Pediatric Sleep Association](#)

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

• Description	p.1
• Audience	p.1
• Impact Factor	p.1
• Abstracting and Indexing	p.2
• Editorial Board	p.2
• Guide for Authors	p.4



DESCRIPTION

Sleep Medicine has an open access mirror journal [Sleep Medicine: X](#), sharing the same aims and scope, editorial team, submission system and rigorous peer review.

Sleep Medicine aims to be a journal no one involved in clinical **sleep medicine** can do without.

A journal primarily focussing on the human aspects of **sleep**, integrating the various disciplines that are involved in sleep medicine: neurology, clinical neurophysiology, internal medicine (particularly pulmonology and cardiology), psychology, psychiatry, sleep technology, pediatrics, neurosurgery, otorhinolaryngology, and dentistry.

The journal publishes the following types of articles: Reviews (also intended as a way to bridge the gap between basic sleep research and clinical relevance); Original Research Articles; Full-length articles; Brief communications; Controversies; Case reports; Letters to the Editor; Journal search and commentaries; Book reviews; Meeting announcements; Listing of relevant organisations plus web sites.

Benefits to authors

We also provide many author benefits, such as free PDFs, a liberal copyright policy, special discounts on Elsevier publications and much more. Please click here for more information on our [author services](#).

Please see our [Guide for Authors](#) for information on article submission. If you require any further information or help, please visit our [Support Center](#)

AUDIENCE

Neurologists, clinical neurophysiologists, psychologists, psychiatrists, internists, particularly pulmonologists, cardiologists, gastroenterologists, nephrologists; sleep technologists, pediatricians, family physicians, otolaryngologists, neurosurgeons, dentists.

IMPACT FACTOR

2018: 3.360 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2019

ABSTRACTING AND INDEXING

Scopus
 Embase
 PubMed/Medline
 Embase
 Neuroscience Citation Index
 Science Citation Index Expanded

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

S. Chokroverty, JFK New Jersey Neuroscience Institute, 65 James Street, Edison, New Jersey, NJ 08818, USA,
 Fax: +1 732-632-1669

Field Editors

R.P. Allen, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA
C. Atwood, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA
O. Bruni, Center for Pediatric Sleep Disorders, Rome, Italy
L. Ferini-Strambi, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy
C. Guilleminault, Stanford University, Stanford, California, USA
M. Hirshkowitz, Veterans Affairs (VA) Medical Center, Houston, Texas, USA
D. Pevernagie, Kempenhaeghe, Heeze, Netherlands
W. Randerath, Stiftung Krankenhaus Bethanien für die Grafschaft Moers, Solingen, Germany

Associate Editors

C.L.A. Bassetti, Universitätsspital Bern, Bern, Switzerland
A. Culebras, Upstate Medical University of New York, Syracuse, New York, USA
R.A. Ferber, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA
J. Hedner, Göteborg University (Sahlgrenska University Hospital), Göteborg, Sweden
S. Katayama, Southern Tohoku Institute for Neurosciences, Fukushima, Japan
J. Montplaisir, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal, Quebec, Canada
M.J. Thorpy, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA
T.B. Young, University of Wisconsin at Madison, Madison, Wisconsin, USA

Special Section Editors

History of Sleep Medicine

R. Broughton, Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada

Clinical Trials in Sleep Medicine

T. Roth, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan, USA

Images in Sleep Medicine

L. Parrino, Università degli Studi di Parma, Parma, Italy
R.J. Thomas, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Video-Clinical Corners in Sleep Medicine

A.Y. Avidan, University of California at Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California, USA
L. Nobili, Ospedale Niguarda, Milano, Italy
L. Parrino, Università degli Studi di Parma, Parma, Italy

Book Reviews

M.H. Silber, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Editorial Board

C. A. Alfano, University of Houston, Houston, Texas, USA
S. Ancoli-Israel, University of California at San Diego (UCSD), La Jolla, California, USA
I. Arnulf, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
P.M. Becker, Sleep Medicine Association of Texas PA, Dallas, Texas, USA
M. Billiard, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France
D.L. Bliwise, Emory University, Atlanta, Georgia, USA
D. Boivin, McGill University, Douglas Hospital Research Centre, Québec, Quebec, Canada
R. Broughton, Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada
R.D. Chervin, Michael S. Aldrich Sleep Disorders Lab., Ann Arbor, Michigan, USA
N.A. Collop, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

C. Comella, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA
Y. Dauvilliers, Gui-de-Chauliac Hospital, Montpellier cedex 5, France
A.W. de Weerd, Sleepcenter SEIN Zwolle, Zwolle, Netherlands
V.A. DeBari, Seton Hall University, South Orange, New Jersey, USA
N.J. Douglas, Royal Infirmary Edinburgh, Edinburgh, UK
R. Ferri, Sleep Research Center, Troina, Italy
J. Fleetham, Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada
B. Frauscher, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria
S. Fulda, Civic Hospital (EOC) of Southern Switzerland, Lugano, Switzerland
T. Gislason, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland
D. Gozal, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA
M. Grandner, University of Arizona, Tucson, Arizona, USA
B. Högl, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria
S.B. Hong, Sungkyunkwan University (SKKU), Seoul, The Republic of Korea
R. Horne, Monash University, Clayton, Victoria, Australia
I.H. Iftikhar, Emory University, Atlanta, Georgia, USA
M.S.M. Ip, The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong
A. Iranzo, Hospital Clinic 1 Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain
A. Kadiris, University of Thessaly, Larisa, Greece
S.A. Keenan, The School of Sleep Medicine, Inc., Palo Alto, California, USA
L. Kheirandish-Gozal, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA
S. Kotagal, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
S. V. Kothare, Hofstra Northwell School of Medicine, Lake Success, New York, USA
G. Lavigne, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
T. Lee-Chiong, National Jewish Health, Denver, Colorado, USA
W. McNicholas, St. Vincent's University Hospital Dublin, Dublin 4, Ireland
E. Mignot, Stanford University, Palo Alto, California, USA
V. Mohsenin, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA
H.E. Montgomery-Downs, West Virginia University, Morgantown, West Virginia, USA
J.M. Montserrat, Hospital Clinic 1 Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain
R.Y. Moore, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA
C.M. Morin, Université Laval, Ste-Foy, Quebec, Canada
M.T. Naughton, Alfred Hospital (Monash University), Prahran, Melbourne, Victoria, Australia
M.M. Ohayon, Stanford University, Stanford, California, USA
M. Okawa, Shiga University of Medical Sciences, Shiga, Japan
M. Partinen, Rinnekoti Research Center, Espoo, Finland
Thomas Penzel, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany
P. Philip, Hôpital Pellegrin Bordeaux, BORDEAUX, France
G. Plazzi, Università di Bologna, Bologna, Italy
D. Rye, Emory University, Atlanta, Georgia, USA
P. Sahota, University of Missouri, Columbia, Missouri, USA
J. Santin Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
C. Saper, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA
S.H. Sheldon, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA
A.E. Sher, City University of New York (CUNY), Albany, New York, USA
T. Shiomi, Aichi Medical University, Nagakute-city, Aichi, Japan
G. Shukla, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India
M.T. Smith, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
V.K. Somers, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
J.C. Suri, Safdarjung Hospital, Delhi, India
N. Tachibana, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
M.G. Terzano, Centro di Medicina del Sonno, Parma, Italy
C. Trenkwalder, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Germany
S. Tufik, UNIFESP/EPM, Sao Paulo, Brazil
M.V. Vitiello, University of Washington, Seattle, Washington, USA
A. Walters, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA
Y. Wang, Capital Medical University, Beijing, China
J. Weingarten, Weill Medical College and the New York Presbyterian Hospital, New York, New York, USA
J. Winkelman, SleepHealth Center, Brighton, Massachusetts, USA
P. Zee, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA
M. Zucconi, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy

GUIDE FOR AUTHORS

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article.

To find out more, please visit the Preparation section below.

INTRODUCTION

Sleep Medicine has an open access mirror journal, *Sleep Medicine: X*. *Sleep Medicine* is published monthly and all manuscripts are peer-reviewed except proceedings of scientific meetings.

Purpose and Procedure

Articles submitted for review should meet the following criteria:

- Studies of prevention or treatment must meet these criteria: random allocation of participants to comparison groups; follow-up of at least 80% of those entering the investigation; outcome measure of known or probably clinical importance.
- Studies of prognosis must meet these additional criteria: inception cohort of individuals, all initially free of the outcome of interest; follow-up of at least 80% of participants until the occurrence of a major study end point or to the end of the study.
- Studies of causation must meet these additional criteria: clearly identified comparison group for those at risk for, or having, the outcome of interest (e.g. randomized controlled trial, quasi-randomized controlled trial, nonrandomized controlled trial, cohort analytic study with case-by-case matching or statistical adjustment to create comparable groups, case-control study); blinding of observers of outcome to exposure (criterion assumed to be met if outcome is objective, e.g. all-cause mortality, objective test); blinding of observers of exposure to outcomes for case-control studies OR blinding of subjects to exposure for all to be compared on the basis of both the outcomes produced (effectiveness) and resources consumed (costs); evidence of effectiveness must be from a study (or studies) that meets the above-noted criteria for diagnosis, treatment, quality assurance, or a review article; results should be presented in terms of the incremental or additional costs and outcomes of one intervention over another; where there is uncertainty in the estimates or imprecision in the measurement, a sensitivity analysis should be done.

Article Types

The primary emphasis of the journal will be clinical and to this end, a number of different types of articles will be published. Each type will be aimed to provide clinically important information needed to keep up to date with the practice of sleep medicine, written in a way to foster interdisciplinary understanding and make clinical information accessible to all practitioners.

Sleep Medicine publishes the following types of articles:

- **Original Articles** dealing with diagnosis, clinical features, pathophysiology, etiology, treatment (by all relevant modalities, including pharmacological, instrumental, surgical, behavioral, nutritional), genetics, epidemiology, natural history and prognosis of human sleep disorders will be considered for publication, provided these have not been previously published except in abstract form or have not been submitted simultaneously elsewhere. Reports may also include technical aspects of sleep medicine, which are relevant for diagnosis, pathophysiology, etiology, treatment and natural history. Basic research articles will also be published where they have a direct impact on or shed considerable light on clinical aspects of sleep. Submission of original articles based on animal or human experimental studies are encouraged, and these articles should include a comment in the abstract and discussion about the potential clinical relevance of the study.
- **Review articles** on all aspects of clinical sleep medicine and related basic science that contribute to understanding clinical sleep medicine will be published. Reviews will be timely, emphasize areas undergoing new development, and include both state of the art reviews and multi-author discussion of controversial areas.
- **Editorials** on manuscripts published elsewhere in the journal or on a timely and controversial topic will be published occasionally. Editorials may contain up to 1000 words and 20 references.

- **Brief Communications** are preliminary or limited results of investigations (up to 1500 words containing 20 or fewer references, one table and one figure).

- **Letters to the Editor** addressing articles appearing in the journal or on other current topics will be published (up to 300 words and five references).

- **Historical Issues in Sleep Medicine** submissions dealing with sleep-related historical figures, whether leaders from the past or characters from literature or mythology, will be considered for publication.

- **Book Reviews** are also published. Upon reception of a book from the publisher, it is sent to the book review editor.

- **Images in Sleep Medicine** submissions should derive from a specific sleep-related clinical situation. Each submission *must* consist of high-resolution images (e.g. polysomnographic tracing, actigraphic recording, neuroimaging, etc.) and should be accompanied by a very brief clinical impression, significance of the findings and figure legend. Readers will be encouraged to foster discussion of any controversial images. Submissions may contain up to 500 words and five references, and content must be organized by the following headings: 1. Introduction to the case, 2. Image analysis, 3. Discussion, and 4. References. Submissions not adhering to these guidelines may be rejected without further consideration.

- **Video-Clinical Corners** will deal with interesting and challenging clinical cases and significant original phenomena. Every video submission must consist of high-resolution images and a consent form for publication for educational purposes signed by the patient see [form](#), please see the **Patient Details** section below. The Editors reserve the right to ask for additional video/s or video modifications. Submissions may contain up to 750 words, 10 references and 2 figures, and content must be organized as follows: 1) **Introduction** of the case stating the purpose and unusual and interesting aspects of the video; 2) **Case description** including chief complaint, past and present medications and history and physical findings; 3) **Video analysis** of data including representative examples from the patient's polysomnogram; 4) **Brief discussion** of the differential diagnosis and therapeutic challenge.

For tips on preparing your video for submission, see [here](#).

The journal will publish **special issues** or **supplements** dealing with proceedings of meetings, workshops or special topics.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa

- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

IRB Approval

If applicable, a statement must appear in the Methods section that the study was approved by the relevant institutional review boards, ethics committees, or similarly authorized bodies overseeing the research proposals.

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex](#) and [gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

NOTE TO CORRESPONDING AUTHORS: The ICMJE* Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest must be downloaded and sent to **all** co-authors. Completed forms from **all** authors must be uploaded with the submission. The form can be found in the 'Attach Files' section of the submission process. A link to the disclosure forms will be added to all accepted articles.

*International Committee for Medical Journal Editors <http://www.icmje.org/>

Please be advised: it is the expressed wish of the Editorial Board not to accept "ghost written" articles; it is the responsibility of the senior author to enforce this policy.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in

English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Preprints

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information](#).

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

Authors wishing to publish open access can choose to publish open access in [Sleep Medicine X](#), the open access mirror journal of *Sleep Medicine*. One, unified editorial team manages the peer-review for both titles using the same submission system. The authors choice of publishing model will determine in which journal, *Sleep Medicine* or *Sleep Medicine: X*, the accepted manuscript will be published. The choice of publishing model will be blinded to referees, ensuring the editorial process is identical.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more](#).

This journal has an embargo period of 12 months.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the

Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

The author is responsible for obtaining all necessary consents from patients for (i) the performance of any medical procedure involved, as well as (ii) a release permitting our use of the relevant material. It is our insurers' preference that we do not have any direct contractual relationship with the patients themselves. Please download the Patient consent form [here](#).

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://ees.elsevier.com/sleep>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

PREPARATION

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or layout that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file. The corresponding caption should be placed directly below the figure or table.

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review](#).

REVISED SUBMISSIONS

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

For Original Articles and Brief Communications a structured abstract should be provided of not more than 250 words. The abstract should be organized by: Objective/Background, Patients/Methods, Results and Conclusions. No abstract is required for Images in Sleep Medicine or Video-Clinical Corners.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Indicate per figure if it is a single, 1.5 or 2-column fitting image.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files. A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalized, please 'save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphics'.

TIFF (or JPG): Color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPG): Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale): a minimum of 500 dpi is required.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low.
- Supply files that are too low in resolution.
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Illustration services

[Elsevier's Author Services](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/sleep-medicine>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/ book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9.

Reference to a book:

[2] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Reference to a dataset:

[dataset] 5. Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., Nakashizuka, T. (2015). Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions. Mendeley Data, v1. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 3 authors the first 3 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article

and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to [download the free Adobe Reader](#), version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the [Adobe site](#).

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments

(including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>