

## **Ritmo sono-vigília: a importância de estudá-lo em psiquiatria usando um instrumento objetivo e simples.**

Sleep Wake Rhythm: importance of its evaluation in Psychiatry by using a simple and objective instrument

Lucas Caroli Cruz<sup>1</sup>

Kaic Fiuza Campo<sup>1</sup>

Fernanda Romeiro Dias<sup>1</sup>

Thiago Coronato Nunes<sup>1,2</sup>

Azizi Seixas<sup>33</sup>

Girardin Jean-Louis<sup>3</sup>

Vilma Aparecida Silva Fonseca<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Laboratório de Psiquiatria Translacional. UFF.

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatria. Faculdade de Medicina de Petrópolis

<sup>3</sup> Department of Population Health and Center for Healthful Behavior Change. New York University School of Medicine

Autor correspondente: Lucas Caroli Cruz

Email: lucas@caroli.com.br

## Resumo

Poucos estudos avaliaram a diferença dos efeitos de drogas no gênero utilizando instrumentos para este fim. Este estudo avaliou o uso de actígrafos simples (pulseiras inteligentes) comparando a influência dos gêneros e uso de nicotina nos padrões de sono e vigília. A amostra foi composta por estudantes universitários de ambos os gêneros, fumantes e não fumantes (n=40). As pulseiras inteligentes foram usadas por 7 dias. Uma ANOVA two way indicou que mulheres dormem mais, apresentando mais sono leve e interrupções do sono noturno. Fumantes apresentaram menor tempo de sono profundo. Os resultados foram coerentes com a literatura. As variáveis do dispositivo correlacionaram significativamente entre si e com os diários do sono. Concluímos sobre a viabilidade do uso de instrumentos de baixo custo e de simples utilização em estudos do sono, o que pode ser útil em pacientes pouco colaborativos.

**Palavras-Chave:** sono, ritmos biológicos, psicofarmacologia, actigrafia, pulseiras inteligentes.

## Abstract

Studies monitoring sleep by using instruments are relatively new in the literature. Few studies evaluated gender differences and even fewer the effects of drugs by gender. This study evaluated the viability of the use of simple actigraphs, or smart bands, comparing the influence of the genders and use of nicotine in the padrons of sleep wake rhythm in university students (total of 40). Smart bands were used for one week. A two way ANOVA indicated that women are longer sleepers, presenting more light sleep and interruptions. Smokers presented shorter time of deep sleep. These results agree with available literature. Variables measured by the device correlated significantly among them and were compatible with sleep

diaries. Results print out the feasibility of smart bands in sleep studies, which may be useful in patients of difficult compliance.

**Key Words** : sleep, biologic rhythms, psychopharmacology, actigraphy, smart bands.

## Introdução

Ritmos biológicos (objeto da cronobiologia) são estudados e conhecidos há muitos anos, e o sono, como expressão dos mais visíveis fenômenos que ciclam, chamou a atenção desde tempos que remontam à antiguidade. Vigília e sono - com a intrigante e ainda de origem debatida presença dos sonhos - foram muito estudados por médicos do passado. Livros da medicina grega<sup>1</sup> se referem aos sonhos como terapêuticos, e a psicologia analítica se vale deles para explorar o inconsciente humano também no sentido terapêutico, em grande parte após Yung<sup>2</sup>. Vale lembrar que os gregos já possuíam templos destinados ao sonhar e à sua interpretação visando à cura<sup>1</sup>. Menos romântica, mas igualmente intrigante, é a visão de que as diferentes fases

do sono estão envolvidas na consolidação da memória e que os sonhos seriam resultado da integração de novos conhecimentos àqueles já armazenados<sup>3</sup>. Interessante observar que diferentes neurotransmissores participam da transição entre as fases do sono, com predomínio da acetilcolina na fase REM e das monoaminas na fase NÃO-REM<sup>3</sup>. Essa distinção na participação de neurotransmissores, assim como de hormônios, como o cortisol<sup>3</sup>, pode ser a ligação entre os efeitos de drogas psicoativas e o sono, tanto no sentido das drogas alterarem o sono, como ao contrário: perturbações do sono alterarem o efeito de drogas psicoativas.

Em tempos recentes, muitos cientistas chamaram a atenção para

a cronobiologia, entendida como uma variação de ritmos biológicos entre os indivíduos, incluindo o sono, e passaram a considerar o ritmo social imposto às variações individuais, o que poderia, por exemplo, gerar desatenção em escolares<sup>4</sup> que, erroneamente, passariam a ser considerados candidatos a serem medicados quando, na verdade, trataria-se apenas da desconsideração do ritmo da criança e do adolescente. Ritmos anti-naturais de trabalho também foram estudados em enfermeiras<sup>5</sup> e outros profissionais que trabalham em turnos<sup>6</sup>, mostrando o surgimento de sintomas psiquiátricos. Naturalmente, ritmos biológicos na secreção de hormônios não foram negados, mas nem sempre considerados temas a serem estudados. Por exemplo, o ritmo hormonal das fêmeas em geral deu origem na pesquisa (inclusive animal) a uma enorme falha no conhecimento da mulher<sup>7</sup>. Acreditava-se que o ritmo hormonal, interferindo no comportamento e, portanto, trazendo muitas diferenças

individuais, atrapalhava a conclusão cartesiana das observações, aumentando o desvio padrão dos resultados. Por consequência, ou as fêmeas eram castradas e artificialmente colocadas no mesmo estado hormonal, ou eram simplesmente excluídas de estudos animais<sup>7</sup>. Isso teve repercussões clínicas importantes. Por exemplo, a resposta à sepse na presença de álcool difere entre os gêneros, embora as mulheres fossem consideradas como iguais aos homens, ignorando-se importantes variações na resposta a citocinas inflamatórias<sup>7</sup>. Vale lembrar que o sono é importante na recuperação de infecções, interferindo significativamente na imunidade<sup>8</sup>.

Infelizmente, como ocorre na ciência, a cronobiologia passa só agora a ter grande projeção, pois se tornou objeto da premiação Nobel. Em 2017, um grupo de pesquisadores em Medicina<sup>9</sup>, dos quais são citados e premiados Young, Rosbash e Hall, apresentou mecanismos biomoleculares do ritmo

biológico. Tornou-se explícito e explicado o fenômeno pelo qual os organismos são capazes de terem respostas fisiológicas cíclicas de acordo com influências ambientais, como a luz, o que esclarece especialmente o padrão circadiano do sono.

Nesse contexto, em um artigo<sup>10</sup> publicado em fevereiro desse mesmo ano, Webb reuniu considerações a respeito da interação entre o sistema de recompensa cerebral e mecanismos de regulação circadiana como fenômenos neuroanatomicamente superpostos: os genes responsáveis pelo ritmo biológico também estão presentes em regiões mesolímbicas e em neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral, o que pode explicar a relação cada vez mais clara entre transtornos de uso de substâncias e padrões cronobiológicos, assim como pode desvendar caminhos terapêuticos na adição a partir da cronoterapia.

Do ponto de vista pessoal, o padrão de cada indivíduo reagir ao

estímulo luminoso e estabelecer um consequente ritmo biológico é definido como cronotipo<sup>11</sup>, havendo os tipos matutinos, intermediários e vespertinos. Na busca de interações entre cronotipos e problemas de saúde, uma série de estudos<sup>12, 13</sup> mostra que indivíduos vespertinos são mais suscetíveis a distúrbios metabólicos (diabetes mellitus, síndrome metabólica), cardiovasculares, psiquiátricos (sintomas depressivos, ansiosos, transtornos de uso de substâncias e alterações comportamentais) quando comparados a matutinos, o que realça, mais uma vez, o papel do sono na gênese das doenças.

O conhecimento dos fenômenos bioquímicos, especialmente no que se refere a neurotransmissores em cada tipo cronobiológico, pode ajudar a entender melhor a enorme diferença encontrada entre as pessoas nas respostas a medicamentos psiquiátricos. Assim, sabe-se que apenas 60% das pessoas com transtorno depressivo respondem à

primeira medicação antidepressiva<sup>14</sup>, e as tentativas posteriores não trazem resultados superiores. Nem mesmo estudos do genoma têm melhorado este resultado. O conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos em relação ao cronotipo e, por relação, nas diferentes fases do sono, pode ajudar a tornar mais fácil a busca do medicamento melhor para cada pessoa. A arquitetura do sono mostra fases clássicas e bem diferenciadas quanto às características neuroquímicas<sup>3</sup>. Drogas psicoativas e medicamentos podem interferir nessa arquitetura. A relação entre alterações na arquitetura é mais referida na literatura como aumento ou diminuição da fase REM, originalmente associada à fase onde ocorreriam os sonhos<sup>3</sup>, embora já seja conhecido que os sonhos também ocorrem em outras fases<sup>3</sup>.

Drogas psicoativas demoram a agir nos tratamentos psiquiátricos<sup>15</sup> e, quando consumidas de forma hedônica, também são utilizadas por

tempo prolongado. Assim, para se conhecer o real efeito de uma substância psicoativa, seria necessário monitorar seus efeitos sobre o sono a longo prazo, em paralelo aos metabólitos que se formam ao longo da medicação e as mudanças clínicas observadas nos pacientes. Passamos, então, a discutir a questão de como realizar tais investigações. A polissonografia seria inviável em estudos de monitoramento contínuo de pacientes psiquiátricos, porque demanda um certo tipo de adaptação e aceitabilidade, muitas vezes, pouco compatíveis com esse tipo de pacientes, o que dificulta a realização de estudos longitudinais<sup>16</sup>. A actigrafia, através do uso de aparelhos complexos, tem sido referida na literatura como uma boa opção à polissonografia<sup>17</sup>, mas ainda assim torna-se inviável devido ao custo e cuidados de manuseio quando se pensa em estudar pacientes psiquiátricos em seus ambientes naturais. O presente trabalho tem a proposta de estudar

duas variáveis não completamente compreendidas sobre o sono: gênero, que embora estudada<sup>18</sup>, deixa confusa a relação das variáveis hormonais da mulher, trazendo divergência entre os estudos, e a nicotina - droga estimulante - já com alguns efeitos sobre o sono reconhecidos<sup>19</sup>. Ambas as variáveis são passíveis de comparação no estudo com pulseiras inteligentes, que nada mais são do que actígrafos simples e de baixo custo. O uso desses aparelhos é relatado na literatura para caracterizar populações especiais, tais como a pediátrica<sup>20</sup>, pacientes portadores do transtorno de déficit de atenção<sup>21</sup> e do transtorno afetivo bipolar<sup>22</sup>. As smartbands começam a substituir os actígrafos mais complexos e que requerem computadores associados. Dados sobre uma completa validade em substituir actígrafos antigos são necessários. Entretanto, cresce o uso de smartbands em dispositivos que promovem o automonitoramento da saúde, e sua praticidade impossibilita a negação de que possam ser

usadas nas pesquisas clínicas.

Assim, este trabalho procurou verificar a possibilidade de registrar padrões de sono-vigília através de instrumentos objetivos. Procurou, também, caracterizar os efeitos já razoavelmente conhecidos, embora não definitivos, do gênero e do tabaco sobre o sono. Pretendeu-se estabelecer uma metodologia para estudos posteriores da importância dos cronotipos, principalmente em resposta a drogas psicoativas. Embora a actigrafia tenha sido usada há mais de 30 anos na pesquisa do sono, seu uso no estudo da psicofarmacologia humana é ainda muito pouco explorado<sup>23</sup>. No que se refere a gênero e tabagismo, a respeito dos parâmetros que escolhemos estudar, é bem conhecido que fumantes têm uma pior qualidade de sono comparados à população geral. Isso é decorrente dos efeitos estimulantes da nicotina e dos problemas de saúde que seu uso causa ou piora, como a síndrome das pernas inquietas e a apneia obstrutiva do sono. Comparações dos efeitos da

nicotina por gênero ainda são poucas na literatura, mostrando que em mulheres a nicotina seria mais tóxica e causaria mais distúrbios de sono. Esses dados podem estar correlacionados à maior presença de comorbidades como apnéia do sono em homens<sup>24,25,26</sup>.

### **Método**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense. CAAE: 67111717.2.0000.5243.

### **Participantes**

Estudantes da Universidade Federal Fluminense foram convidados por aluno pesquisador - integrante do projeto - que solicitou espaço em sala de aula para explicar a necessidade de voluntários para uma pesquisa sobre a saúde do estudante. Também solicitou-se aos voluntários que divulgassem as informações do projeto para ampliar a

amostra, que, ao final desse período, contou com 40 pessoas, número proposital quando se atingiu 10 pessoas em cada um dos 4 grupos: meninas não fumantes, meninas fumantes, meninos não fumantes, meninos fumantes. Esta classificação foi feita após uma breve entrevista sobre o uso de nicotina (fumar) e sobre o uso de outras drogas psicoativas, que quando positivo os excluía da amostra. A idade também foi estabelecida entre 20 e 30 anos. Os dados foram colhidos nos meses de maio e junho de 2017.

### **Pulseiras Inteligentes (ou smart bands)**

Foram utilizados dispositivos da marca Xiaomi Mi Band®. Esses dispositivos coletam informações a respeito do tempo total de sono, tempo de sono profundo e sono leve, hora de início e término do sono, além de duração e número de interrupções durante o sono noturno, em minutos. Isso é possível devido a acelerômetros (sensores de

movimento) e sensores que medem os batimentos cardíacos, os quais, além de medir parâmetros relativos ao sono, também avaliam a posição do usuário de acordo com suas atividades físicas<sup>27</sup>.

### **Questionários**

Foram usados os seguintes instrumentos de autopreenchimento: Insomnia Severity Index (ISI) em sua versão em português<sup>28</sup>, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), igualmente em português<sup>29</sup>, ASSIST, o questionário clássico desenvolvido pela OMS para avaliar em screening o uso de substâncias<sup>30</sup>, e o teste de Fagerström<sup>31</sup> para gravidade da dependência tabágica.

### **Procedimento**

Após assinarem o termo de consentimento e antes de receberem a pulseira, cada voluntário preencheu os questionários citados acima. Tanto o ISI quanto o PSQI selecionam

pessoas fortemente propícias a apresentarem distúrbios do sono, e podem indicar a eficácia do tratamento, fornecendo também parâmetros objetivos para comparação<sup>32</sup>. Os voluntários foram também orientados a preencherem, todos os dias em que usaram a pulseira, um diário do sono, onde são registrados horários de dormir e acordar, despertares noturnos e alterações do humor em cada dia. Receberam, então, uma pulseira Xiaomi para uso ininterrupto durante uma semana. O anonimato se deu em relação aos pares, uma vez que os pesquisadores tinham necessidade de coletar as pulseiras e pareá-las aos respectivos questionários. Os pesquisadores anotaram detalhadamente os eventos que ocorreram durante esta coleta. Embora muitos dados tenham sido analisados pelo software IBM® SPSS® Statistics version 22, eventos inesperados foram percebidos e relatados nos resultados, e mesmo que não mensuráveis, causaram

surpresa e poderão influenciar estudos futuros.

## Resultados e Discussão

Um primeiro resultado não mensurável interessante e surpreendente foi o constrangimento, embaraço, entre os estudantes de medicina em se declararem fumantes. A procura exigia anonimato e era feita de maneira discreta. Usuários de outras drogas, inclusive *cannabis*, procuravam os pesquisadores abertamente. Uma reflexão sobre esse comportamento se faz necessária. Diante da política de saúde pública implantada pelo Ministério da Saúde no Brasil em relação ao tabaco<sup>33</sup>, o Hospital Universitário Antônio Pedro - onde se dá o aprendizado prático da Universidade Federal Fluminense - tornou-se livre do tabaco, além de possuir serviços destinados ao tratamento de tabagistas. É preciso refletir sobre o fato de que, agora, nossos alunos fumantes se escondem, impossibilitando ou

exigindo novas táticas de intervenção. O Fagerström detectou baixo índice de dependência de nicotina nesses alunos.

Uma análise de correlação de Spearman para os parâmetros medidos pela pulseira mostrou consistência entre tempo de sono leve e sono profundo, e tempo acordado e número de despertares noturnos ( $p < 0,05$ ). O instrumento mostrou, portanto, confiabilidade. Houve também coerência entre o diário do sono e as pulseiras nos parâmetros respectivos ao horário de dormir e acordar, e despertares noturnos. Entretanto, até mesmo nessa amostra de universitários, houve muito esquecimento e perda de dados dos diários, indicando que instrumentos objetivos, como as pulseiras, são necessários em estudos do sono, principalmente a longo prazo.

Os dados obtidos entre os grupos está na tabela 1. Através de uma análise de variância de duas vias (two way ANOVA), observamos

uma interferência significativa do gênero no tempo total de sono e tempo de sono leve, assim como no número de interrupções do sono noturno - mulheres dormiram mais, porém com mais interrupções durante o sono. Houve interferência do fumar no tempo de sono profundo, que foi

menor em tabagistas: tabagistas:  $78 \pm 29$ ; não tabagistas:  $103 \pm 25$  minutos (teste t de Student,  $p < 0,002$ ). Os questionários ISI e PSQi indicaram uma presença de 27% de insônia moderada e severa, além da presença de 19,5% de distúrbio do sono, respectivamente.

Tabela 1. Influência do gênero nos parâmetros relativos ao sono.

<b>Gênero</b>	<b>Média de Tempo de Sono Profundo (minutos)</b>	<b>Média de Tempo de Sono Total (minutos)</b>	<b>Média de Tempo de Sono Leve (minutos)</b>	<b>Média de Duração de Interrupções no Sono (minutos)</b>
<b>Masculino</b>	$83 \pm 33,15$	$301,7 \pm 150,2$	$234,8 \pm 124,7$	$5,2 \pm 6,1$
<b>Feminino</b>	$98,1 \pm 21,05$	$407,7 \pm 48,6$	$321,8 \pm 50,7$	$12,7 \pm 10,5$

Two way ANOVA:  $p < 0,05$  para gênero.

A literatura sobre as diferenças de gênero no sono é inconsistente e confusa, possivelmente devido à variabilidade de métodos e amostras estudadas, assim como de participantes envolvidos. No presente estudo, foi constatado que mulheres

jovens dormem mais tempo, porém com maior frequência de interrupções noturnas. As incongruências indicam a necessidade de padronizar parâmetros que indiquem prejuízo significativo do sono. Analisando a literatura, a dificuldade em

estabelecer as diferenças de gênero ficou mais clara. Assim, uma comparação dos dados encontrados com a literatura dos últimos 7 anos sobre gênero e tabagismo torna-se interessante para a comparação dos resultados do presente estudo. Krishnan e Collop (2006)<sup>34</sup> mostraram que, entre adultos jovens, mulheres tiveram melhor qualidade de sono - tempo de latência ao sono menor, eficiência de sono maior - quando comparadas a homens da mesma faixa etária. Em contraste, mulheres de todas as idades apresentam mais distúrbios de sono quando comparadas a homens, principalmente a queixas de insônia e tempo de sono insuficiente, tendendo à menor produtividade em tempos de sono menores do que sete horas. O principal grupo a apresentar insônia é o de mulheres idosas, que, da mesma forma, quando comparadas a homens nas respectivas faixas etárias, têm mais queixas de sono inadequado. É possível inferir, portanto, que mulheres tiveram mais sintomas clínicos quando sujeitas a

sono não-reparador, ou simplesmente tenderam a reportar mais os problemas relacionados ao sono<sup>34</sup>.

Outras diferenças levando gênero em consideração também são relacionadas a um sono inadequado, como na gravidez e na presença de consequentes alterações hormonais. A menstruação não foi considerada como um fator importante, devido à amostra de indivíduos insuficiente para análise<sup>34</sup>. A síndrome das pernas inquietas, por exemplo, apresenta uma fraca predominância no gênero feminino, enquanto que a síndrome da apneia obstrutiva do sono e narcolepsia são mais prevalentes em indivíduos do gênero masculino<sup>34</sup>.

Outro estudo<sup>35</sup> corrobora a ideia de que as mulheres têm mais insônia quando comparadas com os homens, mas também apresentam mais ansiedade e depressão - fatores desencadeantes da insônia. Em contraste, confronta a ideia de que o gênero tem uma grande influência nos padrões de sono, com apenas a maior latência do sono REM sendo o

fator que diferencia mulheres com insônia de homens com insônia. O estudo também incluiu artigos que mostraram que mesmo as mulheres que apresentam mais queixas quanto à má qualidade do sono, quando comparadas aos homens pela polissonografia, apresentam um padrão de maior qualidade de sono.

Utilizando a polissonografia<sup>36</sup>, foi possível demonstrar que, apesar de as mulheres apresentarem mais queixas relativas à má qualidade do sono, quando comparadas aos homens, elas apresentam uma melhor qualidade de sono<sup>37</sup>.

Outro estudo, de Jean-Louis G et al.<sup>38</sup>, mostrou que homens e mulheres têm um ciclo circadiano semelhante, com maior vulnerabilidade feminina à insônia. No mesmo sentido, outro trabalho correlacionando gênero, sono e idade concluiu que as mulheres têm uma qualidade de sono pior<sup>39</sup>.

As diferenças de gênero variam de acordo com a frequência, mas nenhuma dessas diferenças está

relacionada ao envelhecimento, mostrando que o envelhecimento afeta homens e mulheres. As mulheres mais velhas, em comparação com os homens da mesma idade, têm menos despertares noturnos, mesmo que tenham mais queixas de insônia<sup>39</sup>.

Finalmente, vale a pena enfatizar dados sobre a qualidade do sono simplesmente por ser uma amostra de estudantes universitários. Em um estudo relativo aos padrões de sono com gênero e ensino superior<sup>40</sup>, foram apresentados vários resultados interessantes, dentre eles: as estudantes tendem a dormir e acordarem cedo, apresentam maior latência, mais despertares noturnos e pior qualidade do sono quando comparadas aos homens. Além disso, os estudantes do sexo masculino apresentaram um sono mais eficiente<sup>40</sup>.

## **Conclusão**

Os dados de correlação obtidos no presente estudo permitem afirmar que as pulseiras inteligentes utilizadas podem ser úteis em estudos longitudinais, de longo prazo, pois seus dados, principalmente aqueles que se perdem por descuido do diário do sono, mostraram-se confiáveis. Isso pode ser de especial interesse no estudo dos efeitos de drogas psicoativas, no acompanhamento de pacientes psiquiátricos, comparando-se em paralelo com o quadro clínico e resposta ao tratamento. É um método útil para esclarecer, ou contribuir para o esclarecimento, do papel do sono na gênese, resposta ao tratamento, recuperação ou mesmo pródromo de recaída em transtornos crônicos, como, por exemplo, os afetivos. Existem outras marcas desses dispositivos a serem comparadas.

Talvez agora, depois de tantos milênios, possamos entender melhor e integrar o que intriga o homem ao observar esse contínuo alternar do sono-vigília, o sono (deus grego Hypnos), filho da noite (Nix) e irmão

da morte (Thanatus). Certamente, jamais o entenderemos completamente - esperamos que não - mas talvez o suficiente para melhorar a saúde mental, que, quando abalada, causa sofrimento indescritível.

**Limitações do estudo:** sendo o primeiro estudo que avalia o sono de estudantes de medicina da UFF, encontrou-se a limitação do embaraço desta população em se apresentar como tabagista, dificultando o aumento da amostra. Esse fato deverá ser levado em conta em estudos futuros, assim como aspectos éticos criados com a necessária política de saúde pública contra o tabaco. Paradoxalmente, usuários de drogas ilícitas solicitaram insistentemente avaliação. Outra limitação foi o fato de que a amostra não foi randômica.

## **Agradecimentos**

Os autores esclarecem que não têm conflitos de interesse e não foram remunerados pela empresa Xiaomi de nenhuma maneira. Expressam sua gratidão ao professor Bruno

Gonçalves da USP por sua valiosa colaboração na discussão dos procedimentos adotados, ao CNPq e à UFF pelas bolsas de iniciação científica e extensão concedidas.

### Referências Bibliográficas

1. Artémidore (Tradução do grego por A. J. Festugière). La clef des songes. 1ª Edição. Paris: Librairie Philosophique J.Vrin;2013.

2. Jung CG. Memórias, Sonhos e Reflexões. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira;1984.

3. Payne JD, Nade L. Sleep, dreams and memory consolidation: The role of the stress hormone cortisol. Learn Mem.2004;11(6):671-678.

4. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. Atten Defic Hyperact Disord.2015;7(1):1-18.

5. Bracci M, Copertaro A, Manzella N, Staffolani S, Strafella E, Nocchi L, et al. Influence of night-shift and napping at work on urinary melatonin, 17- $\beta$ -estradiol and clock gene expression in pre-menopausal nurses. J Biol Regul Homeost Agents.2013;27(1):267-74.

6. Castro EAS, de Almeida KM. Sleep pattern and decision making in physicians from mobile emergency care service with 12-hour work schedules. Int J Neurosci.2017;03:1-28.

7. Barros FR, Castro-Faria-Neto HC, Castro CL, Aguiar-Nemer AS, Rocha EMS, Silva-Fonseca VA. Effects of chronic ethanol consumption in

experimental sepsis. Alcohol and Alcoholism.2012;47(6):677-82.

8. Polidarová L, Houdak P, Sumová A. Chronic disruptions of circadian sleep regulation induce specific proinflammatory responses in the rat colon. Chronobiol Int. 2017;17:1-15.

9. Hall JC, Rosbash M, Young MY. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 [Internet]. Nobel Media AB. [Acesso em 22 Nov 2017]. Disponível em: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2017/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/).

10. Weeb IC. Circadian Rhythms and Substance Abuse: Chronobiological Considerations for the Treatment of Addiction. Current psychiatry reports.2017;19(2):12.

11. Plank PY, Braidó AM, Reffatti C, Schneider DSLG, Silva HMV. Identificação do cronotipo e nível de atenção de estudantes do ensino médio. Revista brasileira de Biociências.2008;6(1):42-44.

12. Antypa N, Verkuil B, Molendijk M, Schoevers R, Penninx BWJH, Van Der Does W. Associations between chronotypes and psychological vulnerability factors of depression. Chronobiol Int.2017;34(8):1125-35.

13. Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Salmi R, et al. Chronotype, gender and general health. Chronobiol Int.2016;33(7):863-82.

14. Proença CR, Sarin L. Transtornos Depressivos. Manual de Psiquiatria Clínica. 1ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016.

15. Schatzberg AF, DeBattista. Manual de Psicofarmacologia Clínica. 8ª Edição. Porto Alegre: Editora Artmed, 2017.

16. Gloster AT, Miché M, Wersebe H, Mikoteit T, Hoyer J, Imboden C, et al. Daily fluctuation of emotions and memories thereof: Design and methods of an experience sampling study of major depression, social phobia, and controls. Int J Methods Psychiatr Res.2017;26(3).

17. Shelgikar AV, Anderson PF, Stephens MR. Sleep tracking wearable technology and opportunities for research and clinical care. *Chest*.2016;150(3):732-43.
18. Foster SN, Hansen SL, Capener DC, Matsangas P, Mysliwiec V. Gender differences in sleep disorders in the US military. *Sleep Health*.2017;3(5):336-41.
19. Jaehne A, Unbehaun T, Feige B, Lutz UC, Batra A, Riemann D. How smoking affects sleep: a polysomnographical analysis. *Sleep med*.2012;13(10):1286-92.
20. Martin JL, Hakim A D. Wrist Actigraphy. *Chest*.2011;139(6):1514-1527.
21. Tonetti L, Conca A, Giupponi G, Natale V. Circadian pattern of motor activity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Chronobiol Int*.2017;34(6):802-807.
22. Gershon A, Ram N, Johnson SL, Harvey A G, Zeitzer JM. Daily Actigraphy Profiles Distinguish Depressive and Interepisode States in Bipolar Disorder. *Chronobiol Int*. 2017;34(6):802-807.
23. Stanley N. Actigraphy in human psychopharmacology: a review. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(1):39-49.
24. Nakata A, Takahashi M, Haratani T, Ikeda T, Hojou M, Fujioka Y, et al. Association of active and passive smoking with sleep disturbances and short sleep duration among Japanese working population. *Int J Behav Med*.2008;15(2):81-91.
25. Franklin KA, Gíslason T, Omenaas E, Jögi R, Jensen EJ, Lindberg E, et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Care Med*. 2004;170(7):799-803.
26. Mehari A, Weir NA, Gillum RF. Gender and the association of smoking with sleep quantity and quality in American adults. *Women Health*.2014;54(1):-14.
27. Kolla BP, Mansukhani S, Mansukhani MP. Consumer sleep tracking devices: a review of mechanisms, validity and utility.

Expert Rev Med Devices.2016 May;13(5): 497-506.

28. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*.2011;34(5): 601-8

29. Carpenter JS, Andrykowski MA. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res*.1998 Jul;45(1):5-13.

30. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(2):199-206.

31. Pietrobon RC, Barbisan JN, Manfroi WC. Utilização do teste de dependência à nicotina de Fagerström como um instrumento de medida do grau de dependência. *Rev Hosp Clín Porto Alegre*.2007;27(3):31-6.

32. Omachi, T. A. Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S287-96.

33. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCA, Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Abordagem e Tratamento do Fumante - Consenso 2001. Rio de Janeiro: INCA; 2001 [acesso em 22 Nov 2017]. Disponível em:

[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/e776ee0047dec36284a4cd9ba9e4feaf/tratamento-consenso.pdf?](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/e776ee0047dec36284a4cd9ba9e4feaf/tratamento-consenso.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=e776ee0047dec36284a4cd9ba9e4feaf)

[MOD=AJPERES&CACHEID=e776ee0047dec36284a4cd9ba9e4feaf](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/e776ee0047dec36284a4cd9ba9e4feaf/tratamento-consenso.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=e776ee0047dec36284a4cd9ba9e4feaf)

34. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):383-9.

35. Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B, Riemann D. Are there gender differences in objective

and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety*.2003;17(3)162–72

36. Goel N, Kim H, Lao RP. Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiol Int*.2005;22(5):905-15.

37. Reyner LA, Horne J A, Reyner A. Gender- and age-related differences in sleep determined by home-recorded sleep logs and actimetry from 400 adults. *Sleep*.1995;18(2):127-34.

38. Jean-Louis G, Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Sepulveda RS. Sleep duration, illumination, and activity patterns in a population sample: effects of gender and ethnicity. *Biol Psychiatry*. 2000;47(10):921-7.

39. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20–60 years

old). *Psychophysiology*.2001;38(2):232–42.

40. Tsai LL, Li SP. Sleep patterns in college students: gender and grade differences. *J Psychosom Res* 2004;56(2):231–37.