



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

UISEU

*IMPACTO DOS DISTÚRBIOS DO SONO RELACIONADOS COM O
RITMO CIRCADIANO NA RELAÇÃO DO CICLO CORTISOL/
MELATONINA E NO PROCESSO METABÓLICO CELULAR:
REVISÃO SISTEMÁTICA*

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

KARINE SOMMER CRUZ

Viseu, 2024



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

*IMPACTO DOS DISTÚRBIOS DO SONO RELACIONADOS COM O
RITMO CIRCADIANO NA RELAÇÃO DO CICLO CORTISOL/
MELATONINA E NO PROCESSO METABÓLICO CELULAR:
REVISÃO SISTEMÁTICA*

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Karine Sommer Cruz

Orientadora: Professora Doutora Susana Falardo

Co-Orientadora: Professora Doutora Amélia Feliciano

Viseu, 2024

*"Seja qual seja o seu problema, mantenha a fé em Deus
e em si mesmo, sem desistir de trabalhar."*

André Luiz

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família, ao meu marido Mauricio e aos meus filhos Henrique e Guilherme, sem o apoio deles esta caminhada não teria sentido, à minha mãe Eloisa e aos meus irmãos Mauricio, Douglas e Cristiane, amo-vos muito!

Não poderia deixar de agradecer às professoras Doutoras Ana Moura e Rita Pereira, que foram essenciais neste processo, sempre presentes e acolhedoras. Sou muito grata a vós.

Agradeço à minha orientadora (amiga), Professora Doutora Susana Falardo, pela orientação precisa, paciência e estímulo contínuo ao longo deste percurso; a sua expertise e dedicação foram fundamentais para a concretização deste trabalho. À minha coorientadora, Professora Doutora Amélia Feliciano, agradeço pelas valiosas contribuições, sugestões e revisões críticas que enriqueceram significativamente esta dissertação.

Agradeço à Universidade Católica Portuguesa por proporcionar o ambiente académico propício e os recursos necessários para a realização deste projeto. Aos meus colegas e amigos, César, Fátima, Kelly, Larissa, Marcos e Mauricio, que compartilharam comigo momentos de aprendizado e desafios, sou grata pelo companheirismo e suporte emocional.

Agradeço também a amizade e sororidade das minhas colegas, Letizia, Donatela, Micaela e Ludovica, e não posso deixar de agradecer também ao Danilo e ao Ricardo por momentos únicos e felizes.

Em especial, agradeço ao meu colega de curso Alessio, que tornou esta caminhada mais leve, cheia de alegria e aprendizado; tens um lugar especial no meu coração, muito obrigada, binómio.

Por fim, dedico este trabalho a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste projeto. A todos, o meu mais sincero e profundo agradecimento.

Karine Sommer Cruz

Resumo

Esta revisão sistemática incidiu sobre o impacto dos distúrbios do sono relacionados com o ritmo circadiano sobre os biomarcadores de cortisol e melatonina e ainda no metabolismo celular, especificamente em relação ao nível dos telômeros. O objetivo principal foi avaliar o impacto desses distúrbios nos biomarcadores fisiológicos de cortisol e melatonina e na atividade celular, em particular nos telômeros. Os critérios de elegibilidade foram selecionados com base nos fatores estruturantes da abordagem PICOS (P= População; I= Intervenção; C= Comparação; O= Desfecho; S= Desenho do estudo). A população (P) incluiu participantes com distúrbios do sono do ritmo circadiano. A intervenção (I) focou nos biomarcadores de cortisol, melatonina e telômeros. O grupo de comparação (C) incluiu indivíduos com padrões de sono regulares e alinhados com o ritmo circadiano natural. Os desfechos (O) incluíram a avaliação do comprimento dos telômeros, qualidade do sono, e níveis de cortisol e melatonina no sangue. Os desenhos dos estudos (S) incluíram ensaios de controle randomizados, estudos de coorte, caso-controle, transversais e de prevalência e incidência. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram Scielo, PubMed e Cochrane Data Base of Systematic Reviews, com pesquisa adicional tipo "bola de neve" para identificar estudos adicionais. As evidências dos estudos selecionados indicam uma associação entre as desregulações circadianas e variações nestes biomarcadores, com possíveis implicações no comprimento dos telômeros, sugerindo um papel nos processos de envelhecimento celular precoce e nos desequilíbrios metabólicos e hormonais. O envelhecimento celular e os desequilíbrios hormonais afetam a saúde oral, influenciando processos como a cicatrização de feridas, a resposta imune e o desenvolvimento de doença periodontal e cárie dentária. A regulação adequada do ritmo circadiano pode desempenhar um papel crucial na otimização dos cuidados dentários e no manejo de condições orais crônicas. No entanto, deve-se ter cautela na interpretação destes resultados devido às limitações metodológicas dos estudos incluídos e ao processo de revisão em si. A variabilidade nos desenhos dos estudos, bem como a heterogeneidade das

amostras e métodos de medição, ressalta a necessidade de futuras e mais rigorosas investigações para esclarecer estas associações. Estes resultados reforçam a importância de sincronizar os ritmos biológicos internos com os ciclos naturais ambientais a fim de manter a saúde geral, na qual se inclui a saúde oral.

Palavras-Chave: Distúrbios do Sono, Ritmo Circadiano, Biomarcadores, Cortisol, Melatonina, Telómeros, Envelhecimento Celular, Saúde Oral, Cicatrização de Feridas, Doença Periodontal, Cárie Dentária.

Abstract

This systematic review focused on the impact of sleep disorders related to the circadian rhythm on cortisol and melatonin biomarkers and cellular metabolism, specifically regarding telomere length. The main objective was to evaluate the impact of these disorders on physiological biomarkers of cortisol and melatonin and on cellular activity, particularly concerning telomeres. Eligibility criteria were selected based on the structural factors of the PICOS approach (P= Population; I= Intervention; C= Comparison; O= Outcome; S= Study design). The population (P) included participants with circadian rhythm sleep disorders. The intervention (I) focused on cortisol, melatonin, and telomere biomarkers. The comparison group (C) included individuals with regular sleep patterns aligned with the natural circadian rhythm. The outcomes (O) included the evaluation of telomere length, sleep quality, and levels of cortisol and melatonin in the blood. The study designs (S) included randomized controlled trials, cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies, and prevalence and incidence studies. The databases used for the research were Scielo, PubMed, and Cochrane Data Base of Systematic Reviews, with additional "snowball" searches to identify further studies. The evidence from the selected studies indicates an association between circadian dysregulation and variations in these biomarkers, with potential implications for telomere length, suggesting a role in early cellular aging processes and metabolic and hormonal imbalances. Cellular aging and hormonal imbalances affect oral health, influencing processes such as wound healing, immune response, and the development of periodontal disease and dental caries. Proper regulation of the circadian rhythm can play a crucial role in optimizing dental care and managing chronic oral conditions. However, caution is needed in interpreting these results due to the methodological limitations of the included studies and the review process itself. The variability in study designs, as well as the heterogeneity of samples and measurement methods, highlights the need for future and more rigorous investigations to clarify these associations. These

results reinforce the importance of synchronizing internal biological rhythms with natural environmental cycles to maintain overall health, including oral health.

Keywords: Sleep Disorders, Circadian Rhythm, Biomarkers, Cortisol, Melatonin, Telomeres, Cellular Aging, Oral Health, Wound Healing, Periodontal Disease, Dental Caries.

Sumário

Epígrafe	iv
Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	viii
Sumário	x
Lista de abreviaturas	xii
1. Introdução	1
1.1. Pertinência	1
1.2. Objetivos	7
2. Materiais e Métodos	7
2.1. Critérios de elegibilidade	7
2.2. Fontes de informação.....	8
2.3. Estratégia de pesquisa	8
2.3. Processo de seleção	10
2.4. Processo de recolha de dados	10
2.5. Dados dos itens.....	10
2.6. Medidas de efeito	11
2.7. Métodos e Síntese	12
2.8. Risco de viés entre os estudos.....	13
3. Resultados	13
3.1. Seleção dos estudos	13
3.1.1 Estudos de texto completo avaliados para elegibilidade	14
3.2. Características dos estudos	21
3.2.1 Tabela com as características dos estudos.....	26
3.2.2. Participantes	28
3.2.3. Qualidade do sono	28
3.2.4. Ritmo circadiano	29
3.2.5. Comprimento dos telómeros	29
3.2.6. Medição do cortisol e melatonina.....	30
3.2.7. Projetos de estudo	30
3.3. Avaliação do risco de viés dos estudos eleitos	31
3.4. Resultados individuais dos estudos.....	31
3.4.1. Tabela com o resumo dos resultados relatados nos estudos	33

4. Discussão	36
4.1. Interpretação geral dos resultados	36
4.2. Limitações das evidências.....	39
4.3. Limitações do processo de revisão.....	40
4.4. Implicações para prática, medidas de saúde pública e investigações futuras...	41
5. Conclusão	41
6. Outras informações	42
6.1. Registo e protocolo	42
6.2. Apoio e revisão.....	43
6.3. Conflito de interesses	43
7. Referências bibliográficas	44
Anexos	64
Anexo I – Tabela de risco de viés.....	64
Anexo II – Relação de membros do Júri	65

Lista de abreviaturas

AAMS: *American Academy of Sleep Medicine* (Academia Americana de Medicina do Sono)

ACTH: *Adrenocorticotropic Hormone* (Hormona Adrenocorticotrófico)

ADN: Ácido DesoxirriboNucleico

ARNTL: *Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like* (Semelhante ao Translocador Nuclear do Receptor de Hidrocarboneto Aromático)

CAR: *Cortisol Awakening Response* (Resposta do cortisol ao despertar)

CLIA: *Chemiluminescence Immunoassay* (Quimioluminescência)

CPC: *Cardiopulmonary Coupling* (Acoplamento Cardiopulmonar)

CRY1: *Cryptochrome Circadian Regulator 1* (Regulador Circadiano Criptocromo 1)

DLMO: *Dim Light Melatonin Onset* (Início da Melatonina em Luz Baixa)

DSWPD: *Delayed Sleep-Wake Phase Disorder* (Distúrbio de atraso de fase do sono-vigília)

ECG: *Electrocardiogram* (Eletrocardiograma)

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Ensaio Imunoenzimático)

ESS: *Epworth Sleepiness Scale* (Escala de Sonolência de Epworth)

HR: *Hazard Ratio* (Razão de Riscos)

HPA: *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis* (Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal)

ICMA: *Immunochemiluminescent Assay* (Ensaio Imunoquimiométrico)

ICSD-2: *International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition* (Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, 2ª Edição)

ISI: *Insomnia Severity Index* (Índice de Gravidade da Insônia)

MCTQ: *Munich Chronotype Questionnaire* (Questionário de Cronotipo de Munique)

MEQ: *Morningness-Eveningness Questionnaire* (Questionário Matutividade-Vespertinidade)

PER1: *Period Circadian Regulator 1* (Regulador Circadiano de Período 1)

PER3: *Period Circadian Regulator 3* (Regulador Circadiano de Período 3)

PICOS: *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design* (População, Intervenção, Comparação, Desfecho, Desenho do estudo)

PR: *Prevalence Ratio* (Razão de Prevalência)

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis* (Itens Preferidos para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises)

PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh)

qPCR: *Quantitative Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa)

RD: *Risk Difference* (Diferença de Risco)

RIA: *Radioimmunoassay* (Radioimunoensaio)

SCID-IV: *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV)

SDQ: *Sleep Disorders Questionnaire* (Questionário de Distúrbios do Sono)

WHIIRS: *Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale* (Escala de Avaliação de Insônia da Iniciativa de Saúde da Mulher)

1. Introdução

1.1. Pertinência

O sono é um estado fisiológico e comportamental reversível caracterizado pela diminuição da actividade motora, fecho dos olhos, aumento do limiar de resposta ao meio e alternância de fases ao longo da noite (Carskadon et al., 2011). Este estado também é marcado por uma redução na actividade fisiológica, cardiovascular, respiratória e metabólica, como também uma resposta diminuída aos estímulos externos (Klarsfeld et al., 2017).

Ele influi na capacidade de aprendizagem, memorização e tomada de decisões lógicas. Reajusta os circuitos emocionais do cérebro, capacitando-nos a enfrentar desafios sociais e psicológicos com serenidade. Praticamente toda função biológica é favorecida por uma noite de sono reparador, pois fortalece o sistema imunológico, previne infeções e acelera o processo de cicatrização (Walker, 2019).

O sono é regulado pelo ritmo circadiano (processo-C) – dia e noite – e pela pressão do sono (processo-S) – adenosina. Estes sistemas são distintos e independentes um do outro, muito embora estejam normalmente alinhados (Mohd et al., 2021).

O ritmo circadiano (cerca de um dia) é regido pela alternância de luz e escuridão e desempenha um papel fundamental no ritmo sono-vigília do corpo humano. Durante a noite, há um aumento na produção de melatonina, facilitando o sono, enquanto a luz do dia reduz a sua produção, promovendo o estado de alerta (Foster et al., 2013). Este ciclo também influencia a regulação hormonal, como a libertação de cortisol, que atinge o seu pico pela manhã, contribuindo para o despertar e fornecendo energia, e diminui à noite para ajudar o corpo a relaxar (Mohd et al., 2021).

Os ritmos circadianos internos, que duram aproximadamente 24 horas, são encontrados em vários os lugares na natureza. Eles estão presentes em plantas, animais, fungos, algas e bactérias, permitindo que a vida na Terra se prepare

para as mudanças diárias de luz e escuridão, temperatura, disponibilidade de alimentos e predação. A conexão entre os organismos e o ciclo solar diário não é surpresa, afinal, desde o início da vida, há cerca de 3 mil milhões de anos, ocorreram aproximadamente um bilião de amanheceres e crepúsculos (Foster et al., 2013).

Nos mamíferos o ritmo circadiano pode ser comparado a uma orquestra. Existe um relógio “central”, localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, que conduz os relógios “periféricos” das células (*clock genes*, genes-relógio). Este relógio central retransmite o sinal de ajuste da hora solar, captado pela retina, para os relógios periféricos, garantindo assim a sincronização do organismo com o ciclo dia-noite (Klarsfeld et al., 2017). Em outras palavras, a luz ambiente que é captada pela retina é encaminhada para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo. A partir daí, este núcleo coordena os relógios biológicos periféricos com o ciclo claro/escuro do ambiente através de vias neurais e hormonais. Esta coordenação temporal, que abrange desde o nível molecular até ao sistémico, possibilita a sincronização dos processos fisiológicos e comportamentais, permitindo ao organismo prever e adaptar-se de maneira eficiente às variações cíclicas do ambiente (Lima et al., 2014).

Já se sabe que o ritmo circadiano é responsável por regular as flutuações diárias da nossa fisiologia e comportamento, tais como temperatura corporal, pressão sanguínea, níveis de cortisol, melatonina, hormona do crescimento, humor, funções cognitivas e processos psicomotores (Foster et al., 2013).

O estudo de Guyon et al. (2014) mostra que a restrição de sono causa um aumento significativo nos níveis de cortisol à noite, devido à hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Além disso, o estudo de Burgess et al. (2017) investigou a desregulação circadiana em indivíduos com transtorno do atraso de fase do sono e seus resultados mostraram que a desorganização dos ritmos circadianos internos pode afetar significativamente a secreção de melatonina, suprimindo sua produção à noite e afetando a qualidade do sono. Este aumento de cortisol e redução de melatonina podem contribuir para problemas de saúde, como obesidade e doenças cardiovasculares.

No estudo de Hoyle et al. 2017, sobre a influência do ritmo circadiano na cicatrização de feridas, foi feita uma análise detalhada do proteoma a fim de

identificar proteínas expressas de forma rítmica nos fibroblastos, que são células essenciais na cicatrização, pois segregam matriz extracelular crucial para este processo. Verificou-se que os fibroblastos respondem a sinais químicos para proliferar e migrar para a área lesionada, confirmando assim a existência de uma coordenação temporal dos reguladores de actina, sugerindo que o relógio celular nos fibroblastos modula processos como migração e adesão celular. O mesmo estudo clínico, realizado *in vivo* e *ex vivo* mostrou que feridas induzidas durante a fase ativa de camundongos (noite), apresentavam maior actividade de fibroblastos e queratinócitos (Hoyle et al., 2017). No mesmo sentido, pesquisas revelaram que os fibroblastos gengivais humanos e do ligamento periodontal expressam os genes do relógio circadiano (Sato et al., 2012; Janjić et al., 2017).

Estes resultados sustentam a ideia de que a regulação circadiana do citoesqueleto desempenha um papel fundamental na eficácia da cicatrização de feridas em diversos níveis, desde o celular até ao organismo como um todo.

Ainda, estudos revelam que a interrupção circadiana e distúrbios do sono podem levar a um aumento na prevalência de cáries dentárias, eis que afectam diretamente a produção de saliva, um fator crucial na saúde oral (Kurtović et al., 2023).

Além de que, recentemente demonstrado num estudo, homens e mulheres apresentam picos de actividade de enzimas antioxidantes em horários distintos, indicando uma associação entre o ritmo circadiano e a capacidade do organismo de combater o *stress* oxidativo (Budkowska et al., 2022). Este *stress* oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do organismo de neutralizá-los com antioxidantes, pode acelerar o encurtamento dos telómeros (Eppel et al., 2004).

Essas descobertas ressaltam a influência dos ritmos circadianos na regulação de processos biológicos essenciais, como a resposta a lesões e o desenvolvimento celular, fornecendo *insights* valiosos sobre a importância da expressão génica temporal nesses contextos específicos.

A desregulação deste relógio biológico, que ocorre quando o relógio interno de um indivíduo se desalinha com o ciclo ambiental de dia e noite, pode induzir ou contribuir para patologias, como diabetes, obesidade, síndromes

neurodegenerativas e, provavelmente, certos tipos de neoplasias (Klarsfield et al., 2017).

A Academia Americana de Medicina do Sono identifica várias patologias associadas a desregulação do ritmo circadiano: **a) distúrbio do sono de atraso de fase**, que comum em adolescentes, caracteriza-se por um estado de alerta noturno, onde os indivíduos muitas vezes não conseguem adormecer na hora habitual, mas sim de madrugada, resultando num sono prolongado durante o dia seguinte; **b) distúrbio do sono de avanço de fase**, que é comum em idosos, onde existe uma tendência a adormecer mais cedo do que o habitual, entre as 18h e as 21h, e a acordar nas primeiras horas da manhã, por volta das 2h da manhã; **c) Jet Lag**, que consiste num distúrbio temporário que ocorre quando os ritmos circadianos são perturbados por viagens aéreas através de dois ou mais fusos horários, dificultando o funcionamento eficaz dos indivíduos quando se encontram num novo fuso horário; **d) distúrbio do sono decorrente do trabalho por turnos**, que afecta trabalhadores noturnos ou que alteram de turno semanalmente, cujos horários de trabalho entram em conflito com o ritmo circadiano natural do corpo, fazendo com que eles frequentemente se sintam sonolentos e cansados (AAMS, 2014).

Cada um destes distúrbios representa uma forma diferente pela qual o desalinhamento entre o relógio interno do corpo e o ambiente externo pode afectar o sono e o funcionamento diário do organismo. Os sintomas mais comuns são insónia, sonolência excessiva diurna, alteração do humor e dificuldade de concentração (Martinez et al., 2008).

Estes distúrbios do ritmo circadiano podem afectar os biomarcadores de cortisol e melatonina e o processo metabólico celular, em especial o comprimento dos telómeros?

O telómero faz parte do cromossoma e este integra a célula eucariota. O telómero, é uma região de sequências repetitivas de ADN (Ácido DesoxirriboNucleico) e, por estar localizado na parte final do cromossoma, recebeu o nome do grego *telos* (fim) e *meros* (parte) (Muller, 1938).

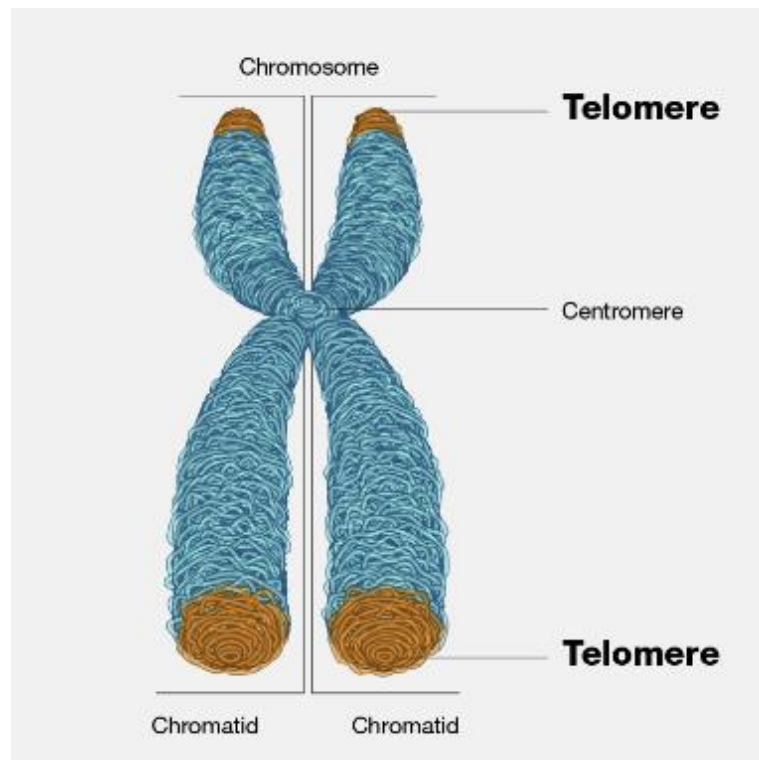


Fig.1 – Identificação da posição do telômero no cromossoma.
Fonte: <https://scitechdaily.com/can-we-live-longer-physicists-breakthrough-discovery-in-genetic-protective-layer/>

Os telômeros têm a função de salvaguardar a informação genética codificada no ADN contra qualquer perda ou instabilidade (Linn et al., 2009) e vão diminuindo com as sucessivas divisões celulares ao longo da vida (Epel et al., 2018).

O ciclo celular, em células eucariotas, compreende uma sucessão de fases que incluem o crescimento da célula, a replicação do ADN e por último a divisão celular em duas células filhas (Krebs et al., 2014). O papel do telômero é evitar qualquer perda ou instabilidade da informação genética durante esta duplicação. Ele marca o fim do cromossoma impedindo que o ADN se degrade.

A metáfora do atacador ilustra muito bem a relação do telômero com o cromossoma ao referir que quanto mais longas as ponteiros protetoras (telômeros) nas extremidades do atacador (cromossoma), menor é a probabilidade de que o atacador se desfie e danifique e, portanto, quanto mais íntegro está o telômero menor é a probabilidade de que haja quaisquer alarmes disparando nas células ou fusões de cromossomas (Epel et al., 2023).

Os telómeros vão encurtando à medida que acontecem as divisões celulares. E estas divisões celulares ocorrem um número máximo de vezes (limite de Hayflick) antes da célula entrar em senescência. Durante a senescência, um processo natural de envelhecimento celular, as células ainda estão vivas, mas param de se dividir porque os telómeros estão criticamente pequenos (Eppel et al., 2018).

Quando as células ficam senescentes, os tecidos do corpo começam a envelhecer (Epel et al. 2023). No entanto, para além do envelhecimento, o encurtamento dos telómeros tem sido associado a várias doenças metabólicas e inflamatórias, como doenças cardiovasculares, aterosclerose, diabetes mellitus, osteoporose, obesidade, colite ulcerativa, doença de Alzheimer e lúpus eritematoso sistémico (Kong et al., 2013). Além disso, estudos recentes demonstraram uma associação significativa entre a síndrome de apneia obstrutiva do sono e o encurtamento dos telómeros, sugerindo que esta condição do sono pode contribuir para o envelhecimento celular acelerado e para um aumento do risco de doenças relacionadas com a idade (Carrol et al. 2019 e Huang et al. 2018).

Poderá a integridade dos telómeros ser afectada pelos distúrbios do ciclo circadiano e levar ao envelhecimento celular precoce?

Estudos recentes revelam uma associação importante entre o padrão de sono irregular ou inadequado e o impacto significativo no comprimento dos telómeros leucocitários (LTL), que são considerados indicadores do envelhecimento celular (Epel et al., 2023).

Pelo anteriormente referido, torna-se evidente a interligação entre os conceitos abordados na presente revisão sistemática e a medicina dentária, especialmente considerando que os ritmos circadianos têm impacto direto na capacidade do organismo recuperar-se e regenerar-se, elementos essenciais em procedimentos médico-dentários como por exemplo, nas cirurgias, nas extrações dentárias, nos tratamentos ortodônticos e em periodontologia, assim como, influenciam o aumento da prevalência de cárie dentária.

A compreensão do papel dos ritmos circadianos na regulação do *stress* oxidativo também é relevante, uma vez que, o *stress* oxidativo está implicado na

patogénese de doenças periodontais e cáries dentárias. Considerando ainda a influência do envelhecimento celular precoce, relacionado ao encurtamento dos telómeros, torna-se evidente a importância de explorar esta inter-relação para a prática da medicina dentária, visando a promoção de uma saúde oral e o seu impacto na qualidade de vida.

1.2. Objetivos

Avaliar o impacto dos distúrbios do sono do ritmo circadiano nos biomarcadores fisiológicos de cortisol e melatonina e na actividade celular, em particular nos telómeros.

2. Materiais e Métodos

2.1. Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram seleccionados com base nos fatores estruturantes que compõem a abordagem PICOS (P= *Population*; I= *Intervention*; C= *Comparison*; O= *Outcome*; S= *Study design*). A população (P) em análise incluiu participantes com transtorno/distúrbios do sono do ritmo circadiano. A intervenção (I) incluiu biomarcadores de cortisol, melatonina e telómeros. O grupo de comparação (C) incluiu indivíduos com padrões de sono regulares e alinhados com o ritmo circadiano natural. Os resultados (O) incluíram a avaliação do comprimento dos telómeros e uma medida da qualidade do sono, avaliada por meio de índices objetivos de sono ou por autorrelato e níveis de cortisol e melatonina no sangue. O desenho do estudo (S) incluiu ensaios de controlo randomizados, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, estudos transversais e de prevalência e incidência. Em relação aos critérios de exclusão, foram removidos estudos não publicados, resumos de congressos/conferências e estudos cujo artigo completo não estava disponível e não pôde ser obtido diretamente com os autores. Além disso, foram excluídas pesquisas publicadas em idiomas diferentes do português, inglês e espanhol, bem como aquelas que abordavam terapias medicamentosas e todos os estudos publicados anteriores a 2014.

2.2. Fontes de informação

No dia 03 de janeiro de 2024, foram feitas pesquisas nas bases de dados Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), *PubMed* e *Cochrane Data Base of Systematic Reviews*. Também foi realizada pesquisa tipo "bola de neve" para identificar estudos adicionais, selecionando as citações das publicações eleitas para extração. A pesquisa tipo 'bola de neve' consiste em usar as referências (citações) dos artigos inicialmente selecionados para encontrar novos estudos relevantes, garantindo que todos os estudos pertinentes sejam identificados.

2.3. Estratégia de pesquisa

Para a estratégia de pesquisa foram selecionadas palavras-chave em inglês relacionadas ao tema do trabalho, como *Sleep Wake Disorders*, *Circadian Rhythm*, *Biomarkers*, *Hydrocortisone*, *Cortisol*, *Melatonin* e *Telomere*. Seguindo a estratégia PICO, foram reunidos todos os descritores do assunto encontrados na DeCS/MeSH – Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings*, não descartando os sinónimos ou termos alternativos, conforme abaixo:

Indivíduos com distúrbios do sono relacionados com o ritmo circadiano.
Descritores: ("*Sleep Wake Disorders*" OR "*Circadian Rhythm*" OR "*Disorder, Sleep Wake*" OR "*Disorders, Sleep Wake*" OR "*Sleep Wake Disorder*" OR "*Wake Disorder, Sleep*" OR "*Wake Disorders, Sleep*" OR "*Syndrome, Subwakefulness*" OR "*Syndromes, Subwakefulness*" OR "*Subwakefulness Syndromes*" OR "*Subwakefulness Syndrome*" OR "*Sleep Disorders*" OR "*Disorder, Sleep*" OR "*Disorders, Sleep*" OR "*Sleep Disorder*" OR "*Neurogenic Tachypnea, Sleep-Related*" OR "*Tachypneas, Sleep-Related Neurogenic*" OR "*Tachypnea, Sleep-Related Neurogenic*" OR "*Sleep Related Neurogenic Tachypnea*" OR "*Neurogenic Tachypneas, Sleep-Related*" OR "*Sleep-Related Neurogenic Tachypnea*" OR "*Sleep-Related Neurogenic Tachypneas*" OR "*Syndromes, Long Sleeper*" OR "*Syndrome, Long Sleeper*" OR "*Sleeper Syndromes, Long*" OR "*Sleeper Syndrome, Long*" OR "*Long Sleeper Syndromes*" OR "*Long Sleeper Syndrome*" OR "*Sleep Phenotypes, Short*" OR "*Short Sleep Phenotypes*" OR "*Phenotypes, Short Sleep*" OR "*Phenotype, Short Sleep*" OR "*Short Sleep*

Phenotype" OR "Syndromes, Short Sleeper" OR "Syndrome, Short Sleeper" OR "Sleeper Syndromes, Short" OR "Sleeper Syndrome, Short" OR "Short Sleeper Syndromes" OR "Short Sleeper Syndrome").

Biomarcadores de cortisol e melatonina e o encurtamento dos telómeros. Descritores: (*Biomarkers OR "Markers, Biological" OR "Biologic Markers" OR "Markers, Biologic" OR "Biologic Marker" OR "Marker, Biologic" OR "Marker, Biological" OR "Biological Marker" OR "Biological Markers" OR Biomarker OR "Markers, Laboratory" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR "Marker, Laboratory" OR "Serum Markers" OR "Markers, Serum" OR "Marker, Serum" OR "Serum Marker" OR "Surrogate Endpoints" OR "Endpoints, Surrogate" OR "Surrogate End Points" OR "End Points, Surrogate" OR "Surrogate End Point" OR "End Point, Surrogate" OR "Surrogate Endpoint" OR "Endpoint, Surrogate" OR "Markers, Clinical" OR "Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Marker, Clinical" OR "Viral Markers" OR "Markers, Viral" OR "Viral Marker" OR "Marker, Viral" OR "Biochemical Marker" OR "Biochemical Markers" OR "Markers, Biochemical" OR "Marker, Biochemical" OR "Markers, Immunologic" OR "Immune Markers" OR "Markers, Immune" OR "Marker, Immunologic" OR "Immunologic Markers" OR "Immune Marker" OR "Marker, Immune" OR "Immunologic Marker" OR "Surrogate Markers" OR "Markers, Surrogate" OR "Marker, Surrogate" OR "Surrogate Marker" OR Hydrocortisone OR "Pregn-4-ene-3,20-dione, 11,17,21-trihydroxy-, 11beta" OR Cortisol OR "Hydrocortisone, 9 beta,10 alpha,11 alpha – Isomer" OR Hydrocortisone, 11 alpha-Isomer" OR "11-Epicortisol" OR "11 Epicortisol" OR Epicortisol OR Cortifair OR Cortril OR Cortef OR Melatonin OR Telomere OR Telomers).*

Os descritores foram aplicados nos motores de busca das bases de dados. O intervalo de tempo de 10 anos foi utilizado em todas as bases de dados pesquisadas, com destaque para PubMed e Cochrane onde foram inseridas as datas entre 01.01.2014 e 03.01.2024. Na base Scielo o intervalo de tempo foi de 2014 até 2024, sem especificar dia nem mês.

Apenas na base de dados PubMed foram aplicados os filtros: *abstract, free full text, full text, books and documents, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, systematic review, English, Portuguese e Spanish*.

Quatro estudos adicionais foram identificados a partir da revisão das citações dos artigos selecionados para extração.

2.3. Processo de seleção

A revisão sistemática adotou um método criterioso de triagem, com dois revisores independentes responsáveis por cada registo e publicação selecionada e as divergências resolvidas por consenso. Foi usada a plataforma de gestão de revisão sistemática (*Covidence*) com funcionalidades de automação, identificação de duplicatas e classificação de estudos com base em critérios pré-definidos.

2.4. Processo de recolha de dados

Todos os registos encontrados foram inicialmente importados para ferramenta de gestão de revisões sistemáticas (*Covidence*), onde passaram por processo de seleção automática dos duplicados e inelegíveis. Estes registos marcados como duplicados e inelegíveis sofreram revisão manual e os registos recuperados foram enviados para triagem de título e resumo. Na seleção de título de resumo os registos foram avaliados por dois revisores com base nos seguintes critérios de inclusão: (1) publicados entre 2014 e 2024; (2) publicados em inglês, português e espanhol; (2) texto completo disponível; (3) que fossem sobre distúrbios do sono-vigília preferencialmente relacionados com o ritmo circadiano; (4) que versassem sobre telómeros. Os registos que atenderam aos critérios de inclusão passaram por revisão de texto completo, sendo excluídos aqueles que apresentaram pelo menos um dos seguintes critérios de exclusão: (1) ser sobre efeitos de medicamentos; (2) ser terapêutico; (3) ser um artigo de revisão; (4) com temática incompatível com o objeto da revisão sistemática.

2.5. Dados dos itens

Restaram doze artigos para extração de dados, cujos estudos foram realizados nos Estados Unidos (8), Brasil (1), Suécia (1), Coreia do Sul (1) e Holanda (1) e publicados entre 2014 e 2020, sendo um deles em português e os

restantes em inglês. Quatro estudos fazem associação entre qualidade de sono e níveis de cortisol (3) e melatonina (1); seis estudos entre qualidade de sono e comprimento dos telómeros; dois estudos entre a qualidade do sono e distúrbios metabólicos.

2.6. Medidas de efeito

Os estudos eleitos utilizaram diversas medidas de efeito para avaliar associações e impactos em diferentes contextos. Algumas das medidas de efeito incluem PR (*Prevalence Ratio*), HR (*Hazard Ratio*), RD (*Risk Difference*), coeficientes de regressão, metilação do ADN, expressão génica e tamanho do efeito parcial. Cada medida foi aplicada de acordo com o objetivo do estudo e as variáveis analisadas, permitindo uma avaliação abrangente das relações entre exposições e desfechos nas áreas investigadas, conforme abaixo:

Em Araújo et al. (2016), a PR (*Prevalence Ratio*) foi utilizada para examinar a relação entre os níveis de cortisol e a qualidade do sono em universitários, visando avaliar a relevância clínica dessa associação. Burgess et al. (2017b) focaram-se na comparação das médias globais de diferentes variáveis de sono entre dois grupos: pessoas com DSWPD (*Delayed Sleep-Wake Phase Disorder*) e controlos saudáveis. Eles calcularam e compararam as médias de medidas como a hora de início do sono, a hora de despertar, a duração total do sono e a eficiência do sono entre os grupos. Além disso, avaliaram a variabilidade noturna dessas medidas para identificar diferenças significativas nos padrões de sono entre os grupos. Esse tipo de análise permite entender melhor como o DSWPD afeta os padrões e a variabilidade do sono em comparação com indivíduos saudáveis. Carrol et al. (2016) empregaram coeficientes de regressão para quantificar associações, ajustando para variáveis como idade e sintomas depressivos ao investigar o comprimento do telómero. Cedernaes et al. (2015) exploraram a metilação do ADN e a expressão génica em tecidos adiposo e muscular para compreender os efeitos da privação de sono nos genes circadianos, fornecendo insights sobre as alterações associadas à perda de sono nos ritmos circadianos e no metabolismo. Chibuzo et al. (2020) também utilizaram coeficientes beta em suas análises de regressão linear ordinária para estudar o comprimento dos telómeros, destacando a direcção e magnitude das

associações entre variáveis independentes e o comprimento dos telómeros. Cribbet et al. (2014) usaram interações de regressão para explorar como a qualidade e a duração do sono moderam a relação entre idade e comprimento dos telómeros. Grieshober et al. (2019) aplicaram HR (Hazard Ratio) e RD (Risk Difference) para examinar diferenças entre grupos raciais em relação ao comprimento dos telómeros, ajustando para variáveis como idade e raça. Guyon et al. (2014) empregaram ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) e perfis diurnos de cortisol para examinar os efeitos da restrição do sono sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, destacando o impacto negativo da restrição do sono na variação diária do cortisol. Kwon et al. (2015) utilizaram coeficientes de regressão para investigar a associação entre o comprimento dos telómeros e a estabilidade do sono, considerando a gravidade da apneia obstrutiva do sono. Skene et al. (2018) concentraram-se na análise dos ritmos metabólicos e circadianos, sem especificar medidas de efeito. Vargas et al. (2017) utilizaram o cortisol doseado ao acordar - CAR (Cortisol Awakening Response), que é o aumento súbito nos níveis de cortisol nos primeiros 30 a 45 minutos após acordar, como uma medida de efeito para avaliar a associação entre a privação de sono e as respostas de cortisol. Wynchank et al. (2019) utilizaram o tamanho do efeito parcial e coeficientes de regressão nas suas análises, considerando variáveis como duração do sono, índice de traumas na infância e sintomas depressivos e ansiosos.

2.7. Métodos e Síntese

O método de síntese é o processo de resumir e combinar os resultados individuais em uma revisão sistemática. Os estudos selecionados para extração são muito diversos e apresentam dados demográficos, medidas de autorelato, técnicas de medição e métodos estatísticos díspares, não sendo viável realizar uma síntese quantitativa dos resultados.

Neste contexto, foi conduzida uma revisão narrativa sistemática que resumiu as características dos estudos e identificou o impacto dos distúrbios do sono relacionados com o ritmo circadiano nos biomarcadores de cortisol e melatonina e no processo metabólico celular (telómeros).

Pelo que, esta revisão sistemática apresentará os estudos selecionados em termos de seu design, tamanho da amostra, população estudada e métodos empregados, incluindo medidas de autorrelato, técnicas de medição e métodos estatísticos. Os resultados de cada estudo serão analisados de forma detalhada, destacando descobertas-chave e padrões emergentes, culminando numa visão geral das evidências apresentadas.

2.8. Risco de viés entre os estudos

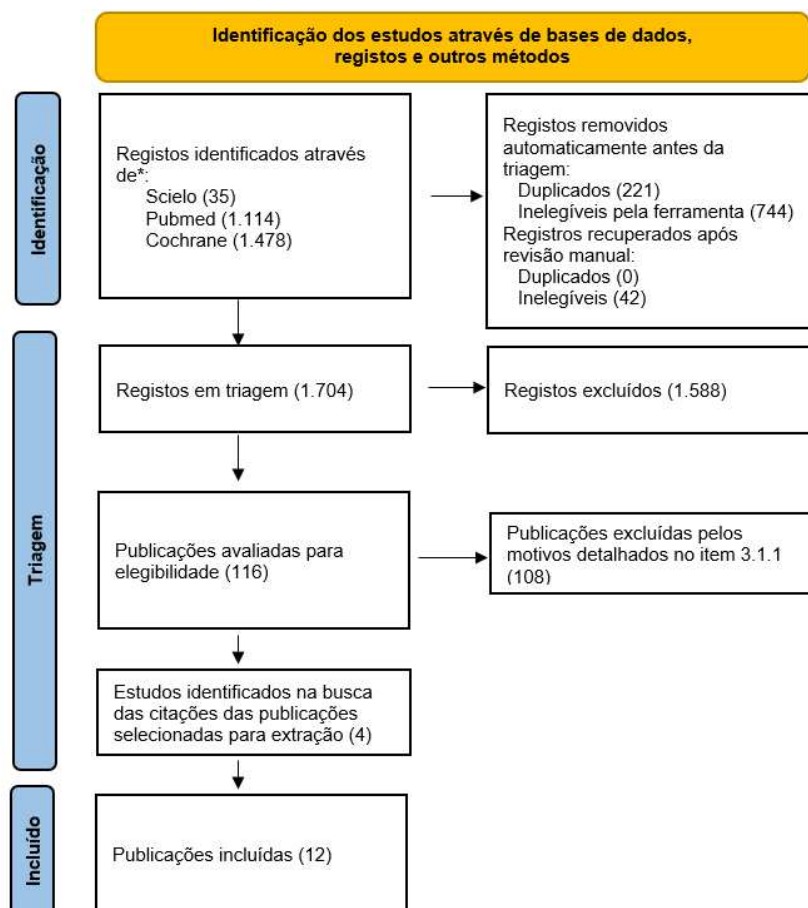
Dois revisores colaboraram em todas as etapas do processo para garantir a validade dos estudos elegíveis. Ambos examinaram, com independência, todos os títulos e resumos recuperados para identificar os estudos que atendiam aos critérios de pesquisa do PICOS. Além disso, os dois revisores realizaram buscas independentes para identificar, nas citações dos artigos selecionados para extração, estudos que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos que atenderam estas medidas foram então classificados como "relevantes", "possivelmente relevantes" ou "irrelevantes" pelos dois revisores. As divergências foram resolvidas por consenso.

3. Resultados

3.1. Seleção dos estudos

Foi realizada uma busca sistemática dos registros disponíveis na literatura nas bases de dados escolhidas para identificação dos registros elegíveis. As informações recolhidas em cada uma das bases de dados foram exportadas à ferramenta de revisão sistemática (*Covidence*). Foram encontrados os registros no quantitativo: Scielo (35); Pubmed (1.114) e Cochrane (1.478). O sistema *Covidence* marcou automaticamente 221 registros como duplicados e 744 registros como automaticamente inelegíveis. Feita a revisão manual dos registros duplicados nenhuma inconsistência foi detectada. Também foi realizada a revisão manual dos registros marcados automaticamente como inelegíveis e 42 foram manualmente incluídos para triagem de título e resumo. Na triagem de título e resumo 1.704 registros foram avaliados e 1.588 registros foram considerados irrelevantes, restando 116 publicações para revisão de texto

completo. Após avaliação de texto completo 108 publicações foram excluídas pelos motivos detalhados no item 3.1.1. Aquando da revisão de texto completo 4 publicações foram encontradas a partir da análise das citações das publicações selecionadas para extração. Finalmente, após avaliação de texto completo restaram 12 publicações para extração de dados.



3.1.1 Estudos de texto completo avaliados para elegibilidade

Foram avaliados 120 estudos de texto completo, sendo 116 oriundos da triagem de título e resumo e 4 identificados a partir de busca realizada nas citações das publicações selecionadas para extração. Ao final, 108 publicações foram excluídas e 12 foram eleitas para extração de dados, pelos motivos expressos na tabela abaixo. Todos os estudos de texto completo estão disponíveis em hiperlink criado sob o nome dos autores:

Autor (Ano)	Título	Motivo
<u>Adam et al. (2017)</u>	<i>Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis</i>	Revisão
<u>Androulakis (2021)</u>	<i>Circadian rhythms and the HPA axis: A systems view</i>	Revisão
<u>Ávila Darcia (2016)</u>	<i>Implicaciones Del Trabajo Nocturno y/o Trabajo Por Turnos Sobre La Salud</i>	Revisão
<u>Araújo et al. (2016)</u>	Níveis plasmáticos de cortisol em universitários com má qualidade de sono	Incluído
<u>Azeredo-Bittencourt (2023)</u>	<i>Study of the Effect of Obstructive Sleep Apnea on Telomere Length and Its Associated Mechanisms</i>	Fora do objeto
<u>Benca et al. (2022)</u>	<i>Sleep Oscillations in Insomnia and Aging</i>	Anais de congresso
<u>Benes et al. (1994)</u>	<i>Melatonin buccal delivery for treating circadian rhythm disorders</i>	Medicamento
<u>Bjorvatn (2016)</u>	<i>Delayed Sleep Phase Syndrome in Adolescents and Young Adults. Sleep, Personality, Developmental History, Circadian Rhythm, Daytime Functioning and Treatment</i>	Medicamento
<u>Bjorvatn et al. (2020)</u>	<i>The effects of bright light treatment on subjective and objective sleepiness during three consecutive night shifts among hospital nurses - a counter-balanced placebo-controlled crossover study</i>	Fora do objeto
<u>Boeger (2017)</u>	<i>Circadian Phase Adjustment and Improvement of Metabolic Control in Night Shift Workers</i>	Medicamento
<u>Boivin et al. (2021)</u>	<i>Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact</i>	Revisão
<u>Boutin (2022)</u>	<i>Mélatonine - Petit précis à l'usage des trop enthousiastes</i>	Revisão
<u>Burgess et al (2016)</u>	<i>Sleep Length and Circadian Regulation in Humans</i>	Fora do objeto
<u>Burgess et al. (2017a)</u>	<i>Circadian Phase Assessments at Home</i>	Fora do objeto
<u>Burgess et al (2017b)</u>	<i>Sleep and circadian variability in people with delayed sleep-wake phase disorder versus healthy controls</i>	Incluído
<u>Burke et al. (2015)</u>	<i>Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro</i>	Medicamento
<u>Cable et al. (2021)</u>	<i>Sleep and circadian rhythms: pillars of health—a Keystone Symposia report</i>	Anais de congresso
<u>Carrol et al. (2016)</u>	<i>Insomnia and Telomere Length in Older Adults. Sleep</i>	Incluído
<u>Carvalhas-Almeida et al (2022)</u>	<i>The impact of insomnia on frailty and the hallmarks of aging</i>	Revisão
<u>Cedernaes et al. (2015)</u>	<i>Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men</i>	Incluído

<u>Chibuzo et al. (2020)</u>	<i>Association of sleep quality with telomere length, a marker of cellular aging: A retrospective cohort study of older adults in the United States</i>	Incluído
<u>Cribbet et al. (2014)</u>	<i>Cellular Aging and Restorative Processes: Subjective Sleep Quality and Duration Moderate the Association between Age and Telomere Length in a Sample of Middle-Aged and Older Adults</i>	Incluído
<u>Crowley (2024)</u>	<i>Adolescent Circadian Misalignment: Mechanistic Studies of Sleep and Light</i>	Pesquisa em andamento
<u>Cuesta et al (2013)</u>	<i>The effects of a cortisol analog on human circadian oscillators</i>	Medicamento
<u>Dijk et al. (2020)</u>	<i>Novel Approaches for Assessing Circadian Rhythmicity in Humans: A Review</i>	Revisão
<u>Doghramji et al. (2007)</u>	<i>Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents</i>	Revisão
<u>Duffy et al. (2015)</u>	<i>Aging and Circadian Rhythms</i>	Revisão
<u>Duffy et al. (2018)</u>	<i>Circadian and sleep homeostatic intervention strategies for older shift workers</i>	Fora do objeto
<u>Figueiro et al. (2011)</u>	<i>The impact of light from computer monitors on melatonin levels in college students</i>	Fora do objeto
<u>Fishbein et al. (2021)</u>	<i>Circadian disruption and human health</i>	Revisão
<u>Fonseca Costa et al. (2020)</u>	<i>Single-cell transcriptomics allows novel insights into aging and circadian processes</i>	Revisão
<u>Foster et al. (2021)</u>	<i>Melatonin</i>	Revisão
<u>Fournier et al. (2017)</u>	<i>Effects of Circadian Cortisol on the Development of a Health Habit</i>	Fora do objeto
<u>Gainé et al. (2018)</u>	<i>Sleep Deprivation and the Epigenome</i>	Revisão
<u>Garbellotto et al. (2018)</u>	<i>Salivary cortisol and metabolic syndrome component's association</i>	Fora do objeto
<u>Gil-Lozano et al. (2016)</u>	<i>Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers</i>	Fora do objeto
<u>Giménez et al. (2016)</u>	<i>Trastorno de retraso de la fase del sueño y del despertar. Síndrome de retraso de fase</i>	Revisão
<u>Goichot et al. (2016)</u>	<i>Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers</i>	Ano da publicação
<u>Gómez et al. (2016)</u>	<i>El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) al envejecer. Cortisol salival en ancianos</i>	Fora do objeto
<u>Grieshober et al. (2019)</u>	<i>A Cross-Sectional Analysis of Telomere Length and Sleep in the Women's Health Initiative</i>	Incluído
<u>Gutiérrez-Amavizca et al. (2019)</u>	<i>Contribución genética en los trastornos primarios del sueño</i>	Revisão

<u>Guyon et al. (2014)</u>	<i>Adverse Effects of Two Nights of Sleep Restriction on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Healthy Men</i>	Incluído
<u>Hannemann et al. (2020)</u>	<i>Light Therapy Improves Circadian Blood Pressure Control and Glucose Homeostasis in Rotating Night Shift Workers via Mechanisms Independent of Melatonin</i>	Fora do objeto
<u>Hansen et al. (2023)</u>	<i>Circadian Rhythms and Cortisol. Effects on Substrate Metabolism and Clock Gene Expression and Functioning</i>	Medicamento
<u>Hartstein et al. (2021)</u>	<i>Evening Light-Induced Circadian Phase Shift in Preschool-Aged Children</i>	Fora do objeto
<u>Herxheimer (2008)</u>	<i>Jet lag</i>	Revisão
<u>Higuchi (2020)</u>	<i>Association between light sensitivity and circadian rhythm in children</i>	Fora do objeto
<u>Huang et al. (2023)</u>	<i>Immunological and inflammatory effects of infectious diseases in circadian rhythm disruption and future therapeutic directions</i>	Revisão
<u>Jenwitheesuk et al. (2014)</u>	<i>Melatonin Regulates Aging and Neurodegeneration through Energy Metabolism, Epigenetics, Autophagy and Circadian Rhythm Pathways</i>	Revisão
<u>Jin et al. (2017)</u>	<i>Circadian Rhythm Disruption and Subsequent Neurological Disorders in Night-Shift Workers</i>	Revisão
<u>Jones et al. (2020)</u>	<i>Cortisol level dysregulation and its prevalence—Is it nature's alarm clock?</i>	Revisão
<u>Kemer (2016)</u>	<i>Evening exposure to computer screen disrupts sleep, attention and biological rhythms</i>	Fora de objeto
<u>Kinga et al. (2023)</u>	<i>Melatonin: a potential regulator of ADN methylation</i>	Revisão
<u>Koop et al. (2022)</u>	<i>Eat, sleep, repeat – endocrine regulation of behavioural circadian rhythms</i>	Revisão
<u>Kubo et al. (2022)</u>	<i>Shift-Work Schedule Intervention for Extending Restart Breaks after Consecutive Night Shifts: A Non-randomized Controlled Cross-Over Study</i>	Fora do objeto
<u>Kwon et al. (2015)</u>	<i>The association between leukocyte telomere lengths and sleep instability based on cardiopulmonary coupling analysis</i>	Incluído
<u>Lange et al. (2022)</u>	<i>The contribution of sleep to the neuroendocrine regulation of rhythms in human leukocyte traffic</i>	Revisão
<u>Lee et al. (2015)</u>	<i>Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress</i>	Fora do objeto
<u>Leung et al. (2020)</u>	<i>Circadian Rhythms in Environmental Health Sciences</i>	Revisão
<u>Lightman et al. (2020)</u>	<i>Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. Endocrine Reviews</i>	Revisão
<u>Lin et al. (2019)</u>	<i>Measurement Invariance and Sleep Quality Differences Between Men and Women in the Pittsburgh Sleep Quality Index</i>	Fora do objeto

<u>Liu K et al. (2019)</u>	<i>The Effect of Circadian Action Factor (CAF) of Artificial Light on the Level of Melatonin and Subjective AlertnessSleep</i>	Fora do objeto
<u>Liu PY et al. (2020)</u>	<i>Age and time-of-day differences in the hypothalamo-pituitary-testicular, and adrenal, response to total overnight sleep deprivation</i>	Fora do objeto
<u>López Virgen et al. (2015)</u>	<i>Effects of sleep deprivation in hippocampal neurogenesis</i>	Fora do objeto
<u>Madsen (2018)</u>	<i>Surgery and circadian disturbances</i>	Revisão
<u>Makris et al. (2023)</u>	<i>Chrono-modulated effects of external stressors on oxidative stress and damage in humans: A scoping review on night shift work</i>	Revisão
<u>Marhuenda et al. (2021)</u>	<i>Melatonin in Wine and Beer: Beneficial Effects. Molecules</i>	Revisão
<u>Marseglia et al. (2012)</u>	<i>High Endogenous Melatonin Levels in Critically Ill Children: A Pilot Study</i>	População errada
<u>McHill et al. (2018)</u>	<i>Chronic Insufficient Sleep Has a Limited Impact on Circadian Rhythmicity of Subjective Hunger and Awakening Fasted Metabolic Hormones</i>	Fora do objeto
<u>Melatonin (2006)</u>	<i>Melatonin</i>	Revisão
<u>Meléndez Fernández et al. (2023)</u>	<i>Circadian Rhythms Disrupted by Light at Night and Mistimed Food Intake Alter Hormonal Rhythms and Metabolism</i>	Revisão
<u>Melhuish et al. (2021)</u>	<i>Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders</i>	Revisão
<u>Montaruli et al. (2021)</u>	<i>Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. Biomolecules</i>	Revisão
<u>Muck et al. (2022)</u>	<i>Is the Timing of the Endogenous Circadian Rhythm of Neurobehavioral Functioning Inherently Task-Dependent?</i>	Revisão
<u>Murray et al. (2019)</u>	<i>Sleep regularity is associated with sleep-wake and circadian timing, and mediates daytime function in Delayed Sleep-Wake Phase Disorder</i>	Fora do objeto
<u>Nesbitt (2018)</u>	<i>Delayed sleep-wake phase disorder</i>	Revisão
<u>Nicolaidis et al (2020)</u>	<i>HPA Axis and Sleep</i>	Revisão
<u>Pallesen (2018)</u>	<i>The effects of a blue monochromatic light intervention on evening-type individuals' sleep and circadian rhythms</i>	Fora do objeto
<u>Petrowski et al. (2021)</u>	<i>Increase in cortisol concentration due to standardized bright and blue light exposure on saliva cortisol in the morning following sleep laboratory</i>	Fora do objeto
<u>Quera Salva et al. (2017)</u>	<i>Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in the Totally Blind: Diagnosis and Management</i>	População errada
<u>Rahman et al. (2019)</u>	<i>Characterizing the temporal Dynamics of Melatonin and Cortisol Changes in Response to Nocturnal Light Exposure</i>	Fora do objeto
<u>Reid (2019)</u>	<i>Assessment of Circadian Rhythms</i>	Revisão

<u>Reiter et al. (2014)</u>	<i>Melatonin: Exceeding Expectations</i>	Revisão
<u>Roehrs et al. (2019)</u>	<i>Hyperarousal in insomnia: pre-sleep and diurnal cortisol levels in response to chronic zolpidem treatment</i>	Medicamento
<u>Rogers et al (2001)</u>	<i>Shiftwork, circadian disruption, and consequences</i>	Ano da publicação
<u>Saxvig et al. (2013)</u>	<i>A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: Effects on subjective and objective sleep</i>	Medicamento
<u>Serfaty et al. (2002)</u>	<i>Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia</i>	Fora do objeto
<u>Sheikh et al. (2023)</u>	<i>Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders</i>	Revisão
<u>Shoeb et al. (2021)</u>	<i>Evaluation of Melatonin Application of Immediate Dental Implant</i>	Fora do objeto
<u>Skene et al. (2018)</u>	<i>Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism</i>	Incluído
<u>Sletten et al. (2018)</u>	<i>Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial</i>	Medicamento
<u>Steele et al. (2021)</u>	<i>Circadian rhythm sleep-wake disorders: a contemporary review of neurobiology, treatment, and dysregulation in neurodegenerative disease</i>	Revisão
<u>Stehlik et al. (2016)</u>	<i>Incidence of restless legs syndrome in women with chronic widespread pain and the associations with sleep, mood, and biomarkers</i>	Anais de congresso
<u>Stehlik et al. (2018)</u>	<i>Morning cortisol and fasting glucose are elevated in women with chronic widespread pain independent of comorbid restless legs syndrome</i>	Fora do objeto
<u>Strohmaier et al. (2018)</u>	<i>A Review of Data of Findings on Night Shift Work and the Development of DM and CVD Events: a Synthesis of the Proposed Molecular Mechanisms</i>	Revisão
<u>Sun et al. (2022)</u>	<i>Treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders</i>	Revisão
<u>Sunde et al (2020)</u>	<i>Role of nocturnal light intensity on adaptation to three consecutive night shifts: a counterbalanced crossover study</i>	Fora do objeto
<u>Tang et al. (2023)</u>	<i>Circadian rhythm in restless legs syndrome</i>	Fora do objeto
<u>Tarocco et al. (2019)</u>	<i>Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care</i>	Revisão
<u>Tempaku et al (2022)</u>	<i>Study of the Effect of Obstructive Sleep Apnea on Telomere Length and its Associated Mechanisms</i>	Fora do objeto
<u>Um et al. (2017)</u>	<i>Sleep Problems as Predictors in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Causal Mechanisms, Consequences and Treatment</i>	Fora do objeto

<u>Vargas et al. (2017)</u>	<i>The cortisol awakening response after sleep deprivation: Is the cortisol awakening response a “response” to awakening or a circadian process?</i>	Incluído
<u>Verma et al. (2023)</u>	<i>Aging, circadian disruption and neurodegeneration: Interesting interplay</i>	Revisão
<u>Wahl et al. (2019)</u>	<i>The inner clock—Blue light sets the human rhythm</i>	Revisão
<u>Wichniak et al. (2017a)</u>	<i>Treatment guidelines for circadian rhythm sleep-wake disorders of the polish sleep research society and the section of biological psychiatry of the polish psychiatric association. Part I. Physiology, assessment and therapeutic methods.</i>	Revisão
<u>Wichniak et al. (2017b)</u>	<i>Treatment guidelines for circadian rhythm sleep - wake disorders of the polish sleep research society and the section of biological psychiatry of the polish psychiatric association. Part II. Diagnosis and treatment</i>	Revisão
<u>Wilhelmsen Langeland et al. (2013)</u>	<i>A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function</i>	Fora do objeto
<u>Wright (2009)</u>	<i>Effectiveness of Combining Light and Non-Light Treatments for Jet Lag and Sleep Disorders</i>	Medicamento
<u>Wynchank et al. (2019)</u>	<i>Delayed sleep-onset and biological age: late sleep-onset is associated with shorter telomere length</i>	Incluído
<u>Wu (2023)</u>	<i>Updates and confounding factors in delayed sleep-wake phase disorder</i>	Revisão
<u>Yasser (2020)</u>	<i>Effect of Topical Melatonin Application on Dental Implant Osseointegration and Marginal Bone Level</i>	Medicamento
<u>Yavropoulou (2022)</u>	<i>Cortisol Circadian Rhythm in Patients With RA</i>	População errada
<u>Youngstedt et al. (2022)</u>	<i>Circadian acclimatization of performance, sleep, and 6-sulfatoxymelatonin using multiple phase shifting stimuli</i>	Fora do objeto
<u>Zee et al. (2010)</u>	<i>Treatment of Shift Work Disorder and Jet Lag. Current Treatment</i>	Ano da publicação
<u>Zefferino et al. (2020)</u>	<i>Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress</i>	Fora do objeto
<u>Zerbini et al. (2018)</u>	<i>Strategies to decrease social jetlag: Reducing evening blue light advances sleep and melatonin</i>	Fora do objeto
<u>Zhang T et al. (2017)</u>	<i>Relationship of nocturnal concentrations of melatonin, gamma-aminobutyric acid and total antioxidants in peripheral blood with insomnia after stroke: study protocol for a prospective non-randomized controlled trial</i>	Fora do objeto
<u>Zhu et al. (2013)</u>	<i>Advanced sleep schedules affect circadian gene expression in young adults with delayed sleep schedules</i>	Ano da publicação
<u>Zisapel et al. (2005)</u>	<i>The relationship between melatonin and cortisol rhythms: clinical implications of melatonin therapy</i>	Medicamento
<u>Zoeren et al. (1969)</u>	<i>Circadian Rhythm and performance</i>	Fora do objeto

3.2. Características dos estudos

Este item visa fornecer uma descrição abrangente das características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. A análise detalhada destas características é fundamental para avaliar a qualidade, a relevância e a generalidade dos resultados encontrados. A seguir, serão apresentadas as informações relacionadas aos desenhos dos estudos, à população, aos métodos de medição, às intervenções, exposições e desfechos avaliados e ao tamanho da amostra.

Araújo et al. (2016) realizaram um estudo quantitativo transversal com 688 estudantes universitários (256 homens e 432 mulheres) com idade média de 21,5 anos para analisar os níveis plasmáticos de cortisol em relação à qualidade do sono. O método de medição utilizado foi o PSQI (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh) para avaliar a qualidade do sono e método CLIA (*Chemiluminescence Immunoassay*) para medir a secreção de cortisol. A amostra inicial era de 600 estudantes, com um acréscimo para 660 participantes devido à perda de informações em questionários, permitindo a análise da relação entre os níveis de cortisol e a qualidade do sono.

Burgess et al. (2017b) examinaram a variabilidade do sono e do ritmo circadiano em 41 adultos (23 homens e 18 mulheres) com idades entre 21 e 52 anos (média de 29,4 anos), sendo 22 com distúrbio do ritmo circadiano do sono e 18 controlos saudáveis. O estudo utilizou a actigrafia de pulso e a confirmação diagnóstica pelo ICSD-2 (*International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition*) para avaliar a variabilidade do sono. O DLMO (*Dim Light Melatonin Onset*) – início da melatonina em luz baixa – e a RIA (*Radioimmunoassay*) para avaliar os níveis de melatonina e por consequência o ritmo circadiano. A intervenção consistiu na monitorização dos padrões de sono e na medição da fase circadiana dos participantes. Os desfechos avaliados foram a variabilidade do sono e a variabilidade da fase circadiana. Tendo vista a falha de um monitor de pulso de um dos participantes, a amostra final foi de 40 participantes, dos quais 22 com DSWPD e 18 controlos saudáveis.

Carrol et al. (2016) realizaram um estudo observacional transversal com 126 adultos (57 homens e 69 mulheres) com idades entre 60 e 88 anos (média de 74 anos) para avaliar a relação entre insónia e o comprimento dos telómeros. A qualidade do sono foi medida através de testes aprovados pelo SCID-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV*) e pelo ICSD-2 da Academia Americana de Medicina do Sono. O método de medição utilizado foi o qPCR (*Quantitative Polymerase Chain Reaction*) em tempo real para avaliar o comprimento dos telómeros. A amostra foi composta por 126 participantes, dos quais 45 tinham insónia e 81 eram controlos, permitindo a análise da relação entre o comprimento dos telómeros e a presença de insónia em seniores.

Cedernaes et al. (2015) conduziram um ensaio clínico randomizado com 15 homens saudáveis (com média de 22,3 anos e desvio padrão de 1,9 anos) para investigar os efeitos da privação aguda de sono nos genes do relógio circadiano e na resposta glicémica. O método de medição utilizado foi o PSQI para avaliar a qualidade do sono, e a metilação do ADN e qPCR foram empregados para analisar a metilação e expressão dos genes circadianos ARNTL (*Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like*), CRY1 (*Cryptochrome Circadian Regulator 1*) e PER (*Period Circadian Regulator 1*). Os desfechos avaliados incluíram a metilação e expressão dos genes circadianos, juntamente com a resposta glicémica como indicador do impacto metabólico da privação de sono em homens saudáveis.

Chibuzo et al. (2015) conduziram um estudo longitudinal de coorte retrospectivo com 5.628 participantes (2.192 homens e 3.076 mulheres) com idades média de 70 anos, para investigar a associação entre a qualidade do sono e o comprimento dos telómeros em seniores. O método de medição de autorrelato da qualidade do sono conhecido por *Jenkins Sleep Questionnaire* foi utilizado e para medir os telómeros foi usado o qPCR em tempo real. A amostra foi de 5.628 participantes.

O estudo conduzido por Cribbet et al. (2014) investigou a relação entre a qualidade subjetiva do sono, a duração do sono e o comprimento dos telómeros em adultos de meia-idade e idosos. Com um desenho observacional transversal, a pesquisa envolveu 154 participantes, sendo 89 homens e 65 mulheres, com idades entre 45 e 77 anos. A avaliação da qualidade do sono foi realizada

utilizando o PSQI, enquanto o comprimento dos telómeros foi medido por qPCR em tempo real. O estudo buscou analisar a associação entre a qualidade do sono e os telómeros, destacando a importância desses fatores na saúde e no envelhecimento.

Grieshober et al. (2019) conduziram uma análise transversal com 3.145 mulheres em pós-menopausa, sendo 1.349 afro-americanas e 1.796 europeias-americanas, para examinar a relação entre a duração do sono e o comprimento dos telómeros, considerando diversas covariáveis de saúde. A população estudada foi composta por mulheres em pós-menopausa afro-americanas e europeias-americanas com idade média de 64 anos (desvio padrão de 7,1 anos). Os telómeros foram medidos usando a técnica de *southernblot*. As exposições consideradas foram a duração do sono, medidas de telómeros e várias covariáveis de saúde. O estudo investigou se a duração do sono estava associada ao comprimento dos telómeros nessas mulheres, como um indicador de saúde e envelhecimento celular.

Guyon et al. (2014) realizaram um estudo com 13 homens saudáveis para comparar os efeitos da restrição de sono com 4 horas versus 10 horas na cama, avaliando as respostas hormonais do eixo HPA (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*) em diferentes condições de sono. A população estudada foi composta por homens saudáveis com idade média de 21 anos (desvio padrão de 1 ano). O estudo utilizou polissonografia para monitorar o sono e a medição dos níveis hormonais de ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) e cortisol para avaliar a qualidade do sono. Os métodos de medição incluíram RIA (*Radioimmunoassay*) e ICMA (*Immunochemiluminescent Assay*) para avaliar os parâmetros hormonais estudados e o ritmo circadiano. As intervenções incluíram variações de sono restrito, com desfecho focado nos níveis de ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) e cortisol em diferentes condições de sono.

Kwon et al. (2015) investigaram a associação entre o comprimento dos telómeros e a instabilidade do sono com base em análises de acoplamento cardiopulmonar. O estudo teve um desenho observacional transversal com 381 participantes (138 homens e 243 mulheres) de idade igual ou superior a 45 anos, com uma média de 58,9 anos (desvio padrão de 7,1 anos). O método de medição do comprimento dos telómeros foi qPCR em tempo real e a instabilidade do sono

foi avaliada através da técnica de acoplamento cardiopulmonar CPC (*Cardiopulmonary Coupling*) que é uma metodologia que analisa a interação entre o coração e os pulmões durante o sono para avaliar a qualidade do sono e identificar distúrbios respiratórios. A intervenção foi a avaliação da associação entre o comprimento dos telómeros e a instabilidade do sono. O desfecho avaliado foi o comprimento dos telómeros em relação à estabilidade do sono. A amostra foi composta por 381 participantes.

Skene et al. (2018) realizaram um estudo experimental controlado com 14 voluntários (10 homens e 4 mulheres) com idades entre 22 e 34 anos (média de $25,8 \pm 3,2$ anos), para analisar os ritmos de 184 metabólitos circulantes em simulações de turnos de trabalho noturno e diurno. O estudo teve um desenho experimental controlado e utilizou questionários como PSQI, SDQ (*Sleep Disorders Questionnaire*) e ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) para avaliar o sono, além de análise de cosinor. Os métodos de medição incluíram ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e RIA (Radioimmunoassay) para avaliar os níveis de cortisol e melatonina. A intervenção envolveu a simulação de turnos de trabalho noturno e diurno. A amostra foi composta por 14 voluntários (10 homens e 4 mulheres).

Vargas et al. (2017) realizaram um estudo experimental controlado com 40 participantes (20 homens e 20 mulheres) com idades entre 18 e 29 anos (média de $22,7 \pm 3,1$ anos), para investigar a resposta do cortisol ao despertar após privação total de sono, destacando se essa resposta é um processo circadiano ou uma resposta ao despertar. O estudo utilizou questionários como PSQI, ESS (*Epworth Sleepiness Scale*), MEQ (*Morningness-Eveningness Questionnaire*) e ISI (*Insomnia Severity Index*) para avaliar o sono, além de actigrafia para monitorar os padrões de sono. Os métodos de medição incluíram ELISA para avaliar os níveis de cortisol. A amostra foi composta por 40 participantes.

Wynchank et al. (2019) fizeram um estudo observacional de coorte longitudinal naturalístico com 2.936 adultos (1.232 homens e 1.704 mulheres) com idades entre 18 e 65 anos, com uma média de 41,8 anos (desvio padrão de 13,1 anos). O ritmo circadiano foi medido utilizando o método WHIIRS (*Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale*), a qualidade do sono foi avaliada com o MCTQ (*Munich Chronotype Questionnaire*) e o comprimento dos telómeros foi medido

por qPCR em tempo real. A população estudada envolveu adultos com atraso no início do sono. A intervenção foi a avaliação do atraso no início do sono. O desfecho avaliado foi a associação entre o atraso no início do sono e o comprimento dos telômeros. A amostra foi composta por 2.936 participantes na onda 1 (fase inicial de coleta de dados) e 1.883 na onda 5 (fase de coleta de dados seis anos após a onda 1). As ondas representam diferentes momentos de coleta de dados ao longo do estudo longitudinal.

3.2.1 Tabela com as características dos estudos

Autor (Data)	Desenho de estudo	População	Idade Média	Métodos de medição					Tamanho da amostra
				Qualidade do Sono	Ritmo circadiano	Telômeros	Cortisol	Melatonina	
Araújo et al. (2016)	Transversal	688 universitários (256 homens e 432 mulheres)	M=21,5 anos / σ 4,5 anos	PSQI	-	-	CLIA (Quimioluminescência) Uma variação da ICMA.	Não menciona método, apenas refere mudanças nos perfis hormonais, incluindo a melatonina.	600 com aumento para 660, por perdas de informação em questionários.
Burgess et al (2017b)	Longitudinal	41 adultos (23 homens e 18 mulheres)	21-52 anos (M=29,4 anos)	Actigrafia de pulso e ICSD-2	DLMO (Dim Light Melatonin Onset) - RIA (Radioimunoensaio)	-	-	RIA (Radioimunoensaio)	40 (22 DCR do Sono e 18 controlos).
Carrol et al. (2016)	Transversal	126 adultos (57 homens e 69 mulheres)	60-88 anos (74 anos)	DSM-IV e ICSD-2	-	qPCR em tempo real	-	-	126 (45 insones e 81 controlos)
Cedernaes et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado	15 homens	M=22,3 anos / σ 1,9 anos	PSQI	Metilação do ADN e qPCR (ARNTL, CRY1 e PER1)	-	ELISA (Ensaio Imunoenzimático), por dedução ao analisar os resultados.	-	15
Chibuzo et al. (2020)	Longitudinal coorte retrospectivo	5.268 participantes (2.192 homens e 3.076 mulheres)	M=70 anos	Jenkins	-	qPCR em tempo real	-	-	5.268
Cribbet et al. (2014)	Transversal	154 adultos (89 homens, 65 mulheres)	45-77 anos	PSQI	-	qPCR em tempo real	-	-	154

Autor (Data)	Desenho de estudo	População	Idade Média	Métodos de medição					Tamanho da amostra
				Qualidade do Sono	Ritmo circadiano	Telômeros	Cortisol	Melatonina	
Grieshober et al. (2019)	Transversal	3.145 mulheres (1.796 europeias-americanas e 1.349 afro-americanas)	M=64 anos / σ 7,1 anos	WHIIRS	-	Southern blot	-	-	3.145
Guyon et al. (2014)	Clínico randomizado crossover design	13 homens	21 anos média	Polissonografia	Cortisol na saliva (RIA) e no sangue (imunoquimioluminescente)	-	RIA (Radioimunoensaio) e ICMA (Ensaio Imunoquimiométrico)	-	13
Kwon et al. (2015)	Observacional transversal	381 adultos (138 homens e 243 mulheres)	\geq 45 anos (M=58,9 anos)	CPC e ECG	-	qPCR em tempo real	-	-	381 indivíduos avaliados
Skene et al. (2018)	Estudo experimental controlado	14 adultos (10 homens e 4 mulheres)	22-34 anos (M=28 anos)	Polissonografia, PSQI, SDQ e ESS	Análise de cosinor e ensaio multiplex nCounter (PER3)	-	ELISA (Ensaio Imunoenzimático)	RIA (Radioimunoensaio)	14 indivíduos saudáveis com idades entre 22 e 34 anos
Vargas et al. (2017)	Estudo experimental controlado	40 adultos (20 homens e 20 mulheres)	18-29 anos (M=22,7 anos)	PSQI, ESS, MEQ e ISI. Actigrafia de pulso	MEQ Autorrelato do cronótipo	-	ELISA (Ensaio Imunoenzimático)	-	40
Wynchank et al. (2019)	Observacional coorte longitudinal naturalístico	2.981 adultos (1.232 homens e 1.950 mulheres)	18-65 anos (M=41,8 anos)	WHIIRS - Mulheres	MCTQ Autorrelato do cronótipo	qPCR adaptado	-	-	2.936 na onda 1 e 1.883 na onda 5

3.2.2. Participantes

Apesar de os estudos selecionados para essa revisão sistemática serem diversos em seus métodos, seguindo as diretrizes do PRISMA 2020, foi contabilizado um total de 12.866 indivíduos de todas as amostras, com idades compreendidas entre 18 e 88 anos. As amostras variaram entre 13 homens jovens a 5.268 idosos. Todos os estudos identificaram o gênero dos participantes, sendo 9.022 mulheres (70,13%) e 3.844 homens (29,87%). As amostras abrangem indivíduos saudáveis, pessoas com distúrbios do sono, mulheres em pós-menopausa, doentes com cancro, diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão e depressão, representando dados demográficos distintos. Analisando a integralidade dos participantes estes representam diversas raças e etnias, incluindo afrodescendentes, caucasianos, coreanos, hispânicos e latinos. Critérios de exclusão abrangentes foram adotados em 8 estudos. Cribbet et al. (2014), por exemplo, excluiu participantes em tratamento imunossupressor e cancro. Carrol et al. (2016) excluiu pessoas com histórico de transtornos psicóticos, uso de drogas que modificam o sistema imunológico, medicamentos psicotrópicos, consumo excessivo de cafeína, abuso de álcool, apneia do sono ou infecções crônicas.

3.2.3. Qualidade do sono

Dos 12 estudos eleitos 4 usaram uma pontuação geral do PSQI para avaliar a qualidade do sono dos participantes. Em Vargas et al. (2017) os participantes completaram o PSQI, a ESS, o MEQ e o ISI. Outro estudo (Carrol et al. 2016) avaliou a qualidade do sono por entrevista clínica estruturada pelo SCID-IV e pelo ICSD-2. Dois estudos usaram a actigrafia de pulso e o cinco restantes usaram um ou mais dos seguintes métodos: Escala de Problemas do Sono de Jenkins, Escala de Avaliação de Insónia da *Women's Health Initiative* (WHIIRS), Polissonografia, CPC combinada com ECG (*Electrocardiogram*), ESS e SDQ.

3.2.4. Ritmo circadiano

Seis estudos foram conduzidos para avaliar a sincronização do ritmo circadiano com o ambiente externo. Em dois desses estudos, a sincronização do ritmo circadiano foi avaliada utilizando métodos de autorrelato de cronótipo, como o MEQ e o MCTQ. Esses questionários são ferramentas reconhecidas para determinar a preferência de sono e vigília de uma pessoa, permitindo a classificação do cronótipo como matutino, vespertino ou intermediário. Em outros dois estudos, a expressão gênica foi utilizada para medir o ritmo circadiano, utilizando técnicas como qPCR para analisar os genes ARNTL, CRY1 e PER1, além do ensaio *multiplex nCounter* para o gene PER3 (*Period Circadian Regulator 3*). Estes genes são conhecidos por desempenhar papéis cruciais na regulação do relógio biológico. Skene et al. (2018) empregaram medidas de cortisol na saliva e no sangue mediados pela análise de Cosinor, que é uma técnica estatística utilizada para investigar ritmos circadianos, enquanto Burgess et al. (2017b) estudaram os níveis de melatonina, utilizando o DLMO e o RIA.

3.2.5. Comprimento dos telómeros

Seis estudos, dos 12 avaliados, fizeram a medição do comprimento dos telómeros. Em 4 estudos os telómeros foram medidos usando o método de qPCR em tempo real que fornece uma estimativa indireta do comprimento dos telómeros com base na quantidade de ADN telomérico relativa ao ADN de referência. Wynchank et al. 2019 usaram o método de qPCR adaptado para medir o comprimento dos telómeros em pares de base. Este método envolveu a utilização do qPCR para amplificar e quantificar o ADN telomérico presente nas amostras de sangue. A quantidade de repetições da sequência telomérica e a quantidade de cópias de um gene singular foi correlacionada para calcular o comprimento médio dos telómeros em pares de bases, isso permite a medição do comprimento dos telómeros em pares de bases mais diretamente. Apenas Chibuzo et al. (2020) utilizaram a técnica de *Southern blot*, a qual implica a separação do ADN em um gel de agarose, seguida pela transferência do ADN para uma membrana de nitrocelulose. A membrana é então hibridizada com uma sonda específica para telómeros, permitindo a detecção e medição do comprimento dos telómeros por autoradiografia (Southern, 1975). Este método

é considerado a referência para medir o comprimento absoluto dos telômeros em kilobases.

3.2.6. Medição do cortisol e melatonina

Cinco estudos examinaram os níveis de cortisol. Em três deles, a técnica ELISA que foi diretamente mencionada. No estudo de Cedernaes et al. (2015), embora não haja uma menção explícita ao uso de ELISA, os resultados sugerem a sua utilização. Em Guyon et al. (2014), as técnicas escolhidas foram o RIA e o ICMA. Araújo et al. (2016) fez uso do CLIA, que é uma variação ICMA, com detecção mais sensível e resultados mais precisos e confiáveis.

Três estudos avaliaram os níveis de melatonina. Araujo et al. (2016) não especificou o método utilizado, enquanto os outros dois empregaram o RIA (*Radioimmunoassay*). Essa técnica é usada para detectar e medir a quantidade de uma substância específica em amostras biológicas (sangue, urina ou saliva). Burgess et al. (2017b) usaram saliva como amostra, enquanto Skene et al. (2018) analisaram o plasma sanguíneo.

3.2.7. Projetos de estudo

Cinco desenhos de estudo incluídos nesta revisão foram transversais. Três estudos tiveram um desenho de estudo longitudinal, com destaque para Chibuzo et al. (2020) que optaram pela coorte retrospectiva. Este formato envolve seguir os participantes ao longo do tempo a partir de um ponto no passado, permitindo avaliar como determinadas exposições os influenciam. Skene et al. (2018) e Vargas et al. (2017) usaram o método experimental controlado, que consiste em submeter os participantes a um ambiente controlado sem interferências externas ou com fatores externos fixados e, por fim, Guyon et al. (2014) fizeram uso de um design randomizado *crossover* onde os participantes foram submetidos a duas condições diferentes (4 horas de sono versus 10 horas de sono) em ordem aleatória. Esse *design* experimental permite controlar variáveis individuais e reduzir o viés, pois os mesmos participantes são expostos a ambas as condições, permitindo uma comparação direta dos efeitos da privação de sono em relação ao sono adequado dentro do mesmo grupo.

3.3. Avaliação do risco de viés dos estudos eleitos

O risco de viés incluídos nesta revisão sistemática foi verificada pela ferramenta Cochrane de visualização para avaliação de risco de viés em uma revisão sistemática – Robvis (Genérica). Dois revisores aplicaram independentemente a ferramenta de avaliação de risco de viés a cada estudo incluído, as divergências foram resolvidas por consenso. Eles registraram informações de apoio e justificativas para os julgamentos de risco de viés utilizando uma escala que incluía as seguintes categorias: *critical, high, unclear, some concerns, moderate, low, no information, not applicable*. Os motivos avaliados para rebaixar a qualidade dos estudos foram: 1) falta de clareza nos critérios de elegibilidade dos participantes; 2) dependência de informações autorrelatadas; 3) ausência de ocultação dos participantes e avaliador; 4) ausência de ocultação do avaliador na verificação dos resultados; (5) perda de acompanhamento e (6) ter relato seletivo. Seguindo a orientação dada para RoBvis (Genérica) derivamos um resumo geral do julgamento de 'Risco de viés' (*Low, Moderate, High*). O resultado da avaliação de viés dos estudos pode ser verificado na tabela inclusa no anexo.

3.4. Resultados individuais dos estudos

Sendo a insónia uma potencial manifestação clínica dos distúrbios do sono relacionados com o ritmo circadiano, mas com critérios próprios de diagnóstico, é importante efetuar a associação do comprimento dos telómeros com esses distúrbios do sono.

O estudo de Carrol et al. (2016) descobriu que a insónia está associada a telómeros mais curtos especificamente em seniores, entre 70 e 88 anos, indicando que o impacto da insónia no envelhecimento celular pode ser mais pronunciado à medida que a idade avança. Esta observação é parcialmente confirmada por Wynchank et al. (2019), que identificaram uma associação entre cronótipos tardios e telómeros mais curtos, sugerindo que alterações nos padrões naturais de sono, incluindo insónia, podem contribuir para o envelhecimento celular acelerado.

Chibuzo et al. (2020) observaram que indivíduos que sentem cansaço pela manhã possuem telómeros significativamente mais curtos. Este achado sugere que a percepção subjetiva de descanso está associada à saúde telomérica, reforçando a ideia de que não apenas a quantidade, mas a qualidade do sono é crucial para a manutenção dos telómeros.

Grieshober et al. (2019) mostraram que uma maior duração do sono está associada a um comprimento telomérico mais longo em mulheres na pós-menopausa. Este resultado destaca que as respostas biológicas ao sono podem variar significativamente com o contexto hormonal e biológico, sugerindo uma interação complexa entre sexo, idade, e fatores biológicos na relação sono-telómero.

Cribbet et al. (2014) e Kwon et al. (2015) não encontraram associações significativas entre a qualidade do sono e o comprimento dos telómeros, o que pode indicar que outros fatores não avaliados nesses estudos podem influenciar essa relação. A falta de consistência nas descobertas realça a complexidade dos mecanismos pelo qual o sono influencia a saúde telomérica, e sugere a necessidade de mais investigações para esclarecer essas conexões.

Araújo et al. (2016) não encontraram uma associação estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos de cortisol e a qualidade do sono em estudantes universitários, sugerindo que a relação entre sono e regulação do cortisol pode ser influenciada por outros fatores ou variar entre diferentes populações.

Burgess et al. (2017b) demonstraram que a variabilidade intraindividual do sono pode ser maior em indivíduos com DSWPD comparado a controles saudáveis. Essa variabilidade é capaz de influenciar o DLMO, indicando que alterações no padrão de sono podem afectar marcadores cruciais do ritmo circadiano e impactar o tratamento e a saúde geral.

Cedernaes et al. (2015) observaram que a privação total de sono afecta a metilação do ADN e a expressão génica dos genes do relógio circadiano, o que pode desregular a resposta metabólica e glicémica. Esse impacto sugere uma conexão direta entre a perda de sono e alterações no metabolismo energético, incluindo a resistência à insulina.

Guyon et al. (2014) relataram que a restrição de sono aumenta significativamente os níveis da hormona adrenocorticotrófica e influencia a variação diária do cortisol, destacando como a privação de sono pode afectar adversamente o ritmo circadiano do cortisol e potencialmente aumentar o *stress*.

Skene et al. (2018) encontraram que os horários de trabalho afectam os ritmos metabólicos, com diferenças significativas entre os turnos diurno e noturno. A melatonina e o cortisol, hormonas que seguem ritmos circadianos controlados pelo núcleo supraquiasmático, mantiveram uma fase estável após ambos os turnos simulados. Esta descoberta ressalta a importância das pistas comportamentais externas na regulação dos ritmos metabólicos e sugere que as interrupções nos ritmos circadianos podem ter implicações metabólicas significativas.

Vargas et al. (2017) observaram que a privação total de sono causa uma atenuação na resposta do cortisol ao despertar e diferenças significativas nos níveis matinais de cortisol, o que pode afectar a regulação hormonal e o funcionamento metabólico. Este estudo também enfatiza a influência do ritmo circadiano na resposta hormonal ao despertar.

3.4.1. Tabela com o resumo dos resultados relatados nos estudos

Autor (Data)	Resumo dos resultados relatados pelos estudos
Araújo et al. (2016)	Não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos de cortisol e a qualidade do sono em estudantes universitários.
Burgess et al (2017b)	Os resultados indicam que a variabilidade intraindividual do sono pode ser maior no DSWPD em comparação com controlos saudáveis, e isso pode influenciar a variabilidade no DLMO. Indivíduos com DSWPD que apresentam maior variabilidade no sono são mais propensos a experimentar uma alteração no DLMO, o que pode impactar os sintomas do sono e o momento ideal para o tratamento com luz e/ou melatonina para o DSWPD.

	<p>Estudos mostraram que a variabilidade do sono em distúrbios do ritmo circadiano, como DSWPD, pode ter impacto negativo na saúde. A avaliação do ritmo circadiano, por meio de marcadores como o DLMO, é essencial para diagnosticar e tratar esses distúrbios de sono. Distúrbios no ritmo circadiano, como DSWPD, podem causar problemas de sono e influenciar a saúde geral dos indivíduos.</p>
Carrol et al. (2016)	<p>A associação da idade com o comprimento dos telómeros em casos de insónia foi estatisticamente significativa, indicando que a idade influencia o comprimento dos telómeros em pacientes com insónia. Especificamente, a insónia foi associada a telómeros mais curtos em adultos com idades entre 70 e 88 anos, mas não em participantes com menos de 70 anos de idade, sugerindo que a relação entre insónia e comprimento dos telómeros é mais pronunciada em idades mais avançadas.</p>
Cedernaes et al. (2015)	<p>As descobertas do estudo indicaram que a privação total de sono afecta a metilação do ADN e a expressão génica de genes do relógio circadiano em tecidos adiposo e muscular esquelético. Isso sugere que a perda de sono pode desregular a expressão dos genes do relógio circadiano, influenciando a resposta metabólica e glicémica. Essas alterações podem ter impacto na regulação do metabolismo energético e na resistência à insulina.</p>
Chibuzo et al. (2020)	<p>A associação entre a qualidade geral do sono e o comprimento dos telómeros não foi estatisticamente significativa. Indivíduos que nunca se sentiram descansados pela manhã tiveram telómeros significativamente mais curtos do que aqueles que sempre se sentiram descansados, indicando uma associação entre não se sentir bem descansado de manhã e o comprimento dos telómeros. Essa associação foi considerada significativa após ajustes de fatores demográficos, de estilo de vida e relacionados à saúde, sugerindo que a sensação de descanso</p>

	matinal pode influenciar o comprimento dos telómeros em seniores.
Cribbet et al. (2014)	a qualidade do sono medida pelo PSQI não teve uma associação estatisticamente significativa com o comprimento dos telómeros em adultos de meia-idade e seniores.
Grieshober et al. (2019)	A associação entre distúrbios do sono e o comprimento dos telómeros foi direcionalmente semelhante, indicando uma tendência, mas não foi estatisticamente significativa. No entanto, os resultados sugerem que uma maior duração do sono está associada a um LTL mais longo em mulheres na pós-menopausa.
Guyon et al. (2014)	A restrição de sono resultou em um aumento significativo nos níveis do hormônio adrenocorticotrófico pela manhã e influenciou a variação diária do cortisol, um hormônio associado ao <i>stress</i> . Esses resultados indicam que a privação de sono impacta a actividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal de forma dependente do horário, afectando o ritmo circadiano do cortisol e sugerindo uma relação entre sono, <i>stress</i> e regulação hormonal.
Kwon et al. (2015)	Não foi encontrada uma associação significativa entre o PSQI e o comprimento dos telómeros no estudo mencionado
Skene et al. (2018)	As informações indicam que os ritmos metabólicos são afectados pelos horários de trabalho, com diferenças entre os turnos diurno e noturno. A melatonina e o cortisol, hormônios que seguem ritmos circadianos controlados pelo núcleo supraquiasmático, mantiveram uma fase estável após ambos os turnos simulados. Os metabólitos apresentam ritmicidade de 24 horas após o turno diurno, mas não após o noturno, sugerindo que a exposição a pistas comportamentais externas influencia os ritmos metabólicos. Isso implica que a regulação do metabolismo está associada aos horários de actividade e

	descanso, demonstrando a importância de considerar os ritmos circadianos na compreensão da fisiologia metabólica.
Vargas et al. (2017)	Os resultados evidenciaram que a privação total de sono causou diferenças significativas nos níveis matinais de cortisol em comparação com o grupo controle. Os participantes privados de sono apresentaram níveis mais baixos de cortisol após o despertar. Além disso, a privação de sono foi associada a uma resposta do cortisol ao despertar atenuada, indicando uma recuperação pós-resposta menos eficaz. Isso sugere que a privação de sono não só afecta o estado de alerta e o desempenho cognitivo, mas também a regulação hormonal e o funcionamento metabólico. O estudo também destacou a influência do ritmo circadiano na resposta do cortisol ao despertar, com a preferência circadiana dos participantes associada a variações nessa resposta. Além disso, o estudo considera o cortisol ao despertar como distinto do ritmo circadiano natural do cortisol.
Wynchank et al. (2019)	Foi identificada uma associação entre o atraso do ritmo circadiano e telómeros mais curtos. Indivíduos com um cronótipo tardio auto-relatado e indicadores de ritmo circadiano atrasado apresentaram telómeros significativamente mais curtos, após ajuste para fatores sociodemográficos e de saúde. Também não foi observada uma associação entre sintomas de insónia e duração do sono com telómeros mais curtos no estudo.

4. Discussão

4.1. Interpretação geral dos resultados

O impacto dos distúrbios do sono no envelhecimento celular, especialmente na saúde dos telómeros, é bem documentado nos estudos de Carrol et al. (2016) e Chibuzo et al. (2020), que evidenciam como a insónia e a percepção negativa

da qualidade do sono estão ligadas ao encurtamento dos telómeros. Esta relação direta entre a qualidade do sono e a senescência celular ecoa nos trabalhos de Foster et al. (2013) e Mohd et al. (2021), que discutem como a desregulação dos ritmos circadianos afecta a produção de melatonina e cortisol, biomarcadores essenciais para a manutenção do ciclo de sono-vigília e para a saúde metabólica e celular. Estudos como os de Wilking et al. (2013) sugerem que esses efeitos também são fundamentais para processos de cicatrização e recuperação em procedimentos dentários, ressaltando a importância do conhecimento e seguimento adequado do sono na medicina dentária.

Cribbet et al. (2014) acrescentam uma dimensão importante ao demonstrar que a percepção subjetiva da qualidade do sono pode moderar a associação entre idade e comprimento dos telómeros. Este ponto alinha-se com as observações de Walker (2019), que salienta em como uma boa noite de sono beneficia quase todas as funções biológicas, incluindo a imunidade e a cicatrização. Sardaro et al. (2019) destacam que o stress oxidativo tem implicações diretas na prevalência de cáries dentárias e no desenvolvimento de doenças periodontais, além de estar associado a doenças da mucosa oral, como o cancro oral e a estomatite aftosa. Wilking et al. (2013) discutem como a desregulação dos ritmos circadianos pode aumentar o stress oxidativo, impactando negativamente a saúde oral e geral. Juntos, esses estudos sugerem que a desregulação do ciclo do sono pode levar a um aumento do stress oxidativo, o que, por sua vez, contribui para o desenvolvimento de doenças periodontais e outras condições de saúde oral. Portanto, a regulação adequada do sono e a redução do stress oxidativo são essenciais para a manutenção da saúde oral e geral.

Grieshober et al. (2019) e Kwon et al. (2015) mostram que tanto a duração quanto a estabilidade do sono são fundamentais para a saúde dos telómeros. Grieshober et al. (2019) identificam uma associação entre a duração do sono e o comprimento dos telómeros, uma descoberta que se conecta com a importância da regulação do ciclo dia-noite, como discutido por Foster et al. (2013). Por sua vez, Kwon et al. (2015) destacam que a instabilidade do sono está diretamente relacionada a telómeros mais curtos, reforçando a ideia de que

a qualidade do sono é crucial para a manutenção da estabilidade genética e, conseqüentemente, para a saúde oral.

Wynchank et al. (2019) abordam as conseqüências de variações nos ritmos circadianos, especificamente atrasos na fase de sono, que estão associadas a mudanças na saúde metabólica e no comprimento dos telômeros. Este estudo reitera a importância de manter um alinhamento adequado entre os ritmos circadianos e os ciclos naturais de luz e escuridão para promover a saúde geral, um conceito que se alinha com as discussões de Klarsfeld et al. (2017) e Carskadon et al. (2011) sobre como os ritmos circadianos afetam as funções biológicas e a regulação hormonal, e suas implicações na saúde dentária.

Araújo et al. (2016) e Guyon et al. (2014) demonstram que a falta de sono eleva os níveis de cortisol, um indicador de *stress*. Burgess et al. (2017) revelam que perturbações no sono desregulam a produção de melatonina, afetando diretamente os ritmos biológicos. Esses achados estão alinhados com as discussões sobre a importância da regularidade da exposição à luz e escuridão para manter o equilíbrio dos ritmos circadianos e hormonais, conforme destacado por Foster et al. (2013) e Mohd et al. (2021). A relevância desses biomarcadores não se limita apenas à saúde metabólica geral, mas também tem implicações diretas na medicina dentária, onde o *stress* oxidativo influencia significativamente a patogênese da doença periodontal e o desenvolvimento de cárie dentária, conforme indicado por Sardaro et al. (2019).

Adicionalmente, Skene et al. (2018) e Cedernaes et al. (2015) investigam como alterações nos horários de trabalho e a privação de sono afetam os ritmos metabólicos e a expressão genética circadiana, ilustrando os efeitos negativos de um ciclo de sono-vigília desregulado. Isto ressoa com a evidência de Walker (2019), que enfatiza os benefícios de um sono reparador para funções biológicas incluindo metabolismo e imunidade, destacando a conexão entre um sono adequado e a eficácia dos tratamentos e recuperação em medicina dentária, como observado em Wilking et al. (2013).

Vargas et al. (2017) examinam como a resposta do cortisol ao despertar é afetada pela privação total de sono, mostrando que a interrupção do sono pode desregular temporariamente o sistema endócrino e exacerbar a resposta ao *stress*. Este efeito do cortisol não apenas impacta a saúde sistêmica, mas

também pode influenciar adversamente a saúde oral, exacerbando condições inflamatórias e degradando a qualidade da resposta imune local, o que é fundamental para combater infecções e promover a cicatrização em procedimentos dentários.

4.2. Limitações das evidências

Alguns dos estudos analisados, como o de Araújo et al. (2016) e o de Skene et al. (2018), sofreram de viés de seleção devido ao recrutamento voluntário e à escolha de participantes específicos, como indivíduos saudáveis e jovens. Essas escolhas podem resultar em amostras não representativas de populações mais amplas, limitando a generalização dos resultados para outros grupos etários ou condições de saúde.

Burgess et al. (2017b) destacaram o potencial viés de relato incorreto dos padrões de sono pelos participantes, o que pode comprometer a precisão dos dados coletados. Este tipo de viés é comum em estudos que dependem de autorrelato para coletar informações sobre hábitos de sono e saúde, o que pode levar a uma interpretação errônea das associações.

Chibuzo et al. (2020) e Carrol et al. (2016) enfrentaram limitações relacionadas à exclusão de participantes com características específicas, como distúrbios psiquiátricos ou telômeros acima de determinado comprimento. Isso pode introduzir viés de seleção e limitar a diversidade da amostra, impactando negativamente a representatividade e a confiabilidade dos resultados.

Outros estudos, incluindo Vargas et al. (2017) e Guyon et al. (2014), tinham amostras limitadas a certos grupos demográficos, como adultos jovens e com formação escolar ou apenas homens jovens. A falta de diversidade nas amostras restringe a aplicabilidade dos resultados a outros grupos populacionais, como mulheres, idosos ou pessoas com diferentes níveis educacionais.

A natureza transversal de muitos estudos, como destacado por Carrol et al. (2016), impede a determinação de relações de causa e efeito entre os fatores estudados. Isso indica a necessidade de estudos longitudinais para melhor elucidar as associações entre distúrbios do ritmo circadiano, qualidade do sono e biomarcadores.

Grieshober et al. (2019) e outros estudos realizaram esforços para ajustar modelos estatísticos para covariáveis comuns, mas ainda existe a necessidade de um controle mais rigoroso de variáveis que podem influenciar os resultados, como fatores de estilo de vida, condições de saúde preexistentes e fatores ambientais.

Essas limitações ressaltam a importância de interpretar os resultados com cautela. Recomenda-se que futuras pesquisas abordem essas questões metodológicas para aumentar a validade e aplicabilidade dos resultados em contextos clínicos e de saúde pública.

4.3. Limitações do processo de revisão

A pesquisa foi conduzida em bases de dados selecionadas, incluindo Scielo, PubMed e Cochrane Database of Systematic Reviews. Embora estas plataformas sejam abrangentes, a escolha pode ter limitado o acesso a estudos relevantes disponíveis em outras bases de dados não incluídas na busca, potencialmente omitindo informações importantes. Todos os registros excluídos automaticamente pelo software *Covidence* foram revisados manualmente por dois revisores. Apesar disso, esta etapa pode introduzir um elemento de subjetividade na seleção dos estudos. Dependendo da interpretação dos critérios pelos revisores, estudos relevantes podem ter sido inadvertidamente excluídos ou estudos menos relevantes incluídos. Além disso, as divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso, uma prática padrão; no entanto, essa abordagem pode algumas vezes levar a compromissos que favorecem a inclusão ou exclusão de estudos baseados em acordos mútuos em vez de uma avaliação estritamente objetiva. Isso poderia afectar a neutralidade da seleção de estudos. A revisão sistemática adotou uma síntese narrativa dos dados devido à heterogeneidade dos estudos, limitando a capacidade de realizar meta-análises quantitativas, que poderiam fornecer *insights* mais concretos sobre a magnitude dos efeitos e a consistência dos resultados através de estudos. Além disso, a revisão foi realizada até 03.01.2024, e estudos publicados após essa data não foram incluídos, o que pode significar que os resultados da revisão não refletem completamente o conhecimento atual. Por isso, é essencial considerar esses fatores ao interpretar os resultados da revisão, pois eles

influenciam a validade geral das análises e recomendações derivadas desta revisão sistemática.

4.4. Implicações para prática, medidas de saúde pública e investigações futuras

Os resultados encontrados nesta revisão têm implicações diretas para a Medicina Dentária, sugerindo que a integração da avaliação do sono e do ritmo circadiano nas práticas médico-dentárias pode ser benéfica. Por exemplo, médico-dentistas poderiam considerar o cronótipo e a qualidade do sono como fatores influentes durante a elaboração do plano de tratamento e a execução de tratamentos, particularmente em procedimentos que requerem recuperação e cicatrização ótimas. Medidas de saúde pública voltadas para a promoção de higiene do sono entre os pacientes podem ajudar a reduzir a prevalência de condições orais relacionadas com *stress* e ao envelhecimento celular acelerado. Futuras pesquisas devem focar-se na realização de estudos longitudinais e ensaios clínicos que explorem especificamente a ligação entre os ritmos circadianos, qualidade do sono e saúde oral, com o objetivo de desenvolver estratégias de intervenção eficazes para prevenção e manutenção de doenças orais nas diferentes populações.

Adotar esta abordagem mais centrada não apenas contextualiza a discussão para o campo da Medicina Dentária, como também destaca a relevância prática dos resultados da revisão sistemática para profissionais e investigadores da área.

5. Conclusão

Esta revisão sistemática teve como objetivo investigar o impacto dos distúrbios do sono relacionados com o ritmo circadiano sobre os biomarcadores de cortisol e melatonina e no comprimento dos telómeros, um indicador do processo metabólico celular. Os resultados indicam uma associação entre a desregulação do ritmo circadiano e variações nesses biomarcadores e o envelhecimento celular, o que pode influenciar a estabilidade metabólica e hormonal. No entanto, deve-se considerar as limitações dos estudos incluídos e do processo de revisão ao interpretar esses achados. A variabilidade nos

desenhos dos estudos e a heterogeneidade nas amostras e métodos de avaliação limitam a capacidade de generalização dos resultados. Os estudos revisados demonstram que a privação de sono e os distúrbios do ritmo circadiano afetam significativamente a secreção de cortisol, com implicações para o *stress* e a recuperação hormonal. A produção de melatonina é impactada pela desregulação do ritmo circadiano, influenciando a qualidade do sono e a saúde geral e indivíduos com distúrbios do ritmo circadiano apresentam telómeros mais curtos, sugerindo um envelhecimento celular acelerado.

No contexto da medicina dentária, essas descobertas têm implicações importantes. O envelhecimento celular e os desequilíbrios hormonais afetam a saúde oral, influenciando processos como a cicatrização de feridas, a resposta imune e desenvolvimento de doença periodontal e cárie dentária. A regulação adequada do ritmo circadiano pode desempenhar um papel crucial na otimização dos cuidados dentários e no manejo de condições orais crônicas. Abordagens mais integrativas no tratamento dentário, que considerem o sono e os ritmos circadianos, podem promover uma saúde oral mais abrangente e duradoura. Futuras pesquisas devem focar-se em estudos longitudinais e ensaios clínicos que explorem especificamente a ligação entre os ritmos circadianos, qualidade do sono e saúde oral, com o objetivo de desenvolver estratégias de intervenção eficazes para a prevenção e manutenção de doenças orais nas diferentes populações. Os resultados desta revisão ressaltam a importância de manter um ritmo circadiano sono-vigília regular para a saúde geral e oral, destacando a necessidade de mais estudos para entender plenamente essas relações complexas.

6. Outras informações

6.1. Registo e protocolo

Esta revisão sistemática da literatura utilizou-se do modelo de relato *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis - PRISMA 2020* (Page et al., 2019) e foi registrada na plataforma online aberta *Open Science Framework – OFS*, no dia 15.01.2024, pelo código DOI 10.17605/OSF.IO/APX64.

6.2. Apoio e revisão

O presente estudo foi realizado sem qualquer financiamento externo público ou privado, sendo conduzido exclusivamente com recursos da pesquisadora.

6.3. Conflito de interesses

Declaro que não possuo conflitos de interesse relacionados a esta pesquisa de revisão sistemática e que não tenho vínculos financeiros, interesses comerciais ou relações pessoais que possam afectar minha imparcialidade na condução desta revisão.

7. Referências bibliográficas

1. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. *Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis*. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Sep;83:25–41. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2017.05.018](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018).
2. American Academy Of Sleep Medicine (AASM). *International classification of sleep disorders*. Darien, IL: American Academy Of Sleep Medicine; 2014.
3. Androulakis IP. *Circadian rhythms and the HPA axis: A systems view*. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2021 Jan 12;13(4). DOI: [10.1002/wsbm.1518](https://doi.org/10.1002/wsbm.1518).
4. Araújo MFM de, Vasconcelos HCA de, Marinho NBP, Freitas RWJF de, Damasceno MMC. *Níveis plasmáticos de cortisol em universitários com má qualidade de sono*. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2016 Mar;24(1):105–10. DOI: [10.1590/1414-462X201600010227](https://doi.org/10.1590/1414-462X201600010227).
5. Ávila Darcia, Sergio. *Implicaciones Del Trabajo Nocturno y/o Trabajo Por Turnos Sobre La Salud*. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2016 33(1), 70-78. DOI: [S1409-00152016000100070-cri](https://doi.org/S1409-00152016000100070-cri).
6. Azeredo-Bittencourt PDL, Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. *Study of the Effect of Obstructive Sleep Apnea on Telomere Length and Its Associated Mechanisms* [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872816>.
7. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. *The impact of oxidative ADN damage and stress on telomere homeostasis*. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019 Jan;177:37–45. DOI: [10.1016/j.mad.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.013).
8. Benca, R; Barabadi, NS; Dave, A; Chen, I; Rumble, M; Riedner, B; Mander, B. *Sleep Oscillations in Insomnia and Aging*. 2022. *WIREs Mech Dis*, 47, 402-403. DOI: [10.1038/s41386-022-01486-z](https://doi.org/10.1038/s41386-022-01486-z).
9. Benes, L, Degrande, G, Ducloux, N, Horriere, F, Karsenty, H. *Melatonin buccal delivery for treating circadian rhythm disorders*. 1994. *WIREs Mech Dis*, 21, 551-552. DOI: [10.1038/s41386-022-01486-z](https://doi.org/10.1038/s41386-022-01486-z).
10. Bjorvatn B. *Delayed Sleep Phase Syndrome in Adolescents and Young Adults*. *Sleep, Personality, Developmental History, Circadian Rhythm, Daytime*

Functioning and Treatment [Internet]. clinicaltrials.gov. 2016. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00834886?term=NCT00834886&rank=1&tab=table>.

11. Bjorvatn B, Pallesen S, Waage S, Thun E, Blytt KM. *The effects of bright light treatment on subjective and objective sleepiness during three consecutive night shifts among hospital nurses – a counter-balanced placebo-controlled crossover study*. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2020 Oct 20. DOI: [10.5271/sjweh.3930](https://doi.org/10.5271/sjweh.3930).

12. Blackburn EH. *Telomere states and cell fates*. Nature. 2000 Nov;408(6808):53–6. PMID: 11081503. DOI: [10.1038/35040500](https://doi.org/10.1038/35040500).

13. Boeger R. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. *Circadian Phase Adjustment and Improvement of Metabolic Control in Night Shift Workers* [Internet]. clinicaltrials.gov. 2017. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02108353>.

14. Boivin DB, Boudreau P, Kosmadopoulos A. *Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact*. Journal of Biological Rhythms [Internet]. 2021 Dec 30;37(1):3–28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832572/>. DOI: [10.1177/07487304211064218](https://doi.org/10.1177/07487304211064218).

15. Boutin JA. *Mélatonine - Petit précis à l'usage des trop enthousiastes. médecine/sciences* [Internet]. 2022 Jan 1; 38(1):89–95. Disponível em: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2022/01/msc200426/msc200426.html. DOI: [10.1051/medsci/2021115](https://doi.org/10.1051/medsci/2021115).

16. Budkowska M, Cecerska-Heryć E, Marcinowska Z, Siennicka A, Dołęgowska B. *The Influence of Circadian Rhythm on the Activity of Oxidative Stress Enzymes*. International Journal of Molecular Sciences. 2022 Nov 17;23(22):14275. DOI: [10.3390/ijms232214275](https://doi.org/10.3390/ijms232214275).

17. Burgess HJ, Park M, Wyatt JK, Rizvydeen M, Fogg LF. *Sleep and circadian variability in people with delayed sleep–wake phase disorder versus healthy controls*. Sleep Medicine. 2017 Jun;34:33–9. DOI: [10.1016/j.sleep.2017.02.019](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.02.019).

18. Burgess H, Rush University Medical Center, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). *Sleep Length and Circadian Regulation in Humans*

[Internet]. clinicaltrials.gov. 2016. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00843843?tab=results>.

19. Burgess H, Rush University Medical Center, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). *Circadian Phase Assessments at Home* [Internet]. clinicaltrials.gov. 2017. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01487252?term=NCT01487252&rank=1>

-

20. Burke TM, Markwald RR, McHill AW, Chinoy ED, Snider JA, Bessman SC, et al. *Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro*. *Science Translational Medicine* [Internet]. 2015 Sep 16;7(305):305ra146–6. Disponível em: <https://stm.sciencemag.org/content/7/305/305ra146>. DOI: 10.1038/s413 86-022-01486-z.

21. Cable J, Schernhammer E, Hanlon EC, Vetter C, Cedernaes J, Makarem N, et al. *Sleep and circadian rhythms: pillars of health—a Keystone Symposia report*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2021 Aug 2;1506(1):18–34. DOI: 10.1111/nyas.14661.

22. Cardoso L, Castro J, Olívia R, Ruback T, José B, Trigo P, et al. *Transtornos do Ciclo Sono-Vigília/ Circadiano: Uma Revisão de Literatura*. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR* [Internet]. 2014;7(2):38–43. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140702_165353.pdf.

23. Carroll JE, Esquivel S, Goldberg A, Seeman TE, Effros RB, Dock J, et al. *Insomnia and Telomere Length in Older Adults*. *Sleep* [Internet]. 2016 Mar 1;39(3):559–64. Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article/39/3/559/2453965>. DOI.:10.5665/sleep.5526.

24. Carroll JE, Irwin MR, Seeman TE, Diez-Roux AV, Prather AA, Olmstead RG, et al. *Obstructive sleep apnea, nighttime arousals, and leukocyte telomere length: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. 2019 Jul 8;42(7). DOI: 10.1093/sleep/zsz089.

25. Carskadon MA, Dement WC. *Normal Human Sleep*. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* [Internet]. Elsevier Saunders; 2011. p. 16–26. DOI: 10.1016/B978-1-4160-6645-3.00002-5.

26. Carvalhas-Almeida C, Cavadas C, Álvaro AR. *The impact of insomnia on frailty and the hallmarks of aging*. Aging Clinical and Experimental Research. 2022 Dec 30;35(2):253–69. DOI: [10.1007/s40520-022-02310-w](https://doi.org/10.1007/s40520-022-02310-w).
27. Cedernaes J, Osler ME, Voisin S, Broman JE, Vogel H, Dickson SL, et al. *Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015 Sep;100(9):E1255–61. DOI: [10.1210/JC.2015-2284](https://doi.org/10.1210/JC.2015-2284).
28. Chibuzo Iloabuchi, Innes KE, Sambamoorthi U. *Association of sleep quality with telomere length, a marker of cellular aging: A retrospective cohort study of older adults in the United States*. Sleep Health. 2020 Aug 1;6(4):513–21. DOI: [10.1016/j.sleh.2019.12.003](https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.12.003).
29. Chuaire L. *Telomere and Telomerase: Brief review of a history initiated by Hermann Müller and Barbara McClintock*. Colombia Médica [Internet]. 2006 Dec 1;37(4):332–5. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S165795342006000400014&script=sci_arttext&tlng=en.
30. Cribbet MR, Carlisle M, Cawthon RM, Uchino BN, Williams PG, Smith TW, et al. *Cellular Aging and Restorative Processes: Subjective Sleep Quality and Duration Moderate the Association between Age and Telomere Length in a Sample of Middle-Aged and Older Adults*. Sleep. 2014 Jan 1;37(1):65–70. DOI: [10.5665/sleep.3308](https://doi.org/10.5665/sleep.3308).
31. Crowley S. Rush University Medical Center. *Adolescent Circadian Misalignment: Mechanistic Studies of Sleep and Light* [Internet]. clinicaltrials.gov. 2024. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04921215>.
32. Cuesta M, Cermakian N, Boivin DB. *The effects of a cortisol analog on human circadian oscillators*. 2013;36:A36.
33. Dijk DJ, Duffy JF. *Novel Approaches for Assessing Circadian Rhythmicity in Humans: A Review*. Journal of Biological Rhythms. 2020 Jul 23;35(5):421–38. DOI: [10.1177/0748730420940483](https://doi.org/10.1177/0748730420940483).
34. Doghramji, K. *Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents*. Revista de Medicina do Sono, 2007; 3(5 Suppl): S17-S23.

35. Duffy JF, Wang W, Murphy AS, Isherwood CM, Chinoy ED, Kim JH, et al. 1617c *Circadian and sleep homeostatic intervention strategies for older shift workers*. *Occupational and Environmental Medicine* [Internet]. 2018 Apr 1; 75(Suppl 2):A36–6. Disponível em: https://oem.bmj.com/content/75/Suppl_2/A36.1. DOI: [10.1136/oemed-2018-ICOHabstracts.102](https://doi.org/10.1136/oemed-2018-ICOHabstracts.102).
36. Duffy JF, Zitting KM, Chinoy ED. *Aging and Circadian Rhythms*. *Sleep Medicine Clinics* [Internet]. 2015 Dec;10(4):423–34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648699/>. DOI: [10.1016/j.jsmc.2015.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.002).
37. Epel E, Blackburn E. *O Segredo está nos telômeros: receita revolucionária para manter a juventude e viver mais e melhor*. 2ª ed. São Paulo: Planeta do Brasil; 2023.
38. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. *Accelerated telomere shortening in response to life stress*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2004 Dec 1;101(49):17312–5. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/101/49/17312.short>. DOI: [10.1073/pnas.0407162101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101).
39. Epel ES, Prather AA. *Stress, Telomeres, and Psychopathology: Toward a Deeper Understanding of a Triad of Early Aging*. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2018 May 7;14(1):371–97. DOI: [10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054).
40. Figueiro, M. G., Wood, B., Plitnick, B., & Rea, M. S. *The impact of light from computer monitors on melatonin levels in college students*. *Neuro Endocrinology Letters*, 2011 Abr 30, 32(2), 158-163. PMID: [21552190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21552190/).
41. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. *Circadian disruption and human health*. *Journal of Clinical Investigation*. 2021 Oct 1;131(19). DOI: [10.1172/JCI148286](https://doi.org/10.1172/JCI148286).
42. Fonseca Costa, S. S., Robinson-Rechavi M, Ripperger JA. *Single-cell transcriptomics allows novel insights into aging and circadian processes*. *Briefings in Functional Genomics* [Internet]. 2020 Jul 7; 19(5-6):343–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716582/>. DOI: [10.1093/bfpg/elaa014](https://doi.org/10.1093/bfpg/elaa014).

43. Foster, R. G. *Melatonin*. *Current Biology*. 2021, 31(22), R1456-R1458. DOI: [10.1016/j.cub.2021.10.029](https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.10.029).
44. Foster RG, Kreitzman L. *The rhythms of life: what your body clock means to you!* *Experimental Physiology*. 2013 Dec 20;99(4):599–606. DOI: [10.1113/expphysiol.2012.071118](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.071118).
45. Fournier M, d'Arripe-Longueville F, Rovere C, Easthope CS, Schwabe L, El Methni J, et al. *Effects of circadian cortisol on the development of a health habit*. *Health Psychology*. 2017 Nov;36(11):1059–64. DOI: [10.1037/hea0000510](https://doi.org/10.1037/hea0000510).
46. Gaine ME, Chatterjee S, Abel T. *Sleep Deprivation and the Epigenome*. *Frontiers in Neural Circuits*. 2018 Feb 27;12(14). DOI: [10.3389/fncir.2018.00014](https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00014).
47. Garbellotto G I, Fernanda Jardim Reis, Maria A, Carla Haas Piovesan, Gustavo S, Oliveira S, et al. *Salivary cortisol and metabolic syndrome component's association*. *ABCD*. 2018 Jun 21;31(1). DOI: [10.1590/0102-672020180001e1351](https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1351).
48. Gil-Lozano M, Hunter PM, Behan LA, Gladanac B, Casper RF, Brubaker PL. *Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2016 Jan 1;310(1):E41–50. DOI: [10.1152/ajpendo.00298.2015](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00298.2015).
49. Giménez Badía S, Albares Tendero J, Canet Sanz T, Jurado Luque M a J, Madrid Pérez JA, Merino Andreu M, et al. *Trastorno de retraso de la fase del sueño y del despertar. Síndrome de retraso de fase*. *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2016 Sep 1;18(71):e129–39. Disponible em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113976322016000300017. ISSN 1139-7632.
50. Goichot B, Weibel L, Chapotot F, Gronfier C, Piquard F, Brandenberger G. *Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1998 Aug 1;275(2):E243–8. DOI: [10.1152/ajpendo.1998.275.2.E243](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.275.2.E243).

51. Gómez, F., Curcio, C.-L., & Benjumea, Á.-M. *El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) al envejecer: Cortisol salival en ancianos*. Acta Medica Colombiana. 2016 Abr, 41(2), 130-137.
52. Gottlieb DJ, Bhatt DL. *More Evidence That We Could All Use a Good Night's Sleep*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Jan;73(2):145–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.019.
53. Grieshober L, Wactawski-Wende J, Rachael Hageman Blair, Mu L, Liu JM, Nie J, et al. *A Cross-Sectional Analysis of Telomere Length and Sleep in the Women's Health Initiative*. 2019 Sep 1;188(9):1616–26. DOI: 10.1093/aje/kwz134.
54. Gutiérrez-Amavizca BE, Gutiérrez-Amavizca JP, Pérez-León JA. *Contribución genética en los trastornos primarios del sueño*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(1):21-29. DOI: 10.3389/fncir.2018.00014.
55. Guyon A, Balbo M, Morselli LL, Tasali E, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, et al. *Adverse Effects of Two Nights of Sleep Restriction on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Healthy Men*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2014 Aug 1;99(8):2861–8. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121029/>. DOI: 10.1210/jc.2013-4254.
56. Hannemann J, Laing A, Middleton B, Cridland J, Staels B, Marx N, et al. Abstract 14384: *Light Therapy Improves Circadian Blood Pressure Control and Glucose Homeostasis in Rotating Night Shift Workers via Mechanisms Independent of Melatonin*. *Circulation*. 2020 Nov 17;142(Suppl_3). DOI: 10.1161/circ.142.suppl_3.14384.
57. Hansen SB, Stankovic J. University of Aarhus, Aarhus University Hospital. *Circadian Rhythms and Cortisol. Effects on Substrate Metabolism and Clock Gene Expression and Functioning* [Internet]. clinicaltrials.gov. 2023. Disponible em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06035081?term=NCT06035081&rank=1>.
58. Hartstein L, Akacem L, Behn CD, Stowe S, Wright K, LeBourgeois M. *156 Evening Light-Induced Circadian Phase Shift in Preschool-Aged Children*. *Sleep*. 2021 May 1;44(Supplement_2):A63–4. DOI: 10.1093/sleep/zsab072.155.

59. Herxheimer A. *Jet lag*. BMJ clinical evidence [Internet]. 2008 Dec 1; 2008:2303. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/19445780>. PMID: 19445780.
60. Higuchi S. *Association between light sensitivity and circadian rhythm in children*. 2020 Fev 20 [Internet]. center6.umin.ac.jp. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035838.
61. Hoyle NP, Seinkmane E, Putker M, Feeney KA, Krogager TP, Chesham JE, et al. *Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing*. Science Translational Medicine. 2017 Nov 8;9(415):eaal2774. DOI: [10.1126/scitranslmed.aal2774](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2774).
62. Huang H, Mehta A, Kalmanovich J, Anand A, Bejarano MC, Garg T, et al. *Immunological and inflammatory effects of infectious diseases in circadian rhythm disruption and future therapeutic directions*. Molecular Biology Reports. 2023 Jan 19. DOI: [10.1007/s11033-023-08276-w](https://doi.org/10.1007/s11033-023-08276-w).
63. Huang P, Zhou J, Chen S, Zou C, Zhao X, Li J. The association between obstructive sleep apnea and shortened telomere length: a systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine. 2018 Aug;48:107–12. DOI: [10.1016/j.sleep.2017.09.034](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.09.034).
64. Janjić K, Christoph Kurzman, Moritz A, Hermann Agis. *Expression of circadian core clock genes in fibroblasts of human gingiva and periodontal ligament is modulated by L-Mimosine and hypoxia in monolayer and spheroid cultures*. Archives of Oral Biology. 2017 Jul 1;79:95–9. DOI: [10.1016/j.archoralbio.2017.03.007](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.03.007).
65. Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, Wongchitrat P, Govitrapong P. *Melatonin Regulates Aging and Neurodegeneration through Energy Metabolism, Epigenetics, Autophagy and Circadian Rhythm Pathways*. International Journal of Molecular Sciences. 2014 Sep 22;15(9):16848–84. DOI: [10.3390/ijms150916848](https://doi.org/10.3390/ijms150916848).
66. Jin Y, Hur T, Hong Y. *Circadian Rhythm Disruption and Subsequent Neurological Disorders in Night-Shift Workers*. Journal of Lifestyle Medicine

[Internet]. 2017 Jul 31; 7(2):45–50. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618733/>. DOI: 10.15280/jlm.2017.7.2.45.

67. Jones C, Gwenin C. *Cortisol level dysregulation and its prevalence—Is it nature’s alarm clock?* *Physiological Reports* [Internet]. 2020 Dec 19;8(24). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7749606/>. DOI: 10.14814/phy2.14644.

68. Kemer L, Assuta Medical Center. *Evening Exposure to Computer Screen Disrupts Sleep, Attention and Biological Rhythms* [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2016. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02957383?term=NCT02957383&rank=1>.

69. Kinga Linowiecka, Slominski A, Reiter RJ, Böhm M, Steinbrink K, Paus R, et al. *Melatonin: A Potential Regulator of ADN Methylation*. *Antioxidants*. 2023 May 25;12(6):1155–5. DOI: 10.3390/antiox12061155.

70. Klarsfeld A, Birman S, Rouyer F. *L’horloge circadienne à l’heure Nobel - Prix Nobel de Médecine 2017 : Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young*. *médecine/sciences* [Internet]. 2018 May 1;34(5):480–4. Disponível em: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2018/06/medsci_180124s/medsci180124s.html. DOI: 10.1051/medsci/20183405023.

71. Kong CM, Lee XW, Wang X. *Telomere shortening in human diseases*. *FEBS Journal*. 2013 Jun 24;280(14):3180–93. DOI: 10.1111/febs.12326.

72. Koop S, Oster H. *Eat, sleep, repeat – endocrine regulation of behavioural circadian rhythms*. *The FEBS Journal*. 2021 Jul 16. DOI: 10.1111/febs.16109.

73. Kubo T, Matsumoto S, Izawa S, Ikeda H, Nishimura Y, Kawakami S, et al. *Shift-Work Schedule Intervention for Extending Restart Breaks after Consecutive Night Shifts: A Non-randomized Controlled Cross-Over Study*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Nov 15;19(22):15042. DOI: 10.3390/ijerph192215042.

74. Kurtović A, Talapko J, Bekić S, Škrlec I. *The Relationship between Sleep, Chronotype, and Dental Caries—A Narrative Review*. *Clocks & Sleep* [Internet].

2023 Jun 1;5(2):295–312. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2624-5175/5/2/23>. DOI: 10.3390/clockssleep5020023.

75. Kwon AM, Baik I, Thomas RJ, Shin C. *The association between leukocyte telomere lengths and sleep instability based on cardiopulmonary coupling analysis*. Sleep and Breathing. 2015 Jan 28;19(3):963–8. DOI: [10.1007/s11325-014-1110-x](https://doi.org/10.1007/s11325-014-1110-x).

76. Lange T, Luebber F, Grasshoff H, Besedovsky L. *The contribution of sleep to the neuroendocrine regulation of rhythms in human leukocyte traffic*. Seminars in Immunopathology. 2022 Jan 18. DOI: [10.1007/s00281-021-00904-6](https://doi.org/10.1007/s00281-021-00904-6).

77. Lee DY, Kim E, Choi MH. *Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress*. BMB Reports [Internet]. 2015 Apr 30;48(4):209–16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436856/>. DOI: [10.5483/bmbrep.2015.48.4.275](https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275).

78. Leung JM, Martinez ME. *Circadian Rhythms in Environmental Health Sciences*. Current Environmental Health Reports. 2020 Jul 13. DOI: [10.1007/s40572-020-00285-2](https://doi.org/10.1007/s40572-020-00285-2).

79. Li L, Sheehan CM, Thompson MS. *Measurement Invariance and Sleep Quality Differences Between Men and Women in the Pittsburgh Sleep Quality Index*. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2019 Dec 15;15(12):1769–76. DOI: [10.5664/jcsm.8082](https://doi.org/10.5664/jcsm.8082).

80. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. *Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease*. Endocrine Reviews [Internet]. 2020 Jun 1;41(3):470–90. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/41/3/470/5736359>. DOI: [10.1210/edrev/bnaa002](https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa002).

81. Lima L, Vargas N. *O Relógio Biológico e os ritmos circadianos de mamíferos: uma contextualização histórica*. Revista da Biologia. 2014 Jul;12(2):1–7. DOI: [10.7594/revbio.12.02.01](https://doi.org/10.7594/revbio.12.02.01).

82. Lin J, Epel E, Cheon J, Kroenke C, Sinclair E, Bigos M, et al. *Analyses and comparisons of telomerase activity and telomere length in human T and B cells:*

Insights for epidemiology of telomere maintenance. Journal of Immunological Methods. 2010 Jan;352(1-2):71–80. [DOI: 10.1016/j.jim.2009.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jim.2009.09.012).

83. Liu K-F, Chen T-T, Kao Y-H, Huang Y-C, Yang C-M. *The Effect of Circadian Action Factor (CAF) of Artificial Light on the Level of Melatonin and Subjective AlertnessSleep*, Volume 42, Issue Supplement_1, April 2019, Page A30. [DOI: 10.1093/sleep/zsz067.071](https://doi.org/10.1093/sleep/zsz067.071).

84. Liu PY, Takahashi PY, Yang RJ, Iranmanesh A, Veldhuis JD. *Age and time-of-day differences in the hypothalamo-pituitary-testicular, and adrenal, response to total overnight sleep deprivation*. Sleep [Internet]. 2020 Jul 13; 43(7):zsaa008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993665/>. [DOI: 10.1093/sleep/zsaa008](https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa008).

85. López-Virgen V, Zárate-López D, Adirsch F, Collas-Aguilar J, González-Pérez Ó. *Effects of sleep deprivation in hippocampal neurogenesis*. Gaceta Médica de México [Internet]. 2015. Disponível em: https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n1_english/2331AX151_151_2015_UK1_090-095.pdf. Ref ID: 25739489.

86. Madsen MT, Gögenur I. *Surgery and circadian disturbances*. Ugeskrift for Laeger [Internet]. 2018 Sep 3;180(36):V03180216. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348256/>. Ref ID: 30348256.

87. Makris KC, Behzad Heibati, Shan Zienolddiny Narui. *Chrono-modulated effects of external stressors on oxidative stress and damage in humans: A scoping review on night shift work*. Environment International. 2023 Aug 1;178:108048–8. [DOI: 10.1016/j.envint.2023.108048](https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108048)

88. Marhuenda J, Villaño D, Arcusa R, Zafrilla P. *Melatonin in Wine and Beer: Beneficial Effects*. Molecules. 2021 Jan 11;26(2):343. [DOI: 10.3390/molecules26020343](https://doi.org/10.3390/molecules26020343).

89. Marseglia L, Aversa S, Cusumano E, D'angelo G, Reiter RJ, Gitto E. *High Endogenous Melatonin Levels in Critically Ill Children: A Pilot Study*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2012 Apr;25(sup1):134–59. [DOI: 10.3109/14767058.2012.667977](https://doi.org/10.3109/14767058.2012.667977).

90. Martinez D, Lenz M do CS, Menna-Barreto L. *Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2008 Mar;34(3):173–80. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n3/v34n3a08>.
91. McHill AW, Hull JT, McMullan CJ, Klerman EB. *Chronic Insufficient Sleep Has a Limited Impact on Circadian Rhythmicity of Subjective Hunger and Awakening Fasted Metabolic Hormones*. *Frontiers in Endocrinology*. 2018 Jun 12;9. DOI: [10.3389/fendo.2018.00319](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00319).
92. *Melatonin* [Internet]. PubMed. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501863/>.
93. Meléndez-Fernández OH, Liu JA, Nelson RJ. *Circadian Rhythms Disrupted by Light at Night and Mistimed Food Intake Alter Hormonal Rhythms and Metabolism*. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Jan 1;24(4):3392. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3392>. DOI: [10.3390/ijms24043392](https://doi.org/10.3390/ijms24043392).
94. Melhuish Beaupre LM, Brown GM, Gonçalves VF, Kennedy JL. *Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders*. *Translational Psychiatry*. 2021 Jun;11(1). DOI: [10.1038/s41398-021-01464-x](https://doi.org/10.1038/s41398-021-01464-x).
95. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, Mohd Effendy N, Abu IF, Mohd Fahmi Teng NI, et al. *Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jan 1;18(2):676. DOI: [10.3390/ijerph18020676](https://doi.org/10.3390/ijerph18020676).
96. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, et al. *Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health*. *Biomolecules* [Internet]. 2021 Mar 24;11(4):487. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063933/>. DOI: [10.3390/biom11040487](https://doi.org/10.3390/biom11040487).
97. Moura G, Neves L, Macedo P, Da M, Gomes M. *Distúrbios do Sono: Atualizado*. *Revista Brasileira de Neurologia* [Internet]. 2017;53(3):19–30. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876873/rbn-533-3-transtornos-do-sono-1-2.pdf>.

98. Muck R, Hudson A, Honn K, Van Dongen H. 0217 *Is the Timing of the Endogenous Circadian Rhythm of Neurobehavioral Functioning Inherently Task-Dependent?* Sleep. 2022 May 25;45(Supplement_1):A99–9. DOI: [10.1093/sleep/zsac079.215](https://doi.org/10.1093/sleep/zsac079.215).
99. Murray JM, Phillips AJK, Magee M, Sletten TL, Gordon C, Lovato N, et al. *Sleep regularity is associated with sleep-wake and circadian timing, and mediates daytime function in Delayed Sleep-Wake Phase Disorder.* Sleep Medicine. 2019 Jun;58:93–101. DOI: [10.1016/j.sleep.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.03.009).
100. Nesbitt AD. *Delayed sleep-wake phase disorder.* Journal of Thoracic Disease [Internet]. 2018 Jan;10(S1):S103–11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5803043/pdf/jtd-10-S1-S103.pdf>.
101. Nicolaidis NC, Vgontzas AN, Kritikou I, Chrousos G. *HPA Axis and Sleep* [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. PubMed. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279071/>.
102. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. *A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas.* Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 2022 Dec 30;46:1. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56882/v46e1122022.pdf?sequence=5>. DOI: [10.26633/RPSP.2022.112](https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112).
103. Pallesen S. *The Effects of a Blue Monochromatic Light Intervention on Evening-type Individuals' Sleep and Circadian Rhythms* [Internet]. clinicaltrials.gov. 2018. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03758768?term=NCT03758768&rank=1>.
104. Petrowski K, Bühner S, Albus C, Schmalbach B. *Increase in cortisol concentration due to standardized bright and blue light exposure on saliva cortisol in the morning following sleep laboratory.* Stress (Amsterdam, Netherlands) [Internet]. 2021 May 1;24(3):331–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723201/>. DOI: [10.1080/10253890.2020.1803265](https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1803265).

105. Quera Salva MA, Hartley S, Léger D, Dauvilliers YA. *Non-24-Hour Sleep–Wake Rhythm Disorder in the Totally Blind: Diagnosis and Management*. *Frontiers in Neurology*. 2017 Dec 18;8. [DOI: 10.3389/fneur.2017.00686](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00686).
106. Rahman SA, Wright KP, Lockley SW, Czeisler CA, Gronfier C. *Characterizing the temporal Dynamics of Melatonin and Cortisol Changes in Response to Nocturnal Light Exposure*. *Scientific Reports*. 2019 Dec;9(1). [DOI: 10.1038/s41598-019-54806-7](https://doi.org/10.1038/s41598-019-54806-7).
107. Reid KJ. *Assessment of Circadian Rhythms*. *Neurologic clinics* [Internet]. 2019 Aug 1;37(3):505–26. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857846/>. [DOI: 10.1016/j.ncl.2019.05.001](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.05.001).
108. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. *Melatonin: Exceeding Expectations*. *Physiology*. 2014 Sep;29(5):325–33. [DOI: 10.1152/physiol.00011.2014](https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014).
109. Roehrs T, Roth T. *Hyperarousal in insomnia: pre-sleep and diurnal cortisol levels in response to chronic zolpidem treatment*. *Sleep Med*. 2019 Sep;61:52-56. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31255482; PMCID: PMC6721980. [DOI: 10.1016/j.sleep.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.04.010).
110. Rogers, NL, Dinges, DF. *Shiftwork, circadian disruption, and consequences*. *Economics of Neuroscience*. 2001;3:58-64 [Internet]. Disponible em: [https://www.researchgate.net/publication/279910155 Shiftwork circadian disruption and consequences](https://www.researchgate.net/publication/279910155_Shiftwork_circadian_disruption_and_consequences).
111. Sardaro N, Della Vella F, Incalza MA, Di Stasio D, Lucchese A, Contaldo M. *Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview*. *In Vivo*. 2019;33(2):289–96. [DOI: 10.21873/invivo.11474](https://doi.org/10.21873/invivo.11474).
112. Sato F, Sato H, Jin D, Bhawal UK, Wu Y, Noshiro M, et al. *Smad3 and Snail show circadian expression in human gingival fibroblasts, human mesenchymal stem cell, and in mouse liver*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012 Mar;419(2):441–6. [DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.02.076](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.02.076).
113. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S, Vedaa Ø, Nordhus IH, Bjorvatn B. *A randomized controlled trial with bright light and melatonin for*

delayed sleep phase disorder: Effects on subjective and objective sleep. Chronobiology International. 2013 Oct 21;31(1):72–86. DOI: [10.3109/07420528.2013.823200](https://doi.org/10.3109/07420528.2013.823200).

114. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. *Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia.* International Journal of Geriatric Psychiatry. 2002;17(12):1120–7. DOI.org/10.1186/ISRCTN14134844.

115. Sheikh Bilal Ahmad, Ali A, Bilal M, Shahzada Mudasir Rashid, Amir Bashir Wani, Rahil Razak Bhat, et al. *Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders.* 2023 Feb 8. DOI: [10.1007/s10571-023-01324-w](https://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w).

116. Shoeib M, Darhous M. Cairo University. *Evaluation of Melatonin Application of Immediate Dental Implant.* [Internet]. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03689998>.

117. Skene DJ, Skornyakov E, Chowdhury NR, Gajula RP, Middleton B, Satterfield BC, et al. *Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism.* Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2018 Jul 24;115(30):7825–30. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/115/30/7825>. DOI.org/10.1073/pnas.1801183115.

118. Sletten TL, Magee M, Murray JM, Gordon CJ, Lovato N, Kennaway DJ, et al. *Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial.* Peiris D, editor. PLOS Medicine. 2018 Jun 18;15(6):e1002587. DOI: [10.1371/journal.pmed.1002587](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002587).

119. Southern EM. *Detection of specific sequences among ADN fragments separated by gel electrophoresis.* Journal of Molecular Biology [Internet]. 1975 Nov;98(3):503–17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1195397/>. DOI: [10.1016/s0022-2836\(75\)80083-0](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(75)80083-0).

120. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. *Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and*

Dysregulation in Neurodegenerative Disease. Neurotherapeutics. 2021 Jan;18(1):53–74. DOI: [10.1007/s13311-021-01031-8](https://doi.org/10.1007/s13311-021-01031-8).

121. Stehlik R, Ulfberg J, Engelmark L, Zou D, Hedner J, Grote L. *Incidence of restless legs syndrome in women with chronic widespread pain and the associations with sleep, mood, and biomarkers*. Sleep. 2016;25:312. DOI: [10.1111/jsr.12446](https://doi.org/10.1111/jsr.12446).

122. Stehlik R, Ulfberg J, Zou D, Hedner J, Grote L. *Morning cortisol and fasting glucose are elevated in women with chronic widespread pain independent of comorbid restless legs syndrome*. Scandinavian Journal of Pain. 2018 Mar 3;18(2):187–94. DOI: [10.1515/sjpain-2018-0026](https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0026).

123. Strohmaier S, Devore EE, Zhang Y, Schernhammer ES. *A Review of Data of Findings on Night Shift Work and the Development of DM and CVD Events: a Synthesis of the Proposed Molecular Mechanisms*. Current Diabetes Reports [Internet]. 2018 Oct 20;18(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209035/>. DOI: [10.1007/s11892-018-1102-5](https://doi.org/10.1007/s11892-018-1102-5).

124. Sun SY, Chen GH. *Treatment of Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders*. Current Neuropharmacology. 2022;19. DOI: [10.2174/1570159X19666210907122933](https://doi.org/10.2174/1570159X19666210907122933).

125. Sunde E, Mrdalj J, Pedersen T, Thun E, Bjorvatn B, Grønli J, et al. *Role of nocturnal light intensity on adaptation to three consecutive night shifts: a counterbalanced crossover study*. Occupational and Environmental Medicine. 2020 Feb 4;77(4):249–55. DOI: [10.1136/oemed-2019-106049](https://doi.org/10.1136/oemed-2019-106049).

126. Tang M, Sun Q, Zhang Y, Li H, Wang D, Wang Y, et al. *Circadian rhythm in restless legs syndrome*. Frontiers in Neurology [Internet]. 2023 Feb 23;14:1105463. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9995399/>. DOI: [10.3389/fneur.2023.1105463](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1105463).

127. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G, et al. *Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care*. Cell Death & Disease [Internet]. 2019 Apr 8;10(4):1–12. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41419-019-1556-7>. DOI: [10.1038/s41419-019-1556-7](https://doi.org/10.1038/s41419-019-1556-7).

128. Thieux M, Guyon A, Laurent Seugnet, Franco P. *Salivary α -amylase as a marker of sleep disorders: A theoretical review*. *Sleep medicine reviews*. 2024 Apr 1;74:101894–4. [DOI.org/10.1016/j.smr.2023.101894](https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101894).
129. Tempaku P, D'Almeida V, Silva S, Bittencourt L, Belangero S, Tufik S. *Study of the Effect of Obstructive Sleep Apnea on Telomere Length and its Associated Mechanisms*. *Sleep Medicine*. 2022 Dec;100:S277. [DOI: 10.1016/j.sleep.2022.05.748](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.05.748).
130. University L. *Can We Live Longer? Physicist's Breakthrough Discovery in Genetic Protective Layer* [Internet]. SciTechDaily. 2022. Disponível em: <https://scitechdaily.com/can-we-live-longer-physicists-breakthrough-discovery-in-genetic-protective-layer/>.
131. Um YH, Hong SC, Jeong JH. *Sleep Problems as Predictors in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Causal Mechanisms, Consequences and Treatment*. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* [Internet]. 2017 Feb 1;15(1):9–18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290714/>. [DOI: 10.9758/cpn.2017.15.1.9](https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.9).
132. Vargas I, Lopez-Duran N. *The cortisol awakening response after sleep deprivation: Is the a "response" to awakening or a circadian process?* *Journal of Health Psychology*. 2017 Oct 27;135910531773832. [DOI: 10.1177/1359105317738323](https://doi.org/10.1177/1359105317738323).
133. Verma AK, Singh S, Rizvi SI. *Aging, circadian disruption and neurodegeneration: Interesting interplay*. *Experimental Gerontology*. 2023 Feb;172:112076. [DOI: 10.1016/j.exger.2022.112076](https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.112076).
134. Voultsios A, Kennaway DJ, Dawson D. *Salivary Melatonin as a Circadian Phase Marker: Validation and Comparison to Plasma Melatonin*. *Journal of Biological Rhythms*. 1997 Oct;12(5):457–66. [DOI: 10.1177/074873049701200507](https://doi.org/10.1177/074873049701200507).
135. Walker M. *Porque Dormimos? O que nos diz a ciência sobre o sono e os sonhos*. 2nd ed. Lisboa: Desassossego; 2019. ISBN: 9789898892256.
136. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov IV. *The inner clock—Blue light sets the human rhythm*. *Journal of Biophotonics* [Internet]. 2019 Sep

2;12(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7065627/> DOI: 10.1002/jbio.201900102.

137. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Marcin Żarowski, et al. *Treatment guidelines for Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part I. Physiology, assessment and therapeutic methods.* Psychiatria Polska. 2017 Oct 29;51(5):793–814. DOI: [10.12740/PP/OnlineFirst/66810](https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/66810).

138. Wichniak A, Jankowski K, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska J, Żarowski M, et al. *Treatment guidelines for Circadian Rhythm Sleep – Wake Disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association, part II: Diagnosis and treatment.* Psychiatria Polska. 2017 Oct 29;51(5):815–32. DOI: [10.12740/PP/68918](https://doi.org/10.12740/PP/68918).

139. Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S, Nordhus IH, Vedaa Ø, Lundervold AJ, et al. *A Randomized Controlled Trial with Bright Light and Melatonin for the Treatment of Delayed Sleep Phase Disorder.* Journal of Biological Rhythms. 2013 Oct;28(5):306–21. DOI: [10.1177/0748730413500126](https://doi.org/10.1177/0748730413500126).

140. Wilking M, Ndiaye M, Mukhtar H, Ahmad N. Circadian Rhythm Connections to Oxidative Stress: Implications for Human Health. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2013 Jul 10;19(2):192–208. DOI: [10.1089/ars.2012.4889](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4889).

141. Wright G. *Effectiveness of Combining Light and Non-Light Treatments for Jet Lag and Sleep Disorders.* ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. [cited 2024 Apr 4]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00387179>.

142. Wu A. *Updates and confounding factors in delayed sleep–wake phase disorder.* Sleep and Biological Rhythms. 2023Mar2. DOI: [10.1007/s41105-023-00454-4](https://doi.org/10.1007/s41105-023-00454-4)

143. Wynchank D, Bijlenga D, Penninx BW, Lamers F, Beekman AT, Kooij JJS, et al. *Delayed sleep-onset and biological age: late sleep-onset is associated with shorter telomere length.* Sleep. 2019 Jul 4;42(10). DOI: [10.1093/sleep/zsz139](https://doi.org/10.1093/sleep/zsz139).

144. Yasser ZM, University of Baghdad. *Effect of Topical Melatonin Application on Dental Implant Osseointegration and Marginal Bone Level (Clinical and*

Radiographic Evaluation) [Internet]. clinicaltrials.gov. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04229719>.

145. Yavropoulou M, National and Kapodistrian University of Athens. *Cortisol Circadian Rhythm in Patients With RA* [Internet]. clinicaltrials.gov. 2022. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05671627>.

146. Youngstedt SD, Elliott J, Patel S, Zi-Ching Mak N, Raiewski E, Malek E, et al. *Circadian acclimatization of performance, sleep, and 6-sulfatoxymelatonin using multiple phase shifting stimuli*. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Nov 16;13. DOI: [10.3389/fendo.2022.964681](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.964681).

147. Zee PC, Goldstein CA. *Treatment of Shift Work Disorder and Jet Lag*. *Current Treatment Options in Neurology*. 2010 Jul 20;12(5):396–411. DOI: [10.1007/s11940-010-0090-9](https://doi.org/10.1007/s11940-010-0090-9).

148. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. *Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress*. *Brain and Behavior*. 2020 Dec 8;11(2). DOI: [10.1002/brb3.1960](https://doi.org/10.1002/brb3.1960).

149. Zerbini G, Kantermann T, Merrow M. *Strategies to decrease social jetlag: Reducing evening blue light advances sleep and melatonin*. *European Journal of Neuroscience*. 2018 Dec 13;51(12):2355–66. DOI: [10.1111/ejn.14293](https://doi.org/10.1111/ejn.14293).

150. Zhang T, Zhang W, Li F. *Relationship of nocturnal concentrations of melatonin, gamma-aminobutyric acid and total antioxidants in peripheral blood with insomnia after stroke: study protocol for a prospective non-randomized controlled trial*. *Neural Regeneration Research*. 2017;12(8):1299 DOI: [10.4103/1673-5374.213550](https://doi.org/10.4103/1673-5374.213550).

151. Zhu Y, Fu A, Hoffman AE, Figueiro MG, Carskadon MA, Sharkey KM, et al. *Advanced sleep schedules affect circadian gene expression in young adults with delayed sleep schedules*. *Sleep Medicine*. 2013 May;14(5):449–55. DOI: [10.1016/j.sleep.2012.12.006](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.12.006).

152. Zisapel N, Tarrasch R, Laudon M. *The relationship between melatonin and cortisol rhythms: clinical implications of melatonin therapy*. *Drug Development Research*. 2005;65(3):119–25. DOI: [10.1002/ddr.20014](https://doi.org/10.1002/ddr.20014).

153. Zoeren MV, L. Pannekoek, T. H. H. Thijssen. *Circadian Rhythm and Performance*. Springer eBooks. 1969 Sep 18;348–52.

Anexos

Anexo I – Tabela de risco de viés

Study	Risk of bias						Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	
Araújo et al. (2016)	-	-	?	?	+	+	-
Burgess et al. (2017b)	+	-	?	?	+	+	-
Carrol et al. (2016)	+	-	?	?	+	+	-
Cedernaes et al. (2015)	+	+	+	?	+	+	+
Chibuzo et al. (2019)	+	-	?	+	+	+	+
Cribbet et al. (2014)	-	-	+	+	+	+	+
Grieshober et al. (2019)	-	-	+	+	+	+	+
Guyon et al. (2014)	X	+	?	?	+	+	-
Kwon et al. (2015)	+	+	?	?	+	+	+
Skene et al. (2018)	-	+	?	?	+	+	+
Vargas et al. (2017)	+	+	?	?	+	+	+
Wynchank et al. (2019)	-	-	○	-	-	+	+

D1: Critérios de elegibilidade

D2: Informações autorrelatadas

D3: Cegamento de participantes e avaliador

D4: Cegamento na verificação de Resultados

D5: Perda no acompanhamento

D6: Relato Seletivo

Judgement

X High

○ Moderate

+

Low

?

No information

○

Not applicable

Membros do Júri das Provas Públicas

Presidente:	Professor Doutor Nuno Rosa (Professor Associado e Investigador na Universidade Católica Portuguesa – Faculdade de Medicina Dentária/Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde – Viseu, Portugal)
Arguente:	Professora Doutora Cibele Dal Fabbro (Professora Assistente na Universidade de Montreal – Faculdade de Medicina Dentária – Montreal, Canadá)
Orientadora:	Professora Doutora Susana Falardo (Professora Auxiliar Convidada de Ortodontia e Investigadora na Universidade Católica Portuguesa – Faculdade de Medicina Dentária/Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde – Viseu, Portugal)

Data das provas públicas: 25/07/2024

Classificação:

Validação e confirmação pelos serviços escolares:
