

**VANESSA CASSIA MEDEIROS DE OLIVEIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TEMPO DE SONO E PERFIL INFLAMATÓRIO EM  
CRIANÇAS SUL-AMERICANAS SAYCARE *COHORT STUDY***

SÃO PAULO

2022

**VANESSA CASSIA MEDEIROS DE OLIVEIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TEMPO DE SONO E PERFIL INFLAMATÓRIO EM  
CRIANÇAS SUL-AMERICANAS SAYCARE *COHORT STUDY***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Área de Concentração:** Pós-Graduação em Saúde Pública

**Linha de Pesquisa:** Epidemiologia das doenças, dos agravos à saúde e de seus determinantes

SÃO PAULO

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

#### Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)  
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Oliveira, Vanessa Cassia Medeiros de  
Associação entre tempo de sono e perfil inflamatório em  
crianças sul-americanas SAYCARE Cohort Study / Vanessa  
Cassia Medeiros de Oliveira; orientador Augusto César  
Ferreira de Moraes. -- São Paulo, 2022.  
52 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da  
Universidade de São Paulo, 2022.

1. Tempo de sono. 2. Perfil Inflamatório. 3. Obesidade.  
4. Saúde cardiovascular. 5. Pediatria. I. Ferreira de  
Moraes, Augusto César, orient. II. Título.

Oliveira VCM. Associação entre tempo de sono e perfil inflamatório em crianças sul-americanas  
SAYCARE Cohort Study [dissertação] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de  
São Paulo; 2022.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca examinadora

Prof. Dr. Augusto César Ferreira de Moraes

Instituição: Faculdade de Saúde Pública

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Ariclecio Cunha de Oliveira

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. Fernanda Cobayashi

Instituição: Faculdade das Américas

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

*À Deus,  
que sempre esteve comigo em todos os momentos.*

## AGRADECIMENTOS

A *Deus* por me ajudar a realizar esse sonho que tinha desde a graduação. Não foi fácil entrar por essas portas, pois houveram diversos obstáculos, mas Ele sempre me ajudava a superar e não desistir, além de sustentar a minha fé de que em algum momento tudo iria dar certo e confiasse nos seus planos.

Aos meus pais, *Francisca Apolônia de Medeiros* e *Ronaldo Alves de Oliveira* que sempre priorizaram a minha formação e muitas vezes sacrificaram as despesas de casa para que eu pudesse chegar até aqui.

A minha família que sempre me apoiou, incentivou e encorajou a cada degrau acadêmico percorrido até aqui, especialmente meus tios *Suênia Maria de Medeiros* e *Wanderillo Paulo Silva* e avós *Mariza Ferreira Patrício* e *José Patrício* e *Rita Alves de Oliveira*.

Aos meus queridos amigos *Amanda Castro*, *Gabriela Cardoso*, *Victor Hanzen*, *Sthefany Motta*, *Glesia Alves*, *Kayanne Sant'Anna*, *Ana Rita* que desde a época do SESI acreditaram que eu poderia chegar até aqui.

Ao casal querido *Bruna e Raphael Abib* que sempre tinham palavras de fé e encorajamento ao longo desse percurso do mestrado e a *Adriana Penella* que em um momento crucial me disse: “*Van, confia em Deus*”, parece simples, mas depois que tomei essa decisão de confiar tudo aconteceu!

As minhas amigas *Cristiane Provatti* e *Julia Barbi* que são um exemplo de profissional e ser humano que eu tenho a honra de ter ao meu lado me apoiando em cada sonho.

Ao meu orientador *Prof. Dr Augusto César Ferreira de Moraes*, ele sem dúvida merece três páginas de agradecimento, pois eu nunca imaginei ter um orientador acima da média como ele. Sou extremamente grata por cada ensinamento que foi da estatística para a vida. Nunca vou conseguir agradecer a altura da oportunidade que ele me concedeu em ser sua aluna abrindo as portas do seu laboratório para mim. Em muitos momentos eu encontrei dificuldades, mas ele sempre me ensinou a tentar mais uma vez e a cada vez fazer melhor.

Aos queridos membros do YCARE (Youth/Child Cardiovascular Risk and Environmental Research Group) *Prof. Dr. Heráclito Carvalho*, *Lívia Garcia*, *Ingrid Delgado*, *Keisyenne Araujo*, *Marcus Vinícius*, *Leticia Souza*, *Gabriele Mello*, *Raytta Viana*, *Bruno Sampaio*, *Guilherme Oliveira*, *Andressa Marcelino*, *Gabriela Serrati*, sem você o SAYCARE (South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental study) Coorte não estaria acontecendo.

## APRESENTAÇÃO

Essa dissertação foi elaborada em capítulos para uma apresentação lógica do conteúdo e seguindo a ordem de desenvolvimento das atividades ao longo do mestrado, que incluem:

- 1) Entrega de um volume encadernado contendo o projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da FSP/USP;
- 2) Inserir o manuscrito submetido em revista internacional;
- 3) Análise crítica do projeto SAYCARE e artigo de revisão sistemática.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Distribuição da caracterização das crianças de escola pública e particular de São Paulo e Fortaleza- SAYCARE Cohort Study

**Tabela 2.** Regressão Multivariada do SAYCARE Cohort Study

**Tabela 3.** Associação entre sono, circunferência de cintura e perfil inflamatório SAYCARE Cohort Study

**Tabela 4.** Análise de mediação entre tempo de sono, perfil inflamatório e obesidade

*Artigo de Revisão*

**Tabela 1.** Descrição dos estudos incluídos

**Tabela 2.** Caracterização dos estudos que utilizaram método de avaliação do sono e biomarcadores inflamatórios como desfecho



## **LISTA DE SIGLAS**

SAYCARE – South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental study

PCR – Proteína C- Reativa

OMS – Organização Mundial da Saúde

NFK- $\beta$  - Nuclear Factor Kappa Beta

IRF - Fatores De Resposta Do Interferon

IL-6 – Interleucina 6

TNF $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

PSQI - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

**Figura 1.** Modelo Teórico para Análise de Mediação

*Artigo de revisão*

**Figura 1.** Fluxograma PRISMA da pesquisa bibliográfica

## RESUMO

Oliveira VCM. Associação entre tempo de sono e perfil inflamatório em crianças sul-americanas SAYCARE Cohort Study [dissertação] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** Quando a criança não dorme a quantidade de horas recomendadas pela National Sleep Foundation(1), a restrição de sono pode ser um gatilho para o desenvolvimento de problemas como cognição prejudicada, problemas comportamentais, problemas cardiovasculares e obesidade. Além disso, o perfil inflamatório de crianças também pode ser influenciado pela restrição de sono e/ou a obesidade. **Objetivo:** Testar a associação entre o tempo de sono e o perfil inflamatório em crianças sul-americanas. **Métodos:** Usei dados da linha de base de um acompanhamento de coorte de 24 meses. Este projeto foi desenvolvido em São Paulo e em outras cinco cidades da América do Sul: Buenos Aires (Argentina), Lima (Peru), Medellín (Colômbia), Fortaleza (Brasil), Teresina (Brasil). A amostra foi recrutada por seleção de amostras em escolas públicas e privadas com faixa etária de 5 a 7 anos. Avaliei: tempo de sono [(questionário e acelerômetro ActiGraph)]; amostras de sangue (Proteína C-reativa (PCR)) e a média da circunferência de cintura. Realizei as análises descritivas, análise de associação e adicionalmente construí um modelo teórico para análise de mediação, o qual X: Exposição (Sleep Time); Y: Desfecho (perfil inflamatório); M: Mediador (Obesidade). **Resultados:** Participaram do estudo 199 crianças, as quais possuem a média de tempo de sono de 5.72h (5.23- 6.22 95% IC) e  $\beta$  0.02 e média de circunferência de cintura de 59.61 cm (58.53-60.69 95%IC) e 17% de mediação da circunferência de cintura na associação entre tempo de sono e perfil inflamatório. **Conclusão:** Existe uma associação negativa significativa entre o tempo de sono e o perfil inflamatório, sendo essa associação mediada pela circunferência da cintura em crianças. **Descritores:** crianças, tempo de sono, perfil inflamatório, obesidade, saúde cardiovascular, SAYCARE Study.

## ABSTRACT

Oliveira VCM. Association between sleep time and inflammatory profile in South American children SAYCARE Cohort Study [dissertation] São Paulo: ‘‘Faculdade de Saude Publica, Universidade de Sao Paulo’’; 2022.

Introduction: Sleep restriction in children can trigger the development of problems such as impaired cognition, behavioral problems, cardiovascular problems, and obesity. In addition, the inflammatory profile of children can also be influenced by sleep restriction and obesity.

Objective: To test the association between sleep time and inflammatory profile in South American children. Methods: I used baseline data from a 24-month cohort follow-up. This study was carried out in Sao Paulo and Fortaleza (Brazil). The sample was recruited by sample selection in public and private schools aged 5 to 7 years. I evaluated: sleep time [(questionnaire and ActiGraph accelerometer)]; blood samples (C-reactive protein (CRP)) and average waist circumference. I performed descriptive analysis, association analysis and additionally built a theoretical model for mediation analysis, which X: Exposure (Sleep Time); Y: Outcome (inflammatory profile); M: Mediator (Obesity) Results: 199 children participated in the study, with a mean sleep time of 5.72h (5.23-6.22 95% CI) and  $\beta$  0.02 and mean circumference of waist circumference of 59.61 (58.53-60.69 95%CI) and 17% waist circumference mediation in the association between sleep time and inflammatory profile. Conclusion: There is a negative significant association between sleep time and the inflammatory profile, and this association is mediated by waist circumference in children.

Descriptors: children, sleep time, inflammatory profile, obesity, cardiovascular health, SAYCARE Study.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2. PROJETO DE PESQUISA:OBJETIVOS E MÉTODOS .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2. MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.1. DESENHO DO SAYCARE COHORT STUDY .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.2 POPULAÇÃO E TAMANHO DA AMOSTRA DO SAYCARE COHORT STUDY .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.4. EQUIPES DE CAMPO E TREINAMENTO DO AVALIADOR.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3. RECORTE DO PROJETO DE PESQUISA DO MESTRADO .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.1. DESENHO, POPULAÇÃO E AMOSTRA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.2 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.3. VISITAS ÀS ESCOLAS: TRABALHO DE CAMPO.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.4. MENSURAÇÃO DO TEMPO DE SONO (MÉTODOS SUBJETIVOS E OBJETIVOS) .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.5. ANTROPOMETRIA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3.6. PROCEDIMENTO DE COLETA DE AMOSTRAS DE SANGUE.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.7. VARIÁVEIS DEMOGRÁFICOS E SOCIOECONÔMICOS .....</b>	<b>20</b>
<b>3. FINANCIAMENTO .....</b>	<b>22</b>
<b>4. CRONOGRAMA .....</b>	<b>23</b>
<b>5. ARTIGO DE REVISÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>6. RESULTADOS PROJETO SAYCARE.....</b>	<b>39</b>
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>8. LIMITAÇÕES .....</b>	<b>44</b>
<b>9. CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>10. ANÁLISE CRÍTICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO SAYCARE.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>45</b>
<b>APÊNDICE I – COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>48</b>
<b>APÊNDICE II – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO DE REVISÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE I – RESUMO SUBMETIDO PARA CONGRESSO .....</b>	<b>52</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

Há cada vez mais evidências de que a qualidade do sono e a hora de dormir irregular das crianças contribuem para o surgimento de problemas, como: cognição prejudicada(2-4), dificuldades comportamentais (por exemplo, agressão, dificuldades na regulação da emoção)(5), prejudicando o funcionamento normal do organismo(6), redução do desempenho acadêmico(7) e o maior risco para desenvolvimento da obesidade(8,9).

De acordo com as National Sleep Foundation (1) crianças de 3 a 5 anos recomenda-se de 10-13 horas de sono/dia e para crianças de 6 a 10 anos é orientado de 9-11 horas de sono/dia. Estudos revelaram uma correlação transversal entre a curta duração do sono e risco de obesidade em adolescentes(10,11), sendo que a estimativa mostrou para cada hora adicional da perda do sono do adolescente as chances do aumento da obesidade crescerem em até 80%.

A patologia da obesidade interfere não apenas no aumento de peso do indivíduo, mas altera as funções do sistema imunológico gerando processos inflamatórios crônicos como a produção de quimiocinas, leucócitos ativação, ativação de receptores de reconhecimento de padrões inatos e ativação da imunidade adaptativa(12,13). E a inflamação desempenha um papel fundamental na mediação de todos os estágios da aterosclerose, desde seu início até a doença cardiovascular, com evidências de que o risco potencial de síndromes coronarianas agudas e o risco de outras complicações ateroscleróticas é definido em parte por altos níveis da proteína C-reativa (PCR)(13).

Segundo essas evidências, o objetivo deste estudo foi utilizar modelos contemporâneos de mediação para investigar a associação entre os comportamentos e biomarcadores inflamatórios e os possíveis mecanismos da adiposidade envolvidos nessa associação, que são pouco utilizados para estimar essas associações. Hipotetizamos que há associação negativa entre padrão saudável dos comportamentos relacionados ao gasto energético por meio do questionário e os biomarcadores inflamatórios, e que essa associação é parcialmente mediada pelos indicadores antropométricos de adiposidade.

## **2. PROJETO DE PESQUISA: OBJETIVOS E MÉTODOS**

### **2.1 OBJETIVOS**

- Descrever o padrão de (duração) sono em crianças sul-americanas;
- Descrever o perfil inflamatório em crianças sul-americanas;
- Testar a relação entre o tempo de sono e biomarcadores inflamatórios;
- Testar indicadores de obesidade como potenciais mediadores desta associação.

## **2.2. MÉTODOS**

### **2.2.1. Desenho do SAYCARE Cohort Study**

O presente projeto é parte de um estudo maior, denominado *“Novas fronteiras em saúde nutricional e cardiovascular pediátrica: Desenvolvimento de métodos para avaliar a dupla carga de má-nutrição e a saúde cardiovascular ideal em países de baixa-média renda – SAYCARE Cohort Study”*, aprovado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; processo #2017/20317-0).

### **2.2.2. População e Tamanho da Amostra do SAYCARE Cohort Study**

Os participantes foram os alunos do pré-escolar e do ensino primário, matriculados em escolas públicas e privadas em suas respectivas cidades. A amostra foi distribuída proporcionalmente ao tamanho dos estratos (sexo e idade) em quatro cidades na América do Sul, com base na presença de um centro de pesquisa especializada, com experiência nesta área de pesquisa, com mais de 500.000 habitantes, localizados em diferentes cidades: Buenos Aires (Argentina), Lima (Peru), Medellín (Colômbia), Fortaleza, São Paulo e Teresina (Brasil). Diversidade da amostra em todos os aspectos culturais e socioeconômicos foram contemplados por uma distribuição aleatória proporcional tendo em conta as suas características e sua localização dentro das diferentes zonas em cada cidade.

A amostra foi selecionada por amostragem aleatória em duas fases: Tipo de escola (unidade de amostragem primária) e salas de aula. Primeiro se contou o número de escolas que tinham alunos na faixa etária estudada e, em seguida, selecionaram aleatoriamente as escolas respeitando a proporcionalidade de tamanho e tipo (Pública ou privada). Na segunda etapa, as classes em cada escola foram selecionadas por amostragem estratificada ao acaso, com alocação proporcional, de modo que a proporção de estudantes em cada grupo etário será respeitada. Cálculos de tamanho da amostra foram realizados usando estes parâmetros: um nível alfa de 5%, um poder estatístico de 80%, de prevalência resultado de 13,9% (Ideal saúde cardiovascular) como a maioria dos esperados ( $\pm 4$  pontos percentuais) 10, com um efeito de criação de 2,0 (fase de amostragem múltipla). Como este estudo é um grande inquérito de saúde e outros resultados necessários amostras maiores, um extra de 10% para possíveis perdas e recusas ocasionais, e um extra de 10% para análise multivariada, pelo menos 690 indivíduos serão necessários. O tamanho da amostra obtidos permitiram detectar 4.67 razões de risco como estatisticamente significativo a 5% e 80% de potência para 22,2% exposições prevalência com a idade.

Entretanto, participaram desse estudo apenas alunos da cidade de São Paulo e Fortaleza, os outros centros não iniciaram as coletas devido a pandemia do Corona Vírus que impediu a coleta de dados nas escolas.

### **2.2.3. Considerações éticas**

Diretores das escolas selecionadas receberam um pedido formal e detalhado sobre a importância, objetivos e métodos do estudo, o qual se pode consentir para colaborar com o projeto voluntariamente. Além disso, pareceres favoráveis das crianças e consentimentos dos pais foram obtidos antes da coleta de dados. O projeto seguiu os princípios éticos para pesquisa com seres humanos da Declaração de Helsinki e sua revisão em 2008, em Seoul-Coreia(14). Aprovação dos Comitês de cada uma das cidades envolvidas Ética em Pesquisa será pedida. No Brasil, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAEE: 04900918.4.1001.0065). Além disso, ele garante as normas vigentes em matéria de investigação humana em cada país participante e será aprovado por um comitê de bioética em cada país.

### **2.2.4 Equipes de campo e treinamento do avaliador**

O treinamento ocorreu entre os dias 1 a 5 de junho de 2019, na cidade de Fortaleza, Ceará, na Universidade Estadual do Ceará – UECE. Nesse treinamento, cinco equipes de pesquisadores que foram previamente treinados, recolheram os dados, um em cada cidade. Estas equipes realizaram medições antropométricas [altura, peso, dobras cutâneas (tríceps, subescapular, bíceps e suprailíaca)], e a entrega de questionários. Cada equipe teve um responsável e foi composto por pesquisadores, um médico e uma enfermeira. O número final de pesquisadores nessas equipes dependeu das possibilidades de cada cidade, com um mínimo de cinco.

Essas equipes de trabalhadores de campo participaram de um programa de treinamento com 40 horas de trabalho para obter as qualificações exigidas para a realização de trabalho de campo com (grau mínimo o ensino médio). O treinamento foi padronizado em todos os seus procedimentos e consistiu em duas sessões, teóricas e práticas, com um intervalo de uma semana entre cada sessão. Medições triplicadas foram feitas em 10 crianças por trabalhador de campo, simulando o trabalho de campo. Estas sessões anteriores incluíram a versão final dos questionários, antropometria, pressão arterial, logística do trabalho de campo e avaliação do trabalho dos entrevistadores. Todas estas medidas foram feitas em triplicado. Uma vez que a terceira medição foi feita, testes estatísticos apropriados foram realizados para descobrir se um segundo treinamento



seria necessário. Para isto, a medição de erro técnico (ETM), que é o indicador mais utilizado para estimar com precisão tanto consistência intra e inter-observadores, foi usado.

Os dados obtidos neste treinamento foram excluídos da análise final do estudo, já que teve o único propósito de formação de pesquisadores. No entanto, estes dados foram avaliados e um relatório entregue aos participantes. O coeficiente de estabilidade (R) relativa à variação medida entre indivíduos também foi calculada. Este coeficiente é independente do erro de medição e é usado em paralelo com o SEM para coincidir com a fiabilidade relativa das medidas antropométricas. Os valores considerados aceitáveis para a variabilidade intra-observador seguido da diretriz da OMS(15).

Se estas condições não fossem cumpridas, o avaliador seria substituído. Medidas de R foram utilizadas para fazer corresponder a confiabilidade relativa das diferentes medidas antropométricas. Para o desenvolvimento deste projeto, as responsabilidades como mestranda foi participar no planejamento logístico da coleta de dados, ou seja, organização dos questionários no laboratório, entrega dos questionários para as crianças e recolhimento dos mesmos assinados pelos pais e digitação destes na plataforma RedCap, treinamento das medidas antropométricas da equipe de campo. Auxílio na coleta de dados: transporte dos materiais utilizados nas avaliações. Calibração, aferição, programação dos acelerômetros, exportação de dados do sono e análise no software de estatística para obtenção dos resultados das variáveis propostas no projeto. Auxílio nas alíquotas das amostras de sangue para os marcadores inflamatórios e análise e entrega dos resultados dos exames de sangue para os pais.

## **2.3 RECORTE DO PROJETO DE PESQUISA DO MESTRADO**

### **2.3.1 Desenho, População e Amostra**

O desenho deste projeto baseou-se na estrutura do SAYCARE Cohort Study, previamente explicado (seção 2.2). Contudo para esta pesquisa analisei os dados do BASELINE da coorte (como se fosse um estudo transversal), cuja coleta de dados iniciou em setembro de 2019, porém foi interrompida em Março de 2020 devido a pandemia do Corona Vírus e, apenas as crianças coletadas nesse período entraram no estudo.

### **2.3.2 Procedimentos e Instrumentos**

Todos os métodos descritos abaixo e que foram aplicados durante a coleta de dados dão os mesmos aplicados e validados durante a fase piloto do SAYCARE Study, que foi aprovado pelo

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o protocolo de pesquisa nº232/14 em 17 de Setembro de 2014.

Foram utilizados para esta coleta de dados os instrumentos de medição para o presente projeto de mestrado: tempo de sono [*exposição principal* (questionário e acelerômetro ActiGraph)]; amostras de sangue [*desfecho principal* (Proteína C-reativa)]; circunferência de cintura (mediador).

### **2.3.3 Visitas às escolas: Trabalho de campo**

Os dados foram coletados em quatro visitas: **Primeira visita:** Explicação do projeto e entrega de consentimento informado a ser assinado pelos pais/tutores; **Segunda visita:** Entrega de questionários às crianças e realização de medidas antropométricas (pressão arterial). Neste dia, uma consulta para a coleta de amostras de sangue foi agendada e os participantes se concentraram nos procedimentos a serem adotados no dia anterior à coleta de sangue.; **Terceira visita:** Receber os questionários, coleta de sangue; coleta dos acelerômetros. É importante notar que uma empresa especializada realizou a coleta de sangue e seu posterior condicionamento para o transporte. **Quarta visita:** Entrega dos resultados e relatórios para as crianças, no caso de algum dos resultados ser anormal, este relatório pode ser utilizado para apresentação em uma unidade básica de saúde para atenção primária à saúde.

### **2.3.4 Mensuração do Tempo de Sono (Métodos Subjetivos e Objetivos) → Exposição Principal**

*Tempo de Sono:* Utilizei um questionário apresenta dados do tempo de sono e a rotina da semana anterior (7 dias)(16). Os dados do tempo de sono foram avaliados através de perguntas sobre o tempo gasto dormindo (duração), e o tempo do relógio para a rotina de sono durante a semana e dias de fim de semana. O questionário abordou o tempo de despertar (o momento em que a criança acorda), a hora de dormir (o tempo em que a criança vai para cama), o tempo de sesta (soneca depois do almoço) e o tempo de sono noturno (duração do sono relatada durante a noite) da semana anterior(17). Os dados do tempo de sono foram avaliados através de perguntas sobre o tempo gasto dormindo (duração), e o tempo do relógio para a rotina de sono durante a semana e dias de fim de semana. Um total de 8 perguntas foram solicitados, incluindo informações sobre o tempo de despertar (o tempo em que a criança acorda), a hora de dormir (o tempo em que a criança vai para a cama), o tempo de sesta (soneca depois do almoço) e o tempo de sono noturno (duração

do sono relatada durante a noite)(18) e comparei com as recomendações da National Sleep Foundation posteriormente(1).

*Acelerômetro:* O uso e a análise do acelerômetro seguiram o protocolo padronizado para populações jovens(17). Um acelerômetro MTI da ActiGraph (modelo GT9X; Manufacturing Technology Inc., FortWalton Beach, Flórida) foi usado preso à cintura do voluntário por sete dias consecutivos por 24 horas. Pais ou responsáveis, assim como crianças, foram instruídos a colocar o acelerômetro e não retirar para nenhuma atividade, exceto se quisessem remover para tomar banho, mas não é necessário porque o modelo GT9X é a prova d'água. Eles também receberam um relatório diário com as instruções do acelerômetro e foram solicitados a preenchê-lo com o dia, hora e duração de qualquer remoção e/ou substituição do acelerômetro. Os acelerômetros foram configurados com 30 Hz, uma época de cinco segundos e um eixo para medidas. Para análise dos dados, excluí os períodos de monitoração com contagem zero por minuto (CPM) por mais de 20 minuto e com mais de 20.000 CPM. O tempo total de uso do dispositivo foi calculado pelo total de um dia subtraído de o período de não uso. Os dados do acelerômetro considerados válidos apenas quando foram registrados por pelo menos 8 horas por dia e por um período mínimo de 3 dias (pelo menos duas semanas da semana e um dia do final de semana)(17), excluindo os dias da entrega e do retorno dos acelerômetros(19).

*Tempo de Sono Adequado:* Os participantes foram classificados como alcançado ou não o tempo de sono recomendado de acordo com a sua idade de acordo com os pontos de corte da National Sleep Foundation: crianças de 3 a 5 anos é recomendado de 10-13 horas de sono e crianças de 6 a 10 anos é recomendado de 9-11 horas de sono, porém entre 8 a 12 horas pode ser apropriado, os valores maiores ou menores segundo a faixa etária são considerados não recomendados(1).

### **2.3.5 Antropometria → Mediador**

As variáveis antropométricas foram medidas de acordo com o manual de referência da padronização antropométrica da OMS(20), da seguinte forma: peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril, circunferência do pescoço e dobras cutâneas (bíceps, tríceps, subescapular, suprailíaca). Todas as variáveis antropométricas foram medidas uma vez nessa ordem e, em seguida, as medidas repetimos uma ou duas vezes mais na mesma ordem. A terceira medida foi realizada apenas se algum par de leituras exceder a diferença máxima permitida para uma dada variável (peso 100 g; circunferências 5 mm; altura 7 mm; dobras cutâneas 2 mm), os observadores novamente medidos e gravados independentemente. um segundo e, se necessário, um

terceiro conjunto de leituras para a (s) variável (s) afetada (s). As avaliações foram realizadas pelo mesmo pesquisador em cada cidade, em uma sala privada da escola. Todas as medidas foram realizadas com o mínimo de roupas possível e sem sapatos.

*Obesidade:* Para a detecção da obesidade foi utilizado o cálculo da média da circunferência de cintura das crianças como variável contínua.

### **2.3.6 Procedimento de Coleta de Amostras de Sangue**

A coleta de amostras de sangue foi conduzida pelo sistema Vacutainer (Becton Dickinson, UK). As condições experimentais incluíram a amostragem no início da manhã (por acordo com a escola), após um jejum de 10-12 horas. As famílias foram orientadas a manter os pacientes em jejum na manhã do dia da coleta e informados de que, após a coleta de sangue, seria oferecido um café da manhã para as crianças. Todos os procedimentos foram estandardizados padronizados e testados durante a fase piloto do estudo.

Enfermeiros de cada equipe de pesquisa coletaram 15 ml de sangue da veia antecubital dos participantes. Estes 15 ml de sangue foram distribuídos em um tubo de 5 ml com EDTA a 1 mg/ml como anticoagulante, tubo de 5 ml de heparina e 5 ml de tubo de soro. Após a extração do sangue, seguiu-se o seguinte protocolo:

- As amostras descansaram por 10 minutos em temperatura ambiente.
- As amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 3000 rpm.
- As amostras foram armazenadas a -70°C.

*Perfil inflamatório:* Os níveis séricos de PCR foram quantificados por turbidimetria (AU 2700, Olympus, Rungis, França). O colesterol total sérico (CT) e as concentrações de colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e medidos em um sistema de química clínica Dimension RxL (Dade Behring) com métodos enzimáticos usando os reagentes do fabricante e instruções.

### **2.3.7 Variáveis Demográficas e Socioeconômicas**

- Sexo e data de nascimento.
- *Renda familiar (\$)*

A renda familiar mensal foi coletada em cinco categorias e com base no salário mínimo no país no momento do início da coleta de dados.

- *Características socioeconômicas da família*

Este questionário foi adaptado para cada país, com base nos critérios de classificação

socioeconômica da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), que considera a presença e os tipos de ativos ou características do domicílio: a criança tem quartos pessoais (sim / não); número de banheiros (com chuveiro e vaso sanitário); número de aparelhos de televisão (0/1/2/3+); número de veículos (0/1/2+); propriedade (sim / não) de ativos: rádio, refrigerador, DVD ou videocassete (videocassete), linha telefônica e computador.

Também se perguntou sobre o acesso a computadores portáteis, internet (banda larga ou discada), videogames (tradicionais e / ou móveis) e empregadas domésticas.

- *Educação parental*

A educação foi classificada como ensino médio ou menos, em alguma faculdade, mas não em grau, ou em bacharelado ou mais, de acordo com os anos de educação formal na escola.

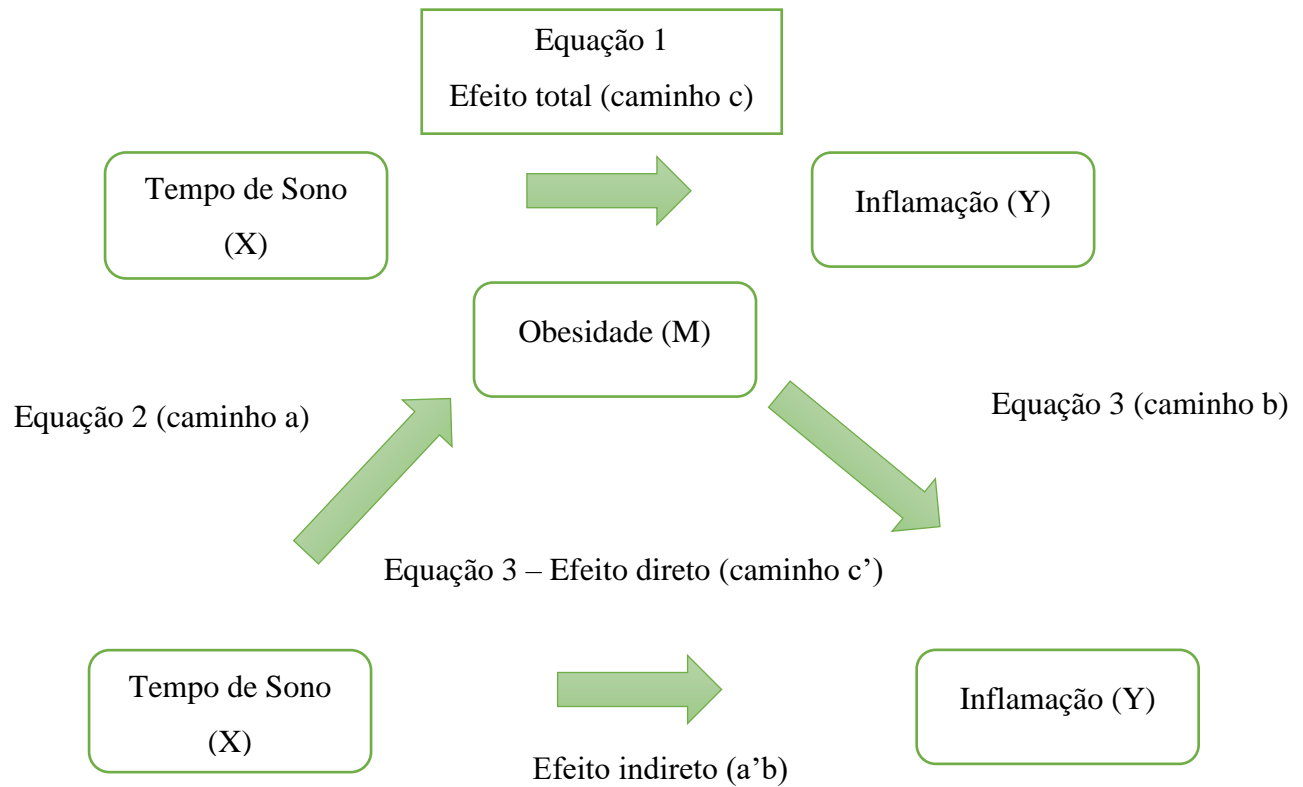
### **2.3.8 Análise Estatística**

Para a análise estatística de dados utilizei o programa *Stata* versão 15.1. Apliquei diferentes métodos estatísticos e para todos os testes de hipóteses estabelecemos o critério de significância estatística em  $\alpha = 5\%$ .

Estatística Descritiva: Incluí o cálculo da média, desvio padrão, percentuais e intervalo de confiança de 95% (IC95%) estratificado por tipo de escola.

Estatística inferencial: Diferentes métodos estatísticos foram aplicados. A correlação entre tempo de sono (X) e perfil inflamatório (Y) os coeficientes de correlação de Spearman (não paramétricos) e de Pearson (paramétricos).

*Magnitude do Efeito*: Quando analisarmos o(s) resultado(s) como variáveis contínuas, apliquei modelos de regressão linear multinível para estimar o(s) coeficiente(s)  $\beta$  das exposições de interesse.



**Figura 1.** Modelo Teórico para Análise de Mediação

Na figura 1, na Equação 1, a variável dependente (Y – Inflamação) pode ser regredida na variável independente (X – Tempo de Sono) – caminho c; na Equação 2, o mediador (M – Obesidade) pode ser regredido na variável independente (X) – caminho a; Equação 3, a variável dependente (Y – Inflamação) pode ser regredida na variável independente (X) e o mediador (M) – caminho b e caminho c'. O caminho c quantifica o efeito diretor de X em Y através do M. A associação entre Tempo de Sono (X) e Inflamação (Y) foi representada no caminho c, que é apenas a soma dos efeitos diretos e indiretos [ $c = c' + (a*b)$ ]. Para ser incluído no modelo final simples de mediador, o mediador presumido precisava atender a dois requisitos: (1) (X) deve estar associado significativamente a M (caminho a); e (2) M deve estar significativamente associado a Inflamação (Y) (21).

### 3. FINANCIAMENTO

Para a realização do mestrado, eu recebi a Bolsa TT-3 (processo: 2019/26864-8) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) durante um mês que foi encerrada, pois fui contemplada com a bolsa de mestrado do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) até 28/02/2022 (processo: 130961/2020-5).

#### **4. CRONOGRAMA**

Durante os 24 meses do mestrado, planejei junto com o meu orientador um cronograma atividades para realizar:

1° ao 6° mês: Realização de disciplinas concedentes ao mestrado, curso para escrita do artigo de revisão sistemática, treinamento para realização da coleta de dados, treinamento dos acelerômetros e alíquotas de sangue.

7° ao 13° mês: Realização do curso YCARE de capacitação em bioestatística, escrita do artigo de revisão sistemática, análise do banco de dados, qualificação.

14° ao 24° mês: Submissão do artigo de revisão, volta da coleta de dados, treinamento dos acelerômetros e alíquotas para os novos integrantes do laboratório, elaboração da dissertação e defesa.

## 5. ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

Are sleep time and quality associated with inflammation in children and adolescents? a systematic review

**Vanessa Cassia Medeiros-Oliveira<sup>1,2</sup>; Raytta Silva Viana<sup>1,2</sup>; Ariclecio de Oliveira<sup>3</sup>, Marcus Vinicius Nascimento-Ferreira<sup>2,4</sup>; Augusto César Ferreira De Moraes<sup>5,1,2\*</sup>**

1- Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil. 2- YCARE (Youth/Child and cArdiovascular Risk and Environmental) Research Group, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil. 3- Ceara State University, Fortaleza, CE, Brazil. 4- IHEALth, pHYsical activity and Behavior ReseArch (HEALTHY-BRA) group, Federal University of Tocantins, Miracema do Tocantins, Brazil. 5- The University of Texas at Austin, UTHealth School of Public Health at Austin, Department of Epidemiology, Human Genetics and Environmental Science, Austin, TX, USA.

**Palavras-chave:** tempo de sono, qualidade do sono, biomarcadores inflamatórios, crianças, adolescentes

### RESUMO

**Fundamento:** Os estudos têm demonstrado associação entre tempo e qualidade do sono e com biomarcadores inflamatórios em crianças e adolescentes, contudo a força dessa associação segue incerta. O objetivo deste é revisar a literatura sobre a associação entre o tempo e a qualidade do sono com biomarcadores inflamatórios em crianças e adolescentes.

**Métodos:** As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, SCOPUS e Web of Science para artigos publicados até 30 de agosto de 2021. A estratégia de busca foi usada com os seguintes descritores: crianças, adolescentes; sono e inflamação; estudos epidemiológicos observacionais. A triagem do estudo, extração de dados e avaliação dos resultados foram conduzidas de forma independente por dois revisores. Os artigos potencialmente elegíveis foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: (a) artigos publicados em português, inglês e espanhol; (b) amostra crianças ou adolescentes (3-19 anos); (c) uma mensuração do tempo ou qualidade do sono; e (d) mensuração de ao menos um biomarcador inflamatório.

**Resultados:** Nós encontramos 2.724 artigos potencialmente elegíveis e dentre esses, dez artigos revisamos completos e apenas cinco atenderam aos critérios elegibilidade, os quais mensuraram o tempo do sono por meio de acelerômetros em pelo menos sete dias consecutivos no braço não dominante para registro do tempo de sono. Quatro avaliaram a qualidade do sono via *Pittsburgh*



*Sleep Quality Index*. Os resultados indicam associação inconsistente entre tempo sono e a Proteína C-Reativa. Em relação aos biomarcadores mensurados por amostra salivar, cortisol e IL-1 $\beta$ : apresentaram associação significativa com tempo de sono.

**Conclusão:** O tempo de sono e o baixo nível de qualidade de sono apresentou associação inconsistente com a biomarcadores inflamatórios, principalmente com a Proteína C-Reativa. A associação entre tempo e qualidade do sono e com biomarcadores inflamatórios em países de baixa-média renda é desconhecida.

## **INTRODUÇÃO**

De acordo com as National Sleep Foundation (1) crianças de 3 a 5 anos devem ter 10-13 horas de sono por dia e entre crianças de 6 a 10 anos de 9-11 horas de sono/dia. A literatura apresenta evidências de que o tempo irregular de sono em crianças e adolescentes está associado com diversos desfechos em saúde como: cognição prejudicada (2–5), dificuldades comportamentais (por exemplo, agressão, dificuldades na regulação da emoção) (5), redução do desempenho acadêmico (6) e o maior risco para desenvolvimento da obesidade (7,8) e saúde cardiometabólica (9,10).

A plausibilidade biológica do efeito do tempo de sono indica que o ciclo sono-vigília regula a produção e ativação das células responsáveis pela regulação de imunidade e que as células do sistema imune estão mais altas no início da noite e mais baixos pela manhã em seus níveis sanguíneos (11–13). Embora o mecanismo fisiológico dessas variações diurnas ainda seja desconhecido, estudos demonstram (14,15) que a interrupção do ciclo normal de sono e vigília via privação de sono pode afetar significativamente a função do sistema imunológico. Consequentemente, essa diminuição do tempo e qualidade do sono geram alterações de marcadores inflamatórios como a Proteína C-Reativa (PCR) (14,15), como uma resposta do organismos as alterações acima mencionadas. Portanto, é racional hipotetizar que pouco tempo de sono e/ou baixa qualidade de sono possa estar associado com aumento dos biomarcadores inflamatórios em populações pediátricas.

Contudo, até o presente momento, nenhuma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de verificar associação entre tempo e qualidade do sono e com biomarcadores inflamatórios em crianças e adolescentes. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi revisar e analisar a literatura sobre a associação entre o tempo e a qualidade do sono com biomarcadores inflamatórios em crianças e adolescentes.

## MÉTODOS

### *Estratégia de busca*

Esta revisão sistemática foi conduzida e preparada seguindo a estrutura PECO (População de interesse, Exposição, Comparador, Desfecho) (tabela 1) e utilizamos check-list PRISMA para reportar os resultados encontrados. Realizamos as pesquisas eletrônicas nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Web of Science e SCOPUS desde o dia 15 de julho de 2020 até 30 de agosto de 2021. E também revisamos as referências dos artigos encontrados nesses bancos de dados, por último entramos em contato com os autores correspondentes para identificar outros estudos relevantes, artigos-chave e avaliações anteriores. A presente revisão está registrada no PROSPERO (CRD42020188969). Utilizamos para buscas os descritores MeSH e ajustamos para cada bases de dados. Dividimos os descritores em duas listas independentes, uma lista para crianças (A) e a outra para adolescentes (B):

Lista A: child OR children OR childhood OR school OR preschool OR preschoolers AND short sleep duration OR long sleep duration OR sleep OR sleep time OR sleep duration AND inflammatory profile OR inflammation OR inflammatory biomarker OR C-reactive protein OR CRP OR interleukin 6 OR IL-6 OR adiponectin OR TNF alpha OR TNF- $\alpha$  AND cross-sectional studies OR case-control OR prospective cohort study, OR prevalence studies OR survey.

Lista B: adolescent OR adolescents OR adolescence OR teen OR teenager OR youth AND short sleep duration OR long sleep duration OR sleep OR sleep time OR sleep duration AND inflammatory profile OR inflammation OR inflammatory biomarker OR C-reactive protein OR CRP OR interleukin 6 OR IL-6 OR adiponectin OR TNF alpha OR TNF- $\alpha$  AND cross-sectional studies OR case-control OR prospective cohort study, OR prevalence studies OR survey.

### *Critério de elegibilidade*

Os critérios de inclusão foram: i) a população do estudo composta por crianças e/ou adolescentes de acordo com a Classificação da Organização Mundial da Saúde (2 a 19 anos)(16) ii) estudos epidemiológicos observacionais e pesquisa original, iii) O estudo deveria ter o tempo de sono ou qualidade de sono; iv) estudos que relataram biomarcadores inflamatórios (IL-6; TNF  $\alpha$ , PCR). Nós definimos esses critérios para aumentar a comparabilidade entre estudos. Excluímos os artigos de revisão, livros ou estudos com assuntos externos a faixa etária (2 a 19 anos) (tabela 1).

### *Protocolo de seleção e extração de dados*

Revisamos os artigos de acordo com as seguintes etapas: (1) artigos publicados em inglês, espanhol e português; (2) triagem de títulos; (3) resumos e (4) textos completos. As triagens de literatura foram realizadas por dois autores (Medeiros de Oliveira e Vianna, R) de forma independente, usando os critérios acima descritos e uma ficha de extração de dados, posteriormente os resultados foram comparados. Se ocorresse alguma discordância, o artigo foi avaliado por um terceiro pesquisador De Moraes AC, para decidir se o artigo seria incluído ou não nesta revisão.

A ficha de extração de dados tinha as informações sobre a característica de cada estudo: primeiro autor, ano, local de publicação, tamanho da amostra, faixa etária, tipo de exposição (tempo de sono e qualidade de sono), mensuração das exposições (acelerômetro e questionários) e mensuração dos biomarcadores inflamatórios e confundidores ajustados.

#### *Avaliação e análise das associações*

Extraímos os coeficientes  $\beta$  e seus respectivos intervalos de confiança de 95% dos estudos que estimaram a associação entre as exposições e o biomarcador inflamatório (9,17–19). Em alguns casos, relatamos os resultados apenas por subgrupos e não por toda a amostra do estudo; nesses casos, não incluímos esses estudos na meta-análise. Neste estudo, as associações entre a exposição e os desfechos independentemente de significância estatística são relatadas; no entanto, as diversas definições e medidas utilizadas nos estudos impediram a comparação dos resultados. Como resultado, não foi possível realizar uma meta-análise (20,21).

## **RESULTADOS**

A revisão sistemática de literatura considerou artigos publicados até 30 de agosto de 2021 e obtivemos 2.724 resultados de artigos com títulos potencialmente relevantes (fig. 1). Nós excluímos dezesseis por cento dos artigos por serem duplicatas, 84.3% foram excluídos após leitura do título e 0.9% foram estudos de revisões sistemáticas ou livros didáticos (0.9%) (fig. 1). Seis estudos foram incluídos nesta revisão sistemática totalizando 1.119 crianças e adolescentes com idade entre 3 a 19 anos, todos foram conduzidos nos Estados Unidos e apenas um artigo com população de crianças (18) cumpriu os critérios inclusão (**Tabela 2**). Não identificamos nenhum estudo que testou a associação entre tempo e qualidade do sono e com biomarcadores inflamatórios em países de baixa-média renda (20).

A tabela 3 apresenta a descrição da associação entre tempo e qualidade de sono com biomarcadores inflamatórios. Para mensuração do tempo de sono, todos os estudos incluídos utilizaram acelerômetros no pulso não dominante na hora de dormir por no mínimo sete noites consecutivas

e consideraram o tempo médio de sono entre esses dias. Os biomarcadores inflamatórios mensurados por amostras sanguíneas nos estudos foram: PCR; (17,21,22) e fator nuclear kappa beta (NFK-B); (19) e Interferon Response Factors (IRF; (19) por meio de coleta sanguínea. A interleucina-6 (IL-6) foi mensurada por amostra salivar em dois artigos (9,18).

Dois artigos utilizaram IL-6 e TNF $\alpha$  para analisar a relação entre sono e inflamação, todavia um artigo (9) não apresentou o coeficiente beta para tempo e qualidade do sono ajustado para a inflamação. Dos três artigos que avaliaram essa relação pelo PCR (17,21,22), um não descreveu qual foi o método de mensuração da exposição (17). Dois artigos do mesmo grupo de pesquisa realizaram pesquisas na mesma população em tempos diferentes (23,24) e os resultados indicam associação inconsistente entre tempo sono e a PCR. Sessenta por cento dos estudos (19,21,22) utilizaram Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) para avaliação subjetiva da qualidade do sono e de possíveis distúrbios do sono. Os resultados também são inconsistentes, sendo que apenas um apresentou associação significativa entre (**Tabela 3**) qualidade do sono e PCR.

## **DISCUSSÃO**

Realizamos uma revisão sistemática abrangente sobre estudos que abordam a associação entre tempo e qualidade de sono com biomarcadores inflamatórios em crianças e adolescentes. O tempo de sono e o baixo nível de qualidade de sono apresentou associação inconsistente com a biomarcadores inflamatórios. Para melhor conhecimento da literatura científica, esta é a primeira revisão sistemática que analisa a associação entre tempo e qualidade de sono com biomarcadores inflamatórios em populações pediátricas (3 a 19 anos). Em nossas buscas, não encontramos nenhuma pesquisa conduzida em países de baixa-média renda (20), provavelmente, os custos elevados dos acelerômetros, exames e análises bioquímicas, podem ser um fator limitante na mensuração desses indicadores nos países com essas características de renda.

Dois estudos em crianças (9,18) avaliaram a associação entre o tempo e qualidade de sono com biomarcadores inflamatórios mensurados por amostras salivares. Segundo a literatura, em adultos, os níveis aumentados de IL-6 salivar, é um método válido para essa estimativa porque estariam associados com interrupções na quantidade e na qualidade do sono(23,24), pois a citocina é um dos principais mediadores que estimulam o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal durante o estresse inflamatório gerado pela privação de sono (25).

Os resultados dos estudos apontam que o tempo de sono não tem uma associação significativa com o PCR ou associações fracas moderadas por fatores demográficas (sexo e idade). Esta descoberta

pode oferecer alguns insights da inconsistência na literatura sobre o papel da duração do sono na inflamação. A pesquisa em populações adultas levou ao entendimento de que a associação entre sono duração e inflamação é inconsistente, porque há variações de métodos de avaliação do sono, e também o tempo de seguimento em estudos de coorte (26–28), e provavelmente este também seja o caso da nossa revisão uma vez que a associação entre tempo de sono e inflamação pode ser relacionada pelo tempo de seguimento dos estudos, os quais, os adolescentes foram acompanhados por apenas um ano (21,22), e esse período não seja suficiente para observar o efeito negativo da restrição de sono no sistema inflamação nessa faixa etária.

Por outro lado, encontramos associações inconsistentes entre os scores do questionário PSQI para qualidade de sono; um método válido para essa população (29); e os níveis séricos de PCR (21,22). Essa inconsistência nos resultados indicada pela comparação dos estudos pode ser explicada porque os distúrbios na qualidade do sono tem efeito crônicos no sistema inflamatório (30) e parcialmente pela incapacidade do PCR de quantificar uma inflamação crônica (31,32). Portanto, sugerimos para estudos futuros a análise de um conjunto de marcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , além do PCR) mais sensíveis para mensurar associações entre sono e inflamação. Assim sendo, futuros estudos longitudinais com alta qualidade metodológica são necessários para identificar relações temporais entre exposições e desfechos.

#### *Limitações da revisão*

Esta revisão pode ter limitação metodológica dos estudos primários, ou seja, as limitações que os métodos de mensuração de tempo e qualidade de sono e biomarcadores inflamatórios podem apresentar e não existe um consenso em qual o biomarcador inflamatório deve ser utilizado em pesquisa com populações pediátricas. Quatro dos seis artigos elegíveis eram estudos transversais. Os estudos transversais apresentam limitações, principalmente a incapacidade de identificar relações temporais entre exposições e desfechos; essa limitação pode explicar parcialmente o baixo número de associações encontradas nos estudos (33). No entanto, pesquisas transversais são viáveis, de baixo custo, e realizadas com populações supostamente saudáveis em um ambiente. Essas são questões importantes a serem consideradas, principalmente ao estudar a saúde pediátrica, que é um sistema complexo de interações que pode ser difícil de avaliar com uma abordagem de teste linear de medicamentos, como a usada em ensaios clínicos (33). No entanto, quando os estudos transversais são inconsistentes e se houver recursos financeiros disponíveis, estudos de coorte prospectivos bem conduzidos que monitorem crianças e adolescentes durante os períodos

de acompanhamento devem ser realizados para inferir a causalidade com maior grau de certeza (34).

## **CONCLUSÃO**

Acelerômetros são métodos mais utilizados para mensuração objetiva do tempo de sono, enquanto que o questionário PSQI é o método subjetivo mais utilizado para mensurar qualidade de sono. O tempo de sono não apresenta associação significativa com os biomarcadores inflamatórios, entretanto a baixa qualidade de sono (maior escore no PSQI) apresentou associação positiva com PCR, contudo a magnitude é baixa. A associação entre tempo e qualidade do sono e com biomarcadores inflamatórios em países de baixa-média renda é desconhecida.

## **REFERENCIAS**

1. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Heal.* 2017 Feb;3(1):6–19.
2. Astill RG, Van der Heijden KB, Van Ijzendoorn MH, Van Someren EJW. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol Bull.* 2012 Nov;138(6):1109–38.
3. Kassim R, Harris M-A, Leong GM, Heussler H. Obstructive sleep apnoea in children with obesity. *J Paediatr Child Health.* 2016 Mar;52(3):284–90.
4. Kelly Y, Kelly J, Sacker A. Time for bed: associations with cognitive performance in 7-year-old children: a longitudinal population-based study. *J Epidemiol Community Health.* 2013 Nov;67(11):926–31.
5. Kopasz M, Loessl B, Hornyak M, Riemann D, Nissen C, Piosczyk H, et al. Sleep and memory in healthy children and adolescents - a critical review. *Sleep Med Rev.* 2010 Jun;14(3):167–77.
6. Hill CM, Hogan AM, Karmiloff-Smith A. To sleep, perchance to enrich learning? *Arch Dis Child.* 2007 Jul;92(7):637–43.
7. Fatima Y, Doi SAR, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2015 Feb;16(2):137–49.
8. Nielsen LS, Danielsen K V, Sørensen TIA. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study*

Obes. 2011 Feb;12(2):78–92.

9. LaVoy EC, Palmer CA, So C, Alfano CA. Bidirectional relationships between sleep and biomarkers of stress and immunity in youth. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 2020 Dec;158:331–9.
10. Quist JS, Sjödin A, Chaput J-P, Hjorth MF. Sleep and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Sleep Med Rev.* 2016 Oct;29:76–100.
11. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012 Jan;463(1):121–37.
12. Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. [Sleep and immune system]. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(2):160–70.
13. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019 Jul;99(3):1325–80.
14. Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res.* 2001;24(2):163–76.
15. Zimmerman MA, Selzman CH, Cothren C, Sorensen AC, Raeburn CD, Harken AH. Diagnostic implications of C-reactive protein. *Arch Surg.* 2003 Feb;138(2):220–4.
16. Organization WH. Core Competencies in Adolescent Health and Development for Primary Care Providers. Geneva, Switzerland; 2015.
17. Hall MH, Lee L, Matthews KA. Sleep duration during the school week is associated with C-reactive protein risk groups in healthy adolescents. *Sleep Med.* 2015 Jan;16(1):73–8.
18. El-Sheikh M, Buckhalt JA, Granger DA, Erath SA, Acebo C. The association between children’s sleep disruption and salivary interleukin-6. *J Sleep Res.* 2007 Jun;16(2):188–97.
19. Chiang JJ, Cole SW, Bower JE, Irwin MR, Taylor SE, Arevalo J, et al. Daily interpersonal stress, sleep duration, and gene regulation during late adolescence. *Psychoneuroendocrinology.* 2019 May;103:147–55.
20. Country WB. World Bank Country and Lending Groups [Internet]. [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
21. Park H, Chiang JJ, Bower JE, Irwin MR, Almeida DM, Seeman TE, et al. Sleep and Inflammation During Adolescents’ Transition to Young Adulthood. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med.* 2020 Dec;67(6):821–8.

22. Park H, Tsai KM, Dahl RE, Irwin MR, McCreath H, Seeman TE, et al. Sleep and Inflammation During Adolescence. *Psychosom Med.* 2016;78(6):677–85.
23. Reinhardt ÉL, Fernandes PACM, Markus RP, Fischer FM. Night work effects on salivary cytokines TNF, IL-1 $\beta$  and IL-6. *Chronobiol Int.* 2019 Jan;36(1):11–26.
24. Reinhardt ÉL, Fernandes PACM, Markus RP, Fischer FM. Short sleep duration increases salivary IL-6 production. *Chronobiol Int.* 2016;33(6):780–2.
25. Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine. Vol. 85, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* United States; 2000. p. 1331–3.
26. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015 Jan;66:143–72.
27. van den Berg JF, Miedema HME, Tulen JHM, Neven AK, Hofman A, Witteman JCM, et al. Long sleep duration is associated with serum cholesterol in the elderly: the Rotterdam Study. *Psychosom Med.* 2008 Nov;70(9):1005–11.
28. Taheri S, Austin D, Lin L, Nieto FJ, Young T, Mignot E. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)--no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep.* 2007 Aug;30(8):991–6.
29. de la Vega R, Tomé-Pires C, Solé E, Racine M, Castarlenas E, Jensen MP, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: Validity and factor structure in young people. *Psychol Assess.* 2015 Dec;27(4):e22-7.
30. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry.* 2016 Jul;80(1):40–52.
31. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep;50(12):1115–22.
32. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
33. Carlson MDA, Morrison RS. Study design, precision, and validity in observational studies. *J Palliat Med* [Internet]. 2009 Jan;12(1):77–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19284267>
34. Tylavsky FA, Ferrara A, Catellier DJ, Oken E, Li X, Law A, et al. Understanding childhood obesity in the US: the NIH environmental influences on child health outcomes (ECHO) program.

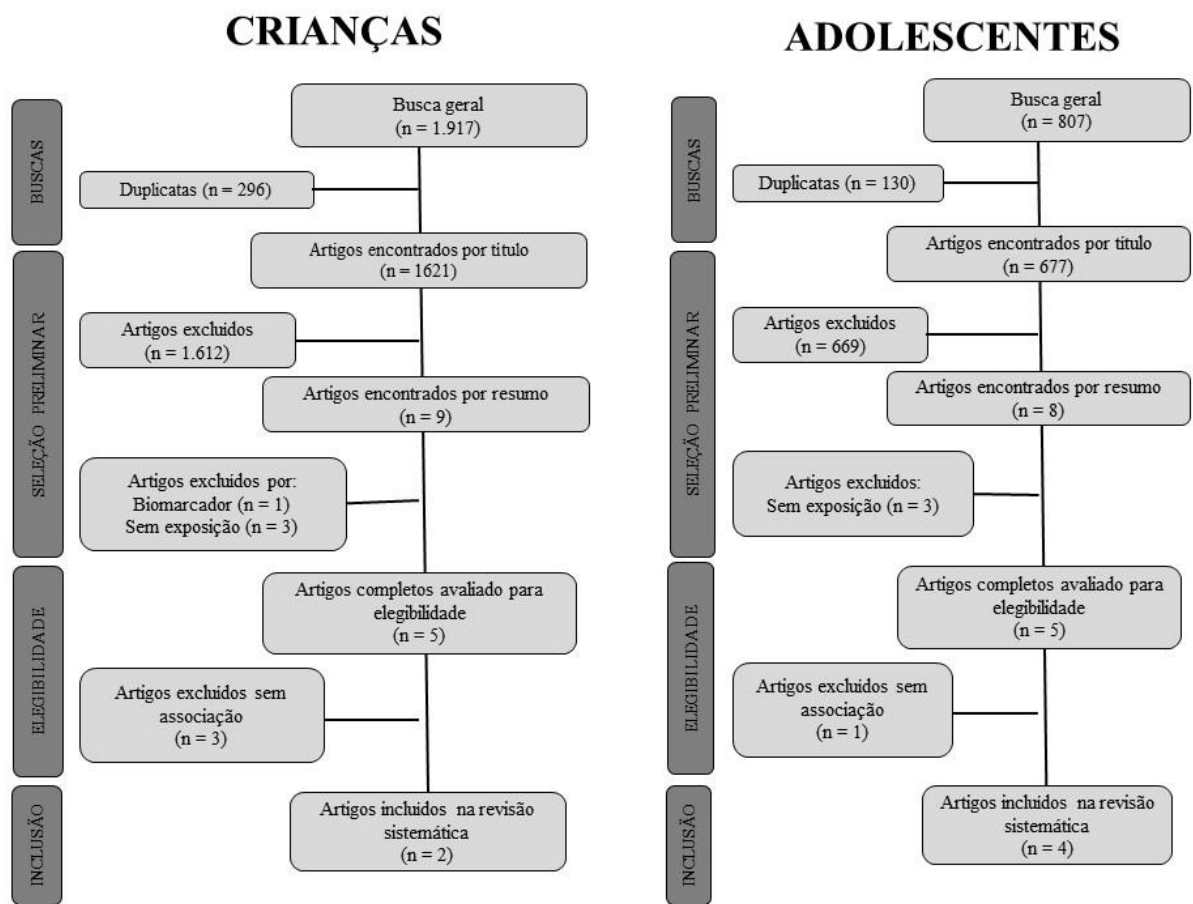


Int J Obes (Lond). 2020 Mar;44(3):617–27.

**Tabela 1.** Descrição dos estudos incluídos

<b>Crianças</b>							
Referência	Ano	País	Título do artigo	Média de idade	Tamanho da amostra		Tipo de estudo
					Total (n)	Meninas (%)	
El-Sheikh et al. (2007)	NI	Sudeste dos Estados Unidos	The association between childrens sleep disruption and salivary interleukin-6	8.74	64	NI	Estudo transversal
<b>Adolescente</b>							
Chiang et al. (2019)	NI	Los Angeles, CA	Daily interpersonal stress, sleep duration, and gene regulation during late adolescents	18.37	91	56.18	Estudo longitudinal
Park et al. (2016)	2011-2012	Los Angeles, CA	Sleep and Inflammation During Adolescence	16.39	315	57	Estudo longitudinal (acompanhamento de 1 ano)
Park et al. (2020)	2013-2014	Los Angeles, CA	Sleep and Inflammation During Adolescents' Transition to Young Adulthood	16.40	350	57	Estudo longitudinal (acompanhamento de 1 ano)
Hall et al. (2015)	2008-2011	Pittsburgh, PA	Sleep duration during the school week is associated with C-reactive protein Risk Groups in healthy adolescents	15.71	244	52.5	Estudo longitudinal (3 anos de acompanhamento)
<b>Crianças e Adolescentes</b>							
LaVoy et al. (2020)	NI	Houston, TX	Bidirectional relationships between sleep and biomarkers of stress and immunity in youth.	12.20	55	53	Estudo transversal

NI: Não Informado



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA da pesquisa bibliográfica

Tabela 2. Caracterização dos estudos que utilizaram método de avaliação do sono e biomarcadores inflamatórios como desfecho

Referência	Método de avaliação do sono	Biomarcador	Resultado	b-ajustado	Covariáveis no modelo ajustado
El-Sheikh et al. (2007)	Uso do acelerômetro Actigraph no pulso não dominante na hora de dormir por 7 noites consecutivas; escalas SSHS; A Escala Manhã / Tarde e CSHQ	Reatividade de IL-6 e IL-6 salivar	IL-6: Pré-laboratorial = 3,23 pg/mL IL-6: Pós-laboratorial = 2,98 pg/mL	0.27	Idade, sexo, etnia, IMC, sonolência, manhã/noite, pai/mãe com sonolência, distúrbio do sono, pai/mãe respiratório, sono total, eficiência do sono, min acordado, índice de atividade, linha de base de IL-6, reatividade de IL-6

Chiang et al. (2019)	Acelerômetro Actigraph no pulso não dominante na hora de dormir por 8 noites consecutivas e PSQI	NF-κB, IRF	NF-κB e duração do sono e eficiência do sono: log 0,596 ± 0,187 IRF e duração do sono e eficiência do sono: log - 1,249 ± 0,368	NFκb: 0.23 IRF: -0.69	Sexo, idade, etnia, escolaridade dos pais), índice de massa corporal (IMC), comportamento de fumar e consumo de álcool
Hall et al. (2015)	Actigraphy Actiwatch-16 use no pulso por 7 dias consecutivos	PCR	PCR: > 3 mg/L Grupo de risco.	-0.04	Sexo, raça, maior escolaridade dos pais e IMC
Park et al. (2016)	Relógio MicroMotionlogger usado no pulso não dominante na hora de dormir por 8 noites consecutivas e PSQI	PCR	PCR: 1–3 mg/l Baixo risco, PCR: > 3 mg/l PCR de alto risco: acima de 10 mg/l	-0.01	Sexo, etnia, educação dos pais, estresse percebido e percentil de IMC
Park et al. (2020)	Relógio MicroMotionlogger usado no pulso não dominante na hora de dormir por 8 noites consecutivas e PSQI	CRP	Onda 1: 0,69 mg/l Onda 2: 0,89 mg/l Onda 3: 1,36 mg/l	-0.04	Idade, sexo, circunferência da cintura, sintomas depressivos, e uso de substâncias

LaVoy et al. (2020)	Relógio de pulso Motionlogger Micro para 7 dias e escalas SSHS	sAA, cortisol, IL-6, and IL-1 $\beta$	sAA: 42.81U/mL Cortisol: 9.36 nmol/L IL-6: 24.95 pg/mL IL-1 $\beta$ : 713.70 pg/mL	NI	Idade, sexo, IMC z-score e características do estudo (horário e estação da coleta)
---------------------	---	---------------------------------------	---	----	--

---

SSHS: Pesquisa de Hábitos de Sono Escolar; CSHQ: Questionário de Hábitos de Sono Infantil, PSQI: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, RCP: Proteína C-Reativa, sAA:  $\alpha$ -amilase; IL-6: interleucina 6; IL-1 $\beta$ : interleucina 1 beta; IMC: Índice de Massa Corporal; IRF: Fatores de Resposta ao Interferon; NI: Não informado.

## **6. RESULTADOS PROJETO SAYCARE**

Para a elaboração do estudo SAYCARE, nosso grupo de pesquisa coletou dados de crianças do estado de São Paulo entre Setembro de 2019 até Março de 2020 devido as condições da pandemia do Corona Vírus que por medidas de segurança fecharam as escolas. Participaram da análise 199 crianças, sendo 76 pertencentes a escola particular e 123 de escola pública. A análise descritiva da amostra estão apresentadas na tabela 1 estratificada pelo tipo de escola e dividida por idade, sexo, educação materna, tempo de sono, circunferência da cintura, série branca do hemograma, biomarcadores inflamatórios e perfil lipídico.

A média de idade das crianças foi entre 6 e 7 anos, entretanto, os resultados mostram que as mães das crianças de escola particular possuem mais escolaridade (ensino superior = 73,21%) do que as mães das crianças de escola pública (ensino superior = 10,42%). Além disso, as horas de sono noturno das escolas variou entre uma hora, contudo, as crianças de escola pública dormem menos (34 minutos) de tarde quando comparado com as crianças de escola particular (aproximadamente 6h) (tabela 1).

**Tabela 1. Distribuição da caracterização das crianças de escola pública e particular de São Paulo e Fortaleza – SAYCARE Study**

	Escola Particular ( <i>n</i> =76)			Escola Pública ( <i>n</i> = 123)		
	<i>n</i>	Média	(95% IC)	<i>n</i>	Média	(95% IC)
<b>Idade</b>	107	7,09	6,94 – 7,24	62	6,78	6,56 – 7,0
<b>Sexo</b>						
Feminino	54	50,47	0,37 – 0,62	31	50	0,41 – 0,59
Masculino	53	49,53	0,37 – 0,62	31	50	0,40 – 0,58
<b>Educação Materna</b>						
Sem Estudo	0	0	0	1	1,04	0,0 – 0,71
Ensino Fundamental I	1	1,79	0,17 – 0,17	8	8,33	0,04 – 0,15
Ensino Fundamental II	2	3,57	0,35 – 0,24	19	19,79	0,12 – 0,29
Ensino Médio	7	12,50	0,12 – 0,44	54	56,25	0,46 – 0,65
Ensino Técnico	5	8,93	0,89 – 0,38	4	4,17	0,15 – 0,10
Ensino Superior	41	73,21	0,73 – 0,59	10	10,42	0,05 – 0,18
<b>Horas de Sono Noturno</b>	76	5,20	4,25 – 6,14	123	6,01	5,44 – 6,57
<b>Horas de Sono da Tarde</b>	76	5,85	1,76 – 9,93	123	0,34	0,25 – 0,44
<b>Tempo acordado de noite (min)</b>	76	1,62	1,30 – 1,94	123	1,92	1,71 – 2,12
<b>Circunferência de Cintura (cm)</b>	76	57,97	56,46 – 59,49	123	60,61	59,17 – 62,05
<b>Leucograma (mm<sup>3</sup>)</b>						
Leucócitos	76	7,68	6,93 – 8,15	123	7,68	7,21 – 8,15
Neutrófilos	76	3,86	3,17 – 4,54	123	4	3,57 – 4,43
Eosinófilos	76	0,27	1,94 – 0,35	123	0,32	0,27 – 0,36
Basófilos	76	0,60	0,46 – 0,11	123	0,46	0,34 – 0,86
Linfócitos	76	2.980	2.756,06 – 3.204,55	123	2.719	2.559,66 – 2.879,55
Monócitos	76	0,47	0,40 – 0,54	123	0,43	0,39 – 0,47
<b>hs-PCR (mg/dL)</b>	76	1,27	0,52 – 2,02	123	2,17	0,90 – 3,44



<b>PCR (mg/dL)</b>	76	1,59	0,64 – 2,41	123	2,42	1,11 – 3,73
<b>Índice Aterogênico<sup>1</sup></b>	76	2,92	2,69 – 3,14	123	2,91	2,78 – 3,04

<sup>1</sup> Índice Aterogênico calculado segundo a relação de colesterol total/HDL colesterol - Rendo-Urteaga et al., 2018.

Para a análise de associação, foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para identificar se as variáveis possuem distribuição normal ou não paramétrica, em seguida, estimei o coeficiente de Pearson para verificar se as variáveis tempo de sono (estimado pelo acelerômetro e questionário) e circunferência de cintura possuem associação com os níveis de inflamação indicados pelo PCR (tabela 2).

Com isso, encontrei um valor de  $\beta$  de 0,02 para o tempo de sono noturno estimado pelo acelerômetro e  $\beta$  de -0,005 para o horário que a criança foi dormir durante a semana resultado do questionário de qualidade de sono, portanto, encontramos uma associação positiva significativa para ambos métodos de tempo e qualidade do sono, porém uma associação significativa, contudo, fraca (tabela 2).

**Tabela 2.** Associação entre sono, circunferência de cintura e perfil inflamatório SAYCARE Cohort Study

<b>PCR</b>	<b>Média</b>	<b>(95% IC)</b>	<b><math>\beta</math></b>
Horas de sono noturno	5,72	5,23 – 6,22	0,02
Qual horário que a criança vai dormir nos dias de semana? (horas)	7,46	7,26 - 7,63	-0,005
Circunferência de cintura (cm)	59,61	58,53 – 60,69	0,20

\*  $p < 0,05$

Realizei uma regressão multivariada com as variáveis: *horas de sono noturno* contabilizado pelo acelerômetro; *qual horário que a criança vai dormir nos dias de semana?* estabelecido pelo questionário de qualidade de sono e a *média da circunferência de cintura* aferido pela fita métrica pelo desfecho PCR para prever comportamentos com base na associação entre as variáveis e os possíveis confundidores educação materna e renda familiar (tabela 3).

Os resultados da regressão multivariada mostraram os seguintes coeficientes ajustados para o PCR: 0,19 para horas de sono noturno, 2,38 para ‘qual horário que a criança vai dormir nos dias de semana? (horas)’, 0,17 para circunferência da cintura e para as variáveis confundidoras

obtivemos -1,01 e 0,71, respectivamente correspondendo a educação materna e renda familiar (tabela 3).

**Tabela 3.** Regressão multivariada do SAYCARE Cohort Study

<b>PCR</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>p-valor</b>	<b>(95% IC)</b>
<b>Educação Materna</b>	-1,01	0,06	-2,07 - 0,04
<b>Renda Familiar</b>	0,71	0,02	0,89 - 1,33
<b>Horas de sono noturno</b>	0,19	0,39	-0,24 - 0,63
<b>Qual horário que a criança vai dormir nos dias de semana? (horas)</b>	2,38	0,69	-9,60 - 1,44
<b>Circunferência de cintura (cm)</b>	0,17	0,03	0,17 - 0,33

Através da análise de mediação, eu descobri que o efeito total entre o tempo de sono e o perfil inflamatório mensurado pelo PCR tem uma associação significativa, contudo negativa de  $\beta$  -0,36 (caminho c). Já o efeito do tempo de sono na obesidade (caminho a) e da obesidade no perfil inflamatório (caminho b) não foi encontrado associação significativa,  $\beta$  0,13 e  $\beta$  0,17, respectivamente. Além disso, não percebi uma associação total (caminho c') significativa, entretanto, os produtos dos coeficientes (a\*b) alcançou significância estatística, todavia negativa  $\beta$  -0,06, sugerindo que há efeitos indiretos entre tempo de sono e perfil inflamatório quando a criança tem obesidade (tabela 4).

**Tabela 4.** Análise de mediação entre tempo de sono, perfil inflamatório e obesidade

<b>Efeito total do tempo de sono (X) sobre inflamação (Y) (c)</b>	<b>Efeito do tempo de sono na obesidade (a, X → M)</b>	<b>Efeito da obesidade na inflamação (b, M → Y)</b>	<b>Efeito indireto (a*b)</b>	<b>Efeito direto mediado (c')</b>	<b>Mediador (a*b/c)</b>
<b><math>\beta</math></b>	<b><math>\beta</math></b>	<b><math>\beta</math></b>	<b><math>\beta</math></b>	<b><math>\beta</math></b>	
<b>95%IC</b>	<b>95%IC</b>	<b>95% IC</b>	<b>95% IC</b>	<b>95% IC</b>	<b>%</b>
-0,36	0,13	0,17	-0,06	0,13	
-0,79 - 0,07	-0,22 - 0,48	0,40 - 0,30	-0,15 - 0,02	-0,22 - 0,48	17

## 7. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo explorar a associação entre o tempo de sono e o perfil inflamatório em crianças sul-americanas de 5 a 7 anos e resultados atuais confirmaram a associação entre tempo de sono e os níveis aumentados no perfil inflamatório (22) (23,24). As durações de sono muito curtas ou muito longas foram associadas a resultados adversos à saúde e mortalidade por todas as causas com uma relação em forma de U. Embora a relação da longa duração do sono com desfechos adversos à saúde possa ser confundida pelas más condições de saúde que ocorrem em idosos, a associação causal da privação do sono com efeitos negativos à saúde é fundamentada por evidências experimentais que fornecem plausibilidade biológica(25).

O sono afeta profundamente as vias endócrinas, metabólicas e imunológicas, cujas disfunções desempenham papel determinante no desenvolvimento e progressão de doenças crônicas. Especificamente, em muitas doenças crônicas, uma resposta imune desregulada/exacerbada muda de reparo/regulação para respostas inflamatórias não resolvidas(25).

O sono regular é crucial para manter a integridade da função imunológica e favorecer uma defesa imunológica homeostática a insultos microbianos ou inflamatórios. A privação do sono pode resultar em respostas imunes desreguladas com aumento da sinalização pró-inflamatória, contribuindo assim para aumentar o risco de aparecimento e/ou agravamento de infecções, bem como de doenças crônicas relacionadas à inflamação(25).

Em meus resultados entre a associação do tempo de sono aferido pelo acelerômetro e o perfil inflamatório medido pelo PCR, é mediado pela circunferência de cintura. A circunferência de cintura alterada, principalmente em crianças, está relacionada a fatores de risco associados a eventos cardiovasculares adversos (26,27) aumentando três vezes a taxa de mortalidade quando comparado com indivíduos com peso normal(28). O diagnóstico de obesidade abdominal aferida pela circunferência de cintura está associado a um perfil de risco mais aterogênico porque aumenta os fatores de risco cardiometabólicos (perfil lipídico, hipertensão sistólica e glicemia de jejum anormal) tanto em crianças quanto em adolescentes. Além disso, aproximadamente 16 a 18% das crianças e adolescentes têm obesidade abdominal (29,30).

Entretanto, é importante ressaltar que as variáveis de confusão “educação materna” e “renda familiar” variaram mais de 10% sobre o desfecho, indicando dessa forma uma associação significativa entre a associação do tempo de sono e qualidade de sono sobre o perfil inflamatório (tabela 3), resultado similar foi encontrado em pais de crianças chinesas que tinham nível

educacional e renda elevadas tinham filhos mais saudáveis (31,32). Além disso, o baixo nível socioeconômico tem sido associado a pior qualidade do sono em adolescentes (33).

## **8. LIMITAÇÕES**

Esse estudo possui algumas limitações, primeiramente em relação a amostra devido interrupção da coleta de dados em todos os centros de pesquisa por conta da pandemia do Corona Vírus e a falta de sincronicidade de coleta de dados dos outros países da América do Sul.

Além disso, apesar de realizarmos o congelamento da série branca das amostras de sangue coletadas, o nosso grupo não teve financiamento suficiente para estudar outros marcadores inflamatórios, como: adiponectina, IL-6, TNF $\alpha$ , por exemplo, por isso, eu fiquei restrita apenas a análise da Proteína C-Reativa para analisar o perfil inflamatório.

## **9. CONCLUSÃO**

Existe uma associação negativa significativa entre o tempo de sono e o perfil inflamatório, sendo essa associação mediada pela circunferência da cintura em crianças.

## **10. ANÁLISE CRÍTICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO SAYCARE**

De acordo com as conclusões do artigo de revisão e dos resultados do estudo SAYCARE, ficou evidente que a qualidade do sono das crianças está aquém das recomendações da National Sleep Foundation e, podemos ver esses impactos no desfecho do biomarcador inflamatório PCR, principalmente em países de baixa e média renda.

Com esses achados, fica evidente que esse padrão metabólico relacionado a quantidade e qualidade do sono pode influenciar na diminuição da sensibilidade à insulina e resistência à insulina levando à obesidade, e a circunferência de cintura medeia 17% nessa associação.

## REFERÊNCIAS

1. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Heal.* 2017 Feb;3(1):6–19.
2. Astill RG, Van der Heijden KB, Van Ijzendoorn MH, Van Someren EJW. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol Bull.* 2012 Nov;138(6):1109–38.
3. Kopasz M, Loessl B, Hornyak M, Riemann D, Nissen C, Piosczyk H, et al. Sleep and memory in healthy children and adolescents - a critical review. *Sleep Med Rev.* 2010 Jun;14(3):167–77.
4. Kelly Y, Kelly J, Sacker A. Time for bed: associations with cognitive performance in 7-year-old children: a longitudinal population-based study. *J Epidemiol Community Health.* 2013 Nov;67(11):926–31.
5. Kamphuis J, Meerlo P, Koolhaas JM, Lancel M. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Med.* 2012 Apr;13(4):327–34.
6. Beebe DW. Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2011/04/01. 2011 Jun;58(3):649–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21600347>
7. Hill CM, Hogan AM, Karmiloff-Smith A. To sleep, perchance to enrich learning? *Arch Dis Child.* 2007 Jul;92(7):637–43.
8. Fatima Y, Doi SAR, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2015 Feb;16(2):137–49.
9. Nielsen LS, Danielsen K V, Sørensen TIA. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2011 Feb;12(2):78–92.
10. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Feb;16(2):265–74.
11. Garaulet M, Ortega FB, Ruiz JR, Rey-López JP, Béghin L, Manios Y, et al. Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study. *Int J Obes (Lond).* 2011 Oct;35(10):1308–17.
12. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017 Jan;127(1):1–4.

13. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb;160(5):816–27.
14. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov;310(20):2191–4.
15. de Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull*. 2004 Mar;25(1 Suppl):S27-36.
16. Nascimento-Ferreira M V, Collese TS, de Moraes ACF, Rendo-Urteaga T, Moreno LA, Carvalho HB. Validity and reliability of sleep time questionnaires in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016 Dec;30:85–96.
17. De Moraes ACF, Forkert ECO, Vilanova-Campelo RC, González-Zapata LI, Azzaretti L, Iguacel I, et al. Measuring Socioeconomic Status and Environmental Factors in the SAYCARE Study in South America: Reliability of the Methods. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Mar;26 Suppl 1:S14–22.
18. Carvalho HB, Moreno LA, Silva AM, Berg G, Estrada-Restrepo A, González-Zapata LI, et al. Design and Objectives of the South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Mar;26 Suppl 1:S5–13.
19. Nascimento-Ferreira MV, De Moraes ACF, Toazza-Oliveira PV, Forjaz CLM, Aristizabal JC, Santaliesra-Pasías AM, et al. Reliability and Validity of a Questionnaire for Physical Activity Assessment in South American Children and Adolescents: The SAYCARE Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Mar;26 Suppl 1:S23–30.
20. Organization WH. Core Competencies in Adolescent Health and Development for Primary Care Providers. Geneva, Switzerland; 2015.
21. Fernández-Alvira JM, te Velde SJ, De Bourdeaudhuij I, Bere E, Manios Y, Kovacs E, et al. Parental education associations with children’s body composition: mediation effects of energy balance-related behaviors within the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2013;10(1):80. Available from: <https://doi.org/10.1186/1479-5868-10-80>
22. Seo SH, Shim YS. Association of Sleep Duration with Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):9463. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45951-0>
23. Hall MH, Lee L, Matthews KA. Sleep duration during the school week is associated with C-reactive protein risk groups in healthy adolescents. *Sleep Med*. 2015 Jan;16(1):73–8.

24. Chiang JJ, Cole SW, Bower JE, Irwin MR, Taylor SE, Arevalo J, et al. Daily interpersonal stress, sleep duration, and gene regulation during late adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 May;103:147–55.
25. Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol* [Internet]. 2021 Nov 18;4(1):1304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34795404>
26. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2004 Jan;28(1):159–66.
27. Van Putte-Katier N, Rooman RP, Haas L, Verhulst SL, Desager KN, Ramet J, et al. Early cardiac abnormalities in obese children: importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors. *Pediatr Res*. 2008 Aug;64(2):205–9.
28. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968–77.
29. Xu S, Xue Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp Ther Med*. 2016 Jan;11(1):15–20.
30. Forkert ECO, Rendo-Urteaga T, Nascimento-Ferreira MV, de Moraes ACF, Moreno LA, de Carvalho HB. Abdominal obesity and cardiometabolic risk in children and adolescents, are we aware of their relevance? *Nutrire* [Internet]. 2016;41(1):15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41110-016-0017-7>
31. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997 Feb;26(1):224–7.
32. Ji M, Tang A, Zhang Y, Zou J, Zhou G, Deng J, et al. The Relationship between Obesity, Sleep and Physical Activity in Chinese Preschool Children. Vol. 15, *International Journal of Environmental Research and Public Health* . 2018.
33. Philbrook LE, Saini EK, Fuller-Rowell TE, Buckhalt JA, El-Sheikh M. Socioeconomic status and sleep in adolescence: The role of family chaos. *J Fam Psychol* [Internet]. 2020/02/03. 2020 Aug;34(5):577–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011158>

## APÊNDICE I – COMITÊ DE ÉTICA

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Novas fronteiras em pediatria nutricional: a dupla carga de má-nutrição e o impacto de fatores ambientais e fatores pré/pós-natais em crianças brasileiras - SAYCARE Cohort Study

**Pesquisador:** HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO

**Área Temática:** Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

**Versão:** 1

**CAAE:** 08425419.0.1001.0065

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.241.860

#### Apresentação do Projeto:

O presente estudo é um sub-projeto do já aprovado nesta CEP no dia 24/01/2019 sob o CAAE: 04900918.4.1001.0065. O projeto mãe é de um estudo observacional, uma coorte multicêntrica (24 meses de seguimento) com crianças de 5 a 7 anos, sendo este agora somente um estudo com os participantes do Brasil, nas cidades de São Paulo e Teresina.

#### Objetivo da Pesquisa:

(i) Caracterizar as prevalências de deficiência de ferro, sobrepeso/obesidade, coexistência de sobrepeso/obesidade e deficiência de ferro, e componentes da “Saúde Cardiovascular Ideal”, bem como as associações entre essas variáveis em crianças brasileiras. (ii) Descrever a prevalência e incidência de “Saúde Cardiovascular Ideal” em crianças brasileiras; (iii) examinar o papel do estilo de vida, fatores socioeconômicos e ambientais nas associações entre sobrepeso/obesidade, deficiência de ferro e “Saúde Cardiovascular Ideal”

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem delimitada, com metodologia já aprovada por esta CEP.

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br



Continuação do Parecer: 3.241.860

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequado

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1291973.pdf	22/02/2019 12:22:09		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_SAYCARE_Brasil_ASS.pdf	13/02/2019 10:22:36	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
Outros	Parecer_MedPrev.pdf	13/02/2019 10:22:02	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
Brochura Pesquisa	infraestrutura_institucional_FMUSP_ASS.pdf	13/02/2019 10:20:58	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
Outros	Special_Issue_SAYCARE_Obesity.pdf	31/01/2019 21:14:07	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
Parecer Anterior	CEP_APROVACAO.pdf	31/01/2019 21:12:53	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
Outros	1_Cartas_Compromissos.pdf	31/01/2019 21:10:52	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_CONSUBSTANCIADO.pdf	31/01/2019 21:09:35	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
Brochura Pesquisa	4cformcadastroprojetoCEPAss2.pdf	31/01/2019 21:08:46	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SAYCAREBrasil.docx	31/01/2019 21:08:29	HERACLITO BARBOSA DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	termo_consentimento_menores12anos_Brasil.doc	31/01/2019 20:49:56	HERACLITO BARBOSA DE	Aceito

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.241.860

Justificativa de Ausência	termo_consentimento_menores12anos_Brasil.doc	31/01/2019 20:49:56	CARVALHO	Aceito
---------------------------	--	------------------------	----------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

SAO PAULO, 03 de Abril de 2019

---

**Assinado por:**

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

Página 03 de 03

## APENDICÊ II – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO DE REVISÃO

### Sleep and Biological Rhythms

#### Are sleep time and quality associated with inflammation in children and adolescents? A systematic review --Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	SABR-D-22-00101	
<b>Full Title:</b>	Are sleep time and quality associated with inflammation in children and adolescents? A systematic review	
<b>Article Type:</b>	Review Article	
<b>Funding Information:</b>	CNPQ (130961/2020-5)	Miss Vanessa Medeiros-Oliveira
	FAPESP (2017/20317-0)	Mr Augusto Cesar Ferreira de Moraes
	FAPESP (2019/02617-1)	Mr Augusto Cesar Ferreira de Moraes
<b>Abstract:</b>	<p>Sleep restriction in children can trigger the development of problems such as impaired cognition, behavioral problems, cardiovascular problems, and obesity. In addition, the inflammatory profile of children can also be influenced by sleep restriction. The aimed to review and analyze the association between time and sleep quality with inflammatory biomarkers in children and adolescents. Three electronic databases (MEDLINE, Web of Science and Scopus) were searched from August 30, 2021. The search strategy used the following sets of descriptors: children and adolescent; sleep and inflammatory profile. We obtained 2.724 results of articles with potentially relevant titles. Sixteen percent of the articles were excluded because they were duplicates, 84.3% were excluded after reading the title, and 0.9% were studied from systematic reviews or textbooks (0.9%). Six articles meeting the inclusion criteria were included. The findings from this systematic review suggest the sleep time does not present a significant association with inflammatory biomarkers; however, poor sleep quality showed a positive association with C-reactive protein with a lower magnitude. The association between sleep time and quality and inflammatory biomarkers in lower-middle-income countries is unknown. This review protocol is registered in the PROSPERO database (CRD42020188969).</p>	
<b>Corresponding Author:</b>	Vanessa Medeiros-Oliveira, Master Degree Student University of Sao Paulo Faculty of Public Health: Universidade de Sao Paulo Faculdade de Saude Publica São Paulo, SP BRAZIL	
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>		
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	University of Sao Paulo Faculty of Public Health: Universidade de Sao Paulo Faculdade de Saude Publica	
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>		
<b>First Author:</b>	Vanessa Medeiros-Oliveira, Master Degree Student	
<b>First Author Secondary Information:</b>		
<b>Order of Authors:</b>	Vanessa Medeiros-Oliveira, Master Degree Student	
	Raytta Silva Viana	
	Ariclecio de Oliveira	
	Marcus Vinicius Nascimento Ferreira	
	Augusto Cesar Ferreira de Moraes	
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>		
<b>Author Comments:</b>		

**APÊNDICE III - RESUMO SUBMETIDO PARA O SÃO PAULO SCHOOL OF  
ADVANCED SCIENCE ON ECOLOGY OF HUMAN SLEEP AND BIOLOGICAL  
RHYTHMS**

**Time and Sleep Quality of South American Children: SAYCARE Cohort  
Study**

Medeiros-Oliveira VC<sup>1</sup>, Nascimento-Ferreira MV<sup>2</sup>, Oliveira AC<sup>3</sup>, Freitas AP<sup>3</sup>, .  
Augusto César Ferreira De Moraes<sup>1,2</sup>

1- Department of Epidemiology School of Public Health, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; 2- YCARE (Youth/Child cArdiovascular Risk and Environmental) Research Group, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; 3- Superior Institute of Biomedical Sciences, State University of Ceará

**Abstract**

**Introduction:** Children's sleep restriction is associated with impaired cognition, behavioral issues, cardiovascular risk factors, and obesity, according to the National Sleep Foundation. However, these associations depend on how the sleep time is the measure, and only a few of questionnaire has been standardized and compared with objective measurements.

**Objective:** To describe and compare the time and sleep quality in Brazilian children measured by two methods.

**Methods:** We will use baseline data from a 24-month cohort follow-up. This project will be developed only in São Paulo and Fortaleza (Brazil). The sample will be recruited by a sophisticated sample selection in public and private schools in each city, for which the baseline sample size will consist of at least 163 children per city, aged between 5 to 7 years. Sleep time and routine will measure by the questionnaire and ActiGraph accelerometer. Wake-up time, bedtime, siesta time, night sleep time, sleep period (through the equation: bedtime - wake-up), and total sleep time (through the equation: sleep time + siesta night time) will measure. For data analysis, we will use: i) descriptive analyses (mean, median, proportions, 95% confidence intervals, and interquartile range);ii) Student's t-test for paired samples will be applied to compare the outcomes.

**Expected Results:** We expect the time and sleep period reported by the questionnaires to be higher than those measured by the accelerometers, however, without statistical significance.

**Expected Conclusion:** To assess whether the association between sleep time questionnaire and accelerometry and sleep quality among children with health condition is similar or different is needed to confirm what will be found in this study.

**Keywords:** children, measurement methods, sleep time, sleep quality, SAYCARE Study.