

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA**



**TESE DE DOUTORADO**

**FATORES DEMOGRÁFICOS E SOCIOCULTURAIS IMPLICADOS NA  
RELAÇÃO ENTRE O RITMO DE SONO-VIGÍLIA E SAÚDE MENTAL**

**CAMILA MORELATTO DE SOUZA**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> MARIA PAZ LOAYZA HIDALGO**

Porto Alegre, Abril de 2014.

**Camila Morelatto de Souza**

**TESE DE DOUTORADO**

**FATORES DEMOGRÁFICOS E SOCIOCULTURAIS IMPLICADOS NA  
RELAÇÃO ENTRE O RITMO DE SONO-VIGÍLIA E SAÚDE MENTAL**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Paz Loayza Hidalgo

Porto Alegre, Brasil.

2014

CIP - Catalogação na Publicação

Morelatto de Souza, Camila  
Fatores Demográficos e Socioculturais Implicados  
na Relação entre o Ritmo de Sono-Vigília e Saúde  
Mental / Camila Morelatto de Souza. -- 2014.  
116 f.

Orientadora: Maria Paz Loayza Hidalgo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto  
Alegre, BR-RS, 2014.

1. Ritmo circadiano. 2. Cronotipo. 3. Bem-estar.  
4. Depressão. 5. Ritmo social. I. Loayza Hidalgo,  
Maria Paz, orient. II. Título.

*Dedico*

*ao Felix e à Anita,  
meu tempo mais valioso;*

*aos meus pais,  
Maria Leticia e Luiz Fernandes,  
minha profunda gratidão.*

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Maria Paz, por me acompanhar, desde muito cedo, nesse caminho da verdade e do amadurecimento.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisa em Cronobiologia do HCPA/UFRGS, pela boa companhia e pelo apoio, em especial à Dra. Rosa Levandovski, pelo modelo de dedicação e profissionalismo.

Aos muitos que estiveram envolvidos com a realização desse projeto - desde sua idealização, planejamento, financiamento, à exaustiva coleta de informações e produção do banco de dados - que possibilitaram a concretização desta tese.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos que me proporcionou fundamental experiência pessoal e profissional.

Aos colegas do Instituto de Psicologia Médica, da Universidade Ludwig-Maximilians de Munique – Alemanha que tornaram o laboratório um local aconchegante no frio da Alemanha.

Aos colegas do Grupo Hospitalar Conceição, com os quais exercito a tradução do conhecimento científico em prática clínica e cuidado ao paciente.

A todas as “mães” – Vovó, Vovi, Adri, Nair - zelosas, divertidas, tranquilizadoras, amorosas da Anita que lhe ensinam que as pessoas são diferentes e que isso é bom e que permitiram com que meu coração ficasse tranquilo para poder realizar esse trabalho.

Aos meus amigões, com quem me sinto imediatamente à vontade ao me reencontrar mesmo após tanto tempo distante.

A meu amado Felix, colega, amigo, marido, paizão da nossa pequena, com quem compartilho tudo.

À minha filha Anita, que me lembra diariamente do que é importante.

*Ontens e hojes, amores e ódio,  
adianta consultar o relógio?  
Nada poderia ter sido feito,  
a não ser o tempo em que foi lógico.  
Ninguém nunca chegou atrasado.  
Bençãos e desgraças  
vem sempre no horário.  
Tudo o mais é plágio.  
Acaso é este encontro  
entre tempo e espaço  
mais do que um sonho que eu conto  
ou mais um poema que faço?*

*Atraso Pontual, Paulo Leminski*

## RESUMO

**Introdução:** o ciclo de sono-vigília é o comportamento rítmico circadiano mais onipresente nos humanos. Ele é estabelecido por um sistema temporizador circadiano endógeno que é regulado pela presença ou ausência de luz no ambiente. O comportamento em relação a dormir e acordar varia entre os indivíduos e essa característica nomeia-se cronotipo. Efeitos negativos à saúde têm sido associados ao cronotipo que apresenta horários para iniciar e terminar o sono mais tarde. A hipótese considerada para explicar esses achados é de que demandas sociais, que não levam em conta essa variabilidade individual, sejam mediadoras dessa relação.

**Objetivos:** avaliar a associação entre cronotipo e saúde mental (bem-estar psicológico e sintomas depressivos) levando-se em conta fatores demográficos (sexo e idade) e as rotinas de escola ou trabalho.

**Materiais e métodos:** estudos transversais aninhados a um estudo epidemiológico em uma amostra de indivíduos do Vale do Taquari, no sul do Brasil. Na primeira avaliação, 6.506 participantes foram avaliados quanto a variáveis demográficas, dados de saúde, sintomas depressivos (Inventário de Depressão de Beck – BDI) e cronotipo (Questionário de Cronotipo de Munique – MCTQ). Na segunda etapa, 1.127 indivíduos entre 18 e 65 anos, selecionados a partir de seu cronotipo foram avaliados através do Índice de bem-estar de 5-itens da Organização Mundial da Saúde (OMS). O ponto médio do sono nos dias de rotinas de trabalho ou escolares foi utilizado como indicador do cronotipo, sendo “atrasado” aquele que tem o ponto médio mais tarde em relação ao início da noite e “avançado”, mais cedo.

**Resultados:** no primeiro artigo, estudou-se a relação entre cronotipo e depressão em uma amostra de estudantes adolescentes. O modelo de regressão que melhor explicou a diferença entre os grupos com diferentes níveis de sintomas de depressão ( $BDI < 10$  X  $BDI \geq 10$ ) incluiu o sexo feminino e o cronotipo atrasado. O segundo artigo demonstrou que a escala de Bem-estar de 5-itens da OMS tem uma estrutura unidimensional, boa validade interna e externa e utilidade como instrumento de triagem para depressão quando comparada ao BDI. Assim, no terceiro artigo, foi avaliada a relação entre cronotipo e bem-estar, em indivíduos entre 18 e 65 anos. O modelo de regressão que incluiu o cronotipo atrasado, maior carga de trabalho, rotinas de trabalho mais cedo no dia e menor exposição à luz do sol, como



variáveis preditoras, e piores escores na Escala de Bem-estar, como desfecho, foi significativo para o sexo feminino.

Discussão: a presente tese explicitou a importância de considerar os fatores idade e sexo na expressão do cronotipo e na relação deste com saúde mental. Corroborou com a hipótese de que as demandas sociais mediam a relação entre cronotipo e os desfechos estudados. A expressão do cronotipo nos dias de rotinas escolares ou de trabalho foi identificada como a variável que estabeleceu a mais forte relação com piores escores de bem-estar e com mais sintomas de depressão. Por fim, reforçou a necessidade de revermos as rotinas de trabalho e escolares que, ao não considerarem as diferenças fisiológicas individuais, têm-se associado, de forma consistente, a consequências negativas à saúde.

Palavras-chaves: Cronobiologia. Ritmo circadiano. Cronotipo. Ponto-médio do sono. Bem-estar. Depressão. Adolescência. Rotinas de trabalho. Rotinas escolares.

## ABSTRACT

**Introduction:** the sleep-wake cycle is the most ubiquitous human circadian rhythmic behavior. It is established by an endogenous circadian timing system that is regulated by the presence or absence of light in the environment. Sleep and wake behavior varies among individuals and this feature has been termed chronotype. Negative health effects have been associated with the chronotype that presents later start and end sleep times. A hypothesis to explain these findings is that social demands, which do not take into account individual variability, are mediators of this relationship.

**Objectives:** to evaluate the association between chronotype and mental health (psychological well-being and depressive symptoms) taking into account demographic factors (age and sex) and the routines of school or work.

**Materials and methods:** the studies included here are cross-sectional nested to an epidemiological study in a sample of individuals from “*Vale do Taquari*”, in southern Brazil. In the first evaluation, 6,506 participants were assessed for demographic variables, health data, depressive symptoms (Beck Depression Inventory - BDI) and chronotype (Munich Chronotype Questionnaire - MCTQ). In the second stage, 1,127 individuals between 18 and 65 years, selected based on their chronotype, were evaluated through the Well-being 5 items Index from the World Health Organization (WHO). The midpoint of sleep on working or school days was used as an indicator of chronotype, and considered "delayed" or “late” those who have later midpoints in relation to environmental night and "advanced" or “early”, earlier.

**Results:** in the first article, we studied the relationship between chronotype and depression in a sample of adolescent students. The regression model that best explained the difference between groups with different levels of depression symptoms ( $BDI < 10$  X  $BDI \geq 10$ ) included female sex and late chronotype. The second article demonstrated that the Well-being index has a unidimensional structure, good internal and external validities and might be usefulness as a screening tool for depression when compared to the BDI. Thus, in the third article, we evaluated the relationship between chronotype and well-being in individuals between 18 and 65 years. The regression model that included late chronotype, increased workload, earlier working routines in the day and less exposure to sunlight, as predictor variables, and worse scores on the well-being index, as the outcome was significant for females.

Discussion: the present thesis content highlighted the importance of considering age and sex as factors influencing the expression of chronotype and the relationship with mental health outcomes. It corroborated the hypothesis that social demands mediate the relationship between chronotype and the studied outcomes. The expression of chronotype during the days of work or school routines was identified as the variable that established the strongest relationship with worse well-being scores and more depression symptoms. Finally, it reinforced the need to reconsider work and school routines that, by not taking into account individual physiological differences, have been associated consistently with negative health consequences.

Keywords: Chronobiology. Circadian rhythm. Chronotype. Midpoint of sleep. Well-being. Depression. Adolescence. Working routines. School routines.

## ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI	Beck Depression Inventory
Bmal	Brain and Muscle ARNT-like
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CK	Creatine Kinase
CSM	Composite Scale of Morningness
CTQ	Circadian Type Questionnaire
DTS	Diurnal Type Scale
GSK3b	Glycogen Synthase Kinase 3 beta
IGL	Intergeniculate Leaflet
MCTQ	Munich Chronotype Questionnaire
MEQ	Morningness-Eveningness Questionnaire
MT	Receptor de Melatonina
NPAS	Neuronal PAS Domain Containing Protein
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
OMS	Organização Mundial da Saúde
pRGC	Photosensitive Retinal Ganglion Cells
QOL	Quality of Life
ROR	RAR-related Orphan Receptor
SNA	Sistema Nervoso Autônomo

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	14
2. INTRODUÇÃO	15
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1. Perspectiva histórica	17
3.2. Os ritmos biológicos nos humanos	22
3.3. A luz como <i>zeitgeber</i>	26
3.4. Epidemiologia da tipologia circadiana	30
3.5. Instrumentos de avaliação da tipologia circadiana	33
3.6. O sistema temporizador	36
3.7. O ritmo social como <i>zeitgeber</i>	40
3.8. Depressão e bem-estar	41
3.9. Ritmos circadianos e depressão	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
4. OBJETIVOS	53
5. ARTIGOS	54
5.1. Artigo 1	54
5.2. Artigo 2	69
5.3. Artigo 3	83
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
ANEXOS	109
ANEXO I - Detalhes metodológicos adicionais	109
ANEXO II - Instrumentos utilizados	113

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada Fatores Demográficos e Socioculturais Implicados na Relação entre o Ritmo de Sono-Vigília e Saúde Mental, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 04 de abril de 2014. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, como detalhamentos metodológicos e instrumentos utilizados na pesquisa, estão apresentados nos anexos.

## 2. INTRODUÇÃO

Na natureza encontramos ciclos de fases bem definidas. Alguns se apresentam com uma frequência menor como as trocas de estações ao longo do ano e outros, maior, como o dia e a noite no período de 24 horas. Enquanto parte da natureza, nós precisamos nos adaptar à chegada de cada nova fase, com o menor consumo energético possível, garantindo dessa forma nossa sobrevivência. Para tanto, fomos munidos por um sistema temporizador endógeno que nos sincroniza a esses ciclos ambientais.

Desde a metade do século passado, muitas pesquisas vem sendo desenvolvidas com o objetivo de compreender o funcionamento deste sistema. Atualmente, já conhecemos, em grande parte, as estruturas anatômicas que o compõem, seu funcionamento e como se estabelece a comunicação com o ambiente. Nos primeiros experimentos, os pesquisadores eram eles mesmos alvo de suas observações e utilizavam-se de laboratórios improvisados em cavernas ou *bunkers* de guerra. Para todas as descobertas até então foram fundamentais o modelamento de situações que pudessem ser capazes de testar hipóteses, as pesquisas em laboratório sob condições controladas e, mais recentemente, os estudos epidemiológicos. O conteúdo desta tese visa à contribuir para este último.

No homem, o comportamento rítmico mais onipresente é o ciclo de dormir e acordar. Desde muito cedo entendemos que o período da noite é reservado para o sono enquanto do dia, para se estar ativo. É justamente a luz do sol que indica ao nosso sistema temporizador interno que “horas” são. A exemplo de outras características biológicas, o período total e fase em que o ciclo de dormir e acordar de cada um sincroniza-se com o ciclo ambiental de claro-escuro varia entre os indivíduos. Alguns indivíduos irão dormir e acordar mais cedo, enquanto outros, mais tarde em relação ao dia na “rua”. Tem-se usado termos como dimensão matutinidad-vespertinidade, cronotipo ou tipologia circadiana para designar essa característica.

Diversos estudos tem associado piores desfechos de saúde física e emocional àqueles que dormem e acordam mais tarde. A hipótese para explicar essa associação é a de que rotinas sociais como os horários escolares ou de trabalho que, com maior frequência, se iniciam cedo pela manhã, exigem esforços diários de alguns indivíduos para adaptarem-se seus ritmos internos a esses ritmo externos. Dessa forma, os adolescentes tornam-se uma população de maior risco, já que, a partir da puberdade, movida pelas mudanças hormonais, há uma tendência para se dormir e acordar mais tarde, ao mesmo tempo que os horários escolares se

iniciam cada vez mais cedo. O primeiro artigo desta tese aborda a relação entre o cronotipo e sintomas depressivos em adolescentes.

Tudo isso justifica os esforços realizados para aprimorar os instrumentos de avaliação que temos disponíveis, a realização de estudos epidemiológicos, na vida-real, para esclarecer quais fatores estão envolvidos na expressão desse comportamento e na sua relação com pior saúde. O conteúdo da presente tese visa também à contribuir com esses conhecimentos.

Entre os desfechos de saúde relacionados ao cronotipo e ao desencontro entre o ritmo interno e às demandas externas e o esforço para se adaptar, encontramos o bem-estar psicológico e a depressão. O primeiro é um dos fatores relacionados à qualidade de vida, um conceito mais amplo que abrange mais do que a simples presença ou ausência de doenças e que diz respeito também ao impacto destas em diversas áreas da vida da pessoa. O segundo é um transtorno psiquiátrico prevalente, grave e de curso crônico associado a alta morbidade e mortalidade e a prejuízos individuais e impacto social. No segundo artigo desta tese, uma escala que avalia bem-estar emocional é validada quanto a suas consistências interna e externa e quanto a sua utilidade como instrumento de triagem para depressão. Por fim, um terceiro artigo foi produzido para avaliar a relação entre cronotipo e bem-estar psicológico, considerando as rotinas de trabalho.



### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. Perspectiva Histórica

*How well the skilful gardener drew  
Of flow'rs and herbs this dial new;  
Where from above the milder sun  
Does through a fragrant zodiac run;  
And, as it works, th' industrious bee  
Computes its time as well as we.  
How could such sweet and wholesome hours  
Be reckoned but with herbs and flow'rs!*

Andrew Marvel, *The Garden*, 1678.

Dado à imponência dos ritmos na natureza e de seu impacto na organização da vida, é provável que fosse um tema relevante mesmo para os primeiros humanos, ainda que as primeiras descrições, só tenham ocorrido bem mais tarde, alguns milênios após a invenção da escrita (Refinetti, 2006). As sociedades primitivas, já baseadas nas atividades de agricultura, necessitavam manter-se informadas sobre a passagem do tempo para poder planejar seus períodos de plantio e colheita (Daan, 2010). Evidência disso, foi a invenção dos primeiros relógios e calendários. Os egípcios, por exemplo, há mais de 5.500 anos, erigiram obeliscos que serviam como relógios de sol. Na Mesopotâmia, há aproximadamente 3.000 anos, os caldeus criaram um sistema para medir o tempo, a partir do qual, foi originado o modelo que utilizamos hoje em dia (Refinetti, 2006).

A primeira descrição de um comportamento rítmico nos seres vivos foi feita por *Androstenes de Thasus*, filósofo grego que acompanhava Alexandre, o Grande, em suas incursões pelo Oriente, no sec. IV, a.C.. Ele descreveu o movimento diário das folhas da árvore do tamarindo (*Tamarindus indicus*) (Chandrashekara, 1998; McClung, 2006; Refinetti, 2006).

Somente bem mais tarde, em 1729, o astrônomo francês, Jean Jacques d'Ortous de Mairan, descreveu as primeiras experiências que viriam então a demonstrar a existência de um mecanismo interno, uma memória, em relação ao comportamento rítmico que se observava nas plantas. As folhas da Não-me-toque ou Sensitiva (*Mimosa pudica*) tinham um ritmo de abertura e fechamento sincronizado ao ritmo de claro-escuro do dia. De Mairan, ao isolá-las da luz do sol, demonstrou a persistência do ritmo, sugerindo a existência de um relógio interno (McClung, 2006; Refinetti, 2006).

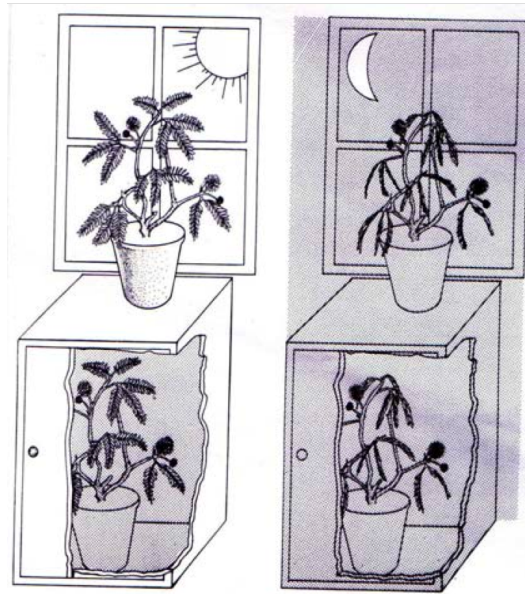


Figura 1 – Experimento realizado por De Mairan demonstrando a persistência do ritmo de fechamento e abertura das folhas da *Mimosa Pudica* na ausência do estímulo luminoso. Figura reproduzida de Golombek, 1996.

Em 1751, no seu livro *Filosofia Botânica*, o médico, naturalista e importante taxonomista, Carl Linnaeus, descreveu um relógio floral, baseado na observação de que algumas flores tem abertura e/ou fechamento em determinados horários do dia e que através delas poderíamos ter a informação precisa do tempo em um dia de 24 horas (Chandrashekara, 1998).



Figura 2- O relógio floral proposto por Linnaeus, a partir do qual indica, pela abertura e fechamento das flores, a hora do dia entre 6 horas da manhã e 6 da tarde. Imagem retirada de <http://www.cabinetmagazine.org/issues/29/foer.php>

De Candolle, em 1883, contribuiu ainda à medida em que além de reproduzir os resultados de De Mairan, demonstrou também que esse ritmo apresentava um período diferente de 24 horas, confirmando a existência de um ritmo gerado internamente (Refinetti,

2006; McClung, 2006). A partir do sec. XIX, muitos pesquisadores dedicaram-se a estudar os movimentos rítmicos das plantas e sua relação com a iluminação do ambiente, com a temperatura e a contribuição de fatores genéticos (McClung, 2006).

Dois importantes médicos, Hipócrates (460 a 370 a.C.) e Galeno (130-200 d.C.) descreveram a recorrência de sintomas, como febre e calafrios, dentro do período de 24 horas, mas não avançaram, contudo, em esclarecer a origem desses ritmos (Refinetti, 2006). A primeira descrição de um ritmo endógeno em animais ocorreu em 1894, feita por Kiesel que demonstrou haver ritmo na coloração dos olhos de artrópodes quando mantidos em escuro constante (McClung, 2006).

Contudo, foi mesmo durante o sec. XX, que a pesquisa com animais foi desenvolvida, a partir de uma importante aprimoramento de suas tecnologias. Os primatas (*Rhesus*) foram alvo do estudo realizado por Simpson e Galbraith, logo no início do século, entre 1902 e 1905. Eles eram expostos a diferentes condições de iluminação e o ritmo circadiano de sua temperatura corporal era examinado (Refinetti, 2006). Em 1922, estudo em ratos foi realizado por Richter, demonstrando diferentes níveis de atividade de acordo com a presença ou ausência da iluminação, assim como a manutenção do ritmo de atividade mesmo quando os animais eram expostos a condições constantes (McClung, 2006; Kuhlman et al., 2007).

Em 1938, Kleitman estudou dois indivíduos isolados em uma caverna, no Kentucky (EUA). Eles não recebiam informação luminosa do ambiente, e estavam expostos a uma rotina de atividade e repouso de 28 horas. Foi observada a persistência de um ritmo de temperatura com um período aproximado de 24 horas (Czeisler & Gooley, 2007). Tais achados foram relatados apenas em 1963.



Figura 3 – Experimentos realizados por Kleitman em uma caverna no Kentucky (USA). Imagens retiradas de <http://lammerkowski.com/apopenia/page/3/>

Alguns anos após, em Andechs (Alemanha), em 1962, Aschoff e Wever iniciaram experimentos em humanos (Kuhlman et al., 2007). Aschoff havia feito, anteriormente, estudos em pássaros nos quais havia identificado características fundamentais dos ritmos de atividade-reposo desses animais em resposta a diferentes estímulos de luz. A partir daí, em colaboração com Wever, construíram *bunkers* que garantiam um total isolamento das dicas temporais ambientais e, a partir de onde, poderiam controlar a iluminação e a temperatura do ambiente, assim como observar de perto os ritmos de atividade-reposo, alimentação e de excreção dos participantes.



Figura 4 – Wever e uma participante dos experimentos em frente a porta de um dos bunkers do Instituto Max-Planck de Andechs (Alemanha). Imagem retirada de [http://einestages.spiegel.de/static/entry/allein\\_im\\_betongrab/110413/schlafbunker.html?s=1&r=1&a=28989&c=1](http://einestages.spiegel.de/static/entry/allein_im_betongrab/110413/schlafbunker.html?s=1&r=1&a=28989&c=1)



Figura 5 – Participante sendo observada nos experimentos de Aschoff e Wever, no Instituto Max-Planck de Andechs (Alemanha). Imagem retirada de [http://einestages.spiegel.de/static/entry/allein\\_im\\_betongrab/110414/schlafbunker.html](http://einestages.spiegel.de/static/entry/allein_im_betongrab/110414/schlafbunker.html)

Foi assim que essa área da ciência iniciou seus experimentos. Em 1958, Halberg, pioneiro pesquisador, escreveu um livro-glossário com as nomenclaturas utilizadas na área, entre elas o termo “cronobiologia”. A cronobiologia é, portanto, a ciência que estuda os fenômenos rítmicos comuns a todos os organismos vivos, em seus diferentes níveis de organização (Chandrashekara, 1998).

Na metade do século passado, momento em que houve ampla divulgação das observações e pesquisas realizadas nessa área, havia ainda uma confusão quanto à origem desses conhecimentos, mais vezes associados às ciências humanas e sociais, e ainda envoltos por misticismo e distanciados dos métodos científicos, como bem descreve Bünning, em 1977, no prefácio da 3ª edição de seu livro “A Hora Fisiológica” (1958):

*“Até há duas décadas, ouvia-se (ou até se lia) a afirmação de que a existência de ritmos endógenos diários pertenciam ao campo da metafísica. A suposição de que esse relógio endógeno era de fato usado por plantas e animais para medir o tempo biológico foi usada como indicativo de que a biologia, mais uma vez, havia caído em misticismo e parapsicologia.”* (Traduzido de Chandrashekara, 1998).

Contudo, até o final do século passado, houve um incremento importante que se evidencia pelo crescimento da produção que passou de 200 publicações ao ano, em 1965, para 2000, no ano 2000. Os avanços alcançados foram muitos: definição de conceitos, descobertas dos mecanismos subjacentes, desenvolvimento de tecnologias para aferição das variáveis rítmicas, criação de sociedades representativas e surgimento de periódicos destinados exclusivamente a publicações na área.

Mais recentemente, estudos epidemiológicos vem sendo desenvolvidos com o objetivo de identificar como essa característica se distribui entre as diferentes populações e que fatores ambientais peculiares a cada lugar interferem na expressão do comportamento que se observa. Tais descobertas são indispensáveis para o desenvolvimento posterior dessa ciência ao permitir uma descrição mais fidedigna do fenótipo e uma correspondência desse com marcadores biológicos. Contudo, se comparada a outras áreas de pesquisa, ela ainda é jovem e a relação com outras áreas ainda precisa ser exercitada.

### 3.2. Os ritmos biológicos nos humanos

A partir dos experimentos de Aschoff e Wever (Aschoff, 1965), algumas características intrínsecas aos ritmos circadianos nos humanos e na sua relação com as variáveis ambientais foram identificadas. Aschoff foi sujeito de seus próprios experimentos e a figura abaixo apresenta dados adquiridos a partir de sua permanência em um de seus *bunkers*. Nela observamos a manutenção dos ritmos de sono-vigília, temperatura corporal e de excreção urinária apesar do isolamento, sugerindo que o ritmo é endógeno (Aschoff, 1965).

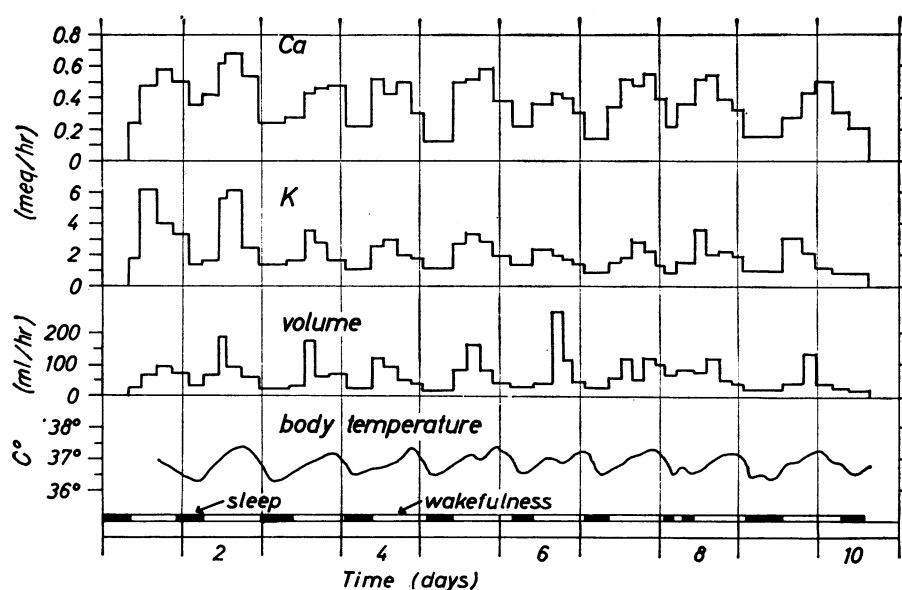


Figura 6 – Ritmos de excreção urinária, temperatura corporal e de sono-vigília em humanos isolados de dicas temporais ambientais (Aschoff, 1965).

Na figura seguinte, observamos os períodos dos ritmos de atividade-reposo e excreção urinária quando em livre-curso, isto é, sem influência dos fatores ambientais, em relação à hora local. Tanto os ritmos de atividade quanto excretório apresentam períodos que se desviam mais ou menos de 24 horas, portanto são circadianos (do latim *circa*=cerca de, *dies*=um dia) (Aschoff, 1965).

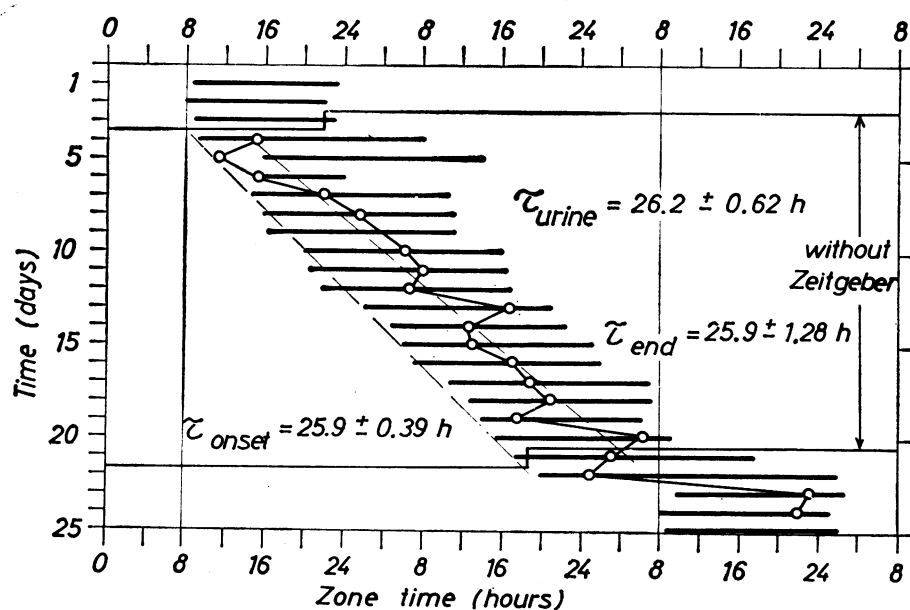


Figura 7 – Ritmos de atividade e excreção urinária em um participante mantido por 3 dias em condições normais, seguidos por 18 dias de isolamento e após retornar às rotinas normais. As barras pretas indicam períodos de vigília, os círculos, os pontos máximos de excreção urinária e  $\tau$  os períodos máximos dos ciclos de atividade e excreção (Aschoff, 1965).

Outra característica destacada por Aschoff foi a de que o ritmo endógeno individual é sensível a mudanças de iluminação no ambiente. Nas figuras a seguir, traz experimentos semelhantes que produziram achados consistentes. No primeiro, o sujeito em constante penumbra (40 lux) durante uma semana passa a receber, na semana seguinte, uma intensidade maior de luz (200 lux) e com isso tem os períodos de seus ritmos encurtados. Ao contrário, quando a iluminação passa de uma maior (1500 lux) para uma menor (50 lux) intensidade, os períodos de seus ritmos são prolongados (Aschoff, 1965).

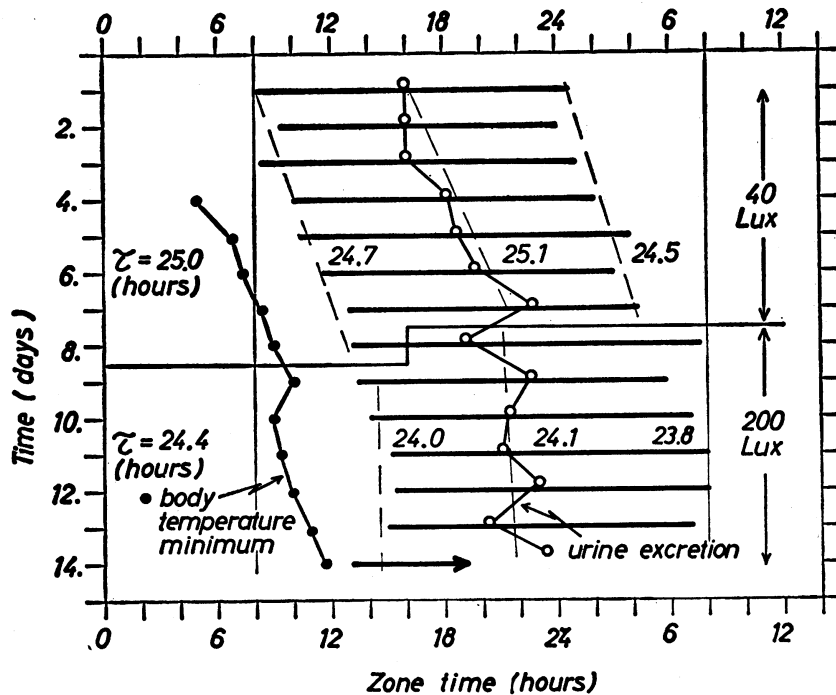


Figura 8 – Ritmos de atividade (barras pretas), excreção urinária (círculos vazados), e temperatura corporal (círculos preenchidos) de um indivíduo em isolamento com iluminação de 40 lux e após, 200 lux de intensidade.  $\tau$ , valor médio do período (Aschoff, 1965).

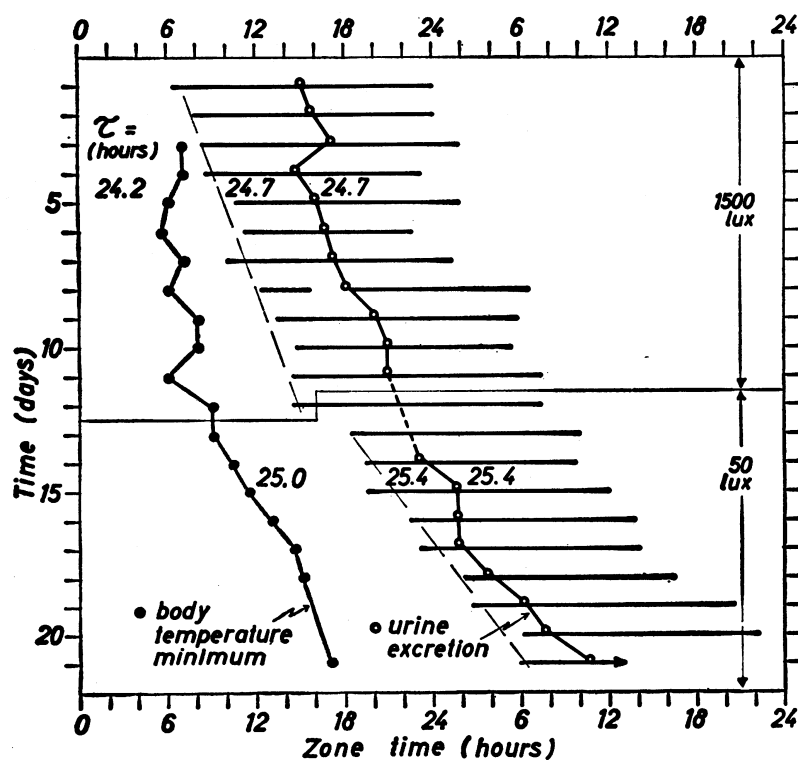


Figura 9 – Ritmos de atividade (barras pretas), excreção urinária (círculos vazados), e temperatura corporal (círculos preenchidos) de um indivíduo em isolamento com iluminação de 1500 lux e após, 50 lux de intensidade.  $\tau$ , valor médio do período (Aschoff, 1965).



O próprio Aschoff comenta seus achados com crítica devido ao reduzido tamanho de sua amostra e a uma grande variabilidade desses achados. Entretanto, as três características descritas - geração endógena, um período aproximado de 24 horas e responsividade à luz – são definidoras dos ritmos em humanos e vários estudos posteriores vieram corroborar esses achados (Czeisler & Gooley, 2007).

### 3.3. A luz como *zeitgeber*

A luz tem sido apontada como o principal *zeitgeber* (do Alemão, *zeit*=tempo, *geber*=quem dá), isto é, sincronizador dos ritmos nos seres vivos. Sua ação reguladora depende da intensidade do estímulo, da duração (fotoperíodo=período dentro das 24 horas do dia, com luz), do espectro que a compõe e do momento do dia em que ela está disponível.

Wever, em 1966, desenvolveu modelos matemáticos para exemplificar a ação de diferentes intensidades e períodos de luz no ritmo de atividade-reposo. Demonstrou a relação entre os ciclos de atividade-reposo com os ciclos de claro e escuro e que, à medida em que a intensidade de luz aumenta, a fase de atividade prolonga-se e para valores extremos, o ritmo seria abolido (Daan, 2000).

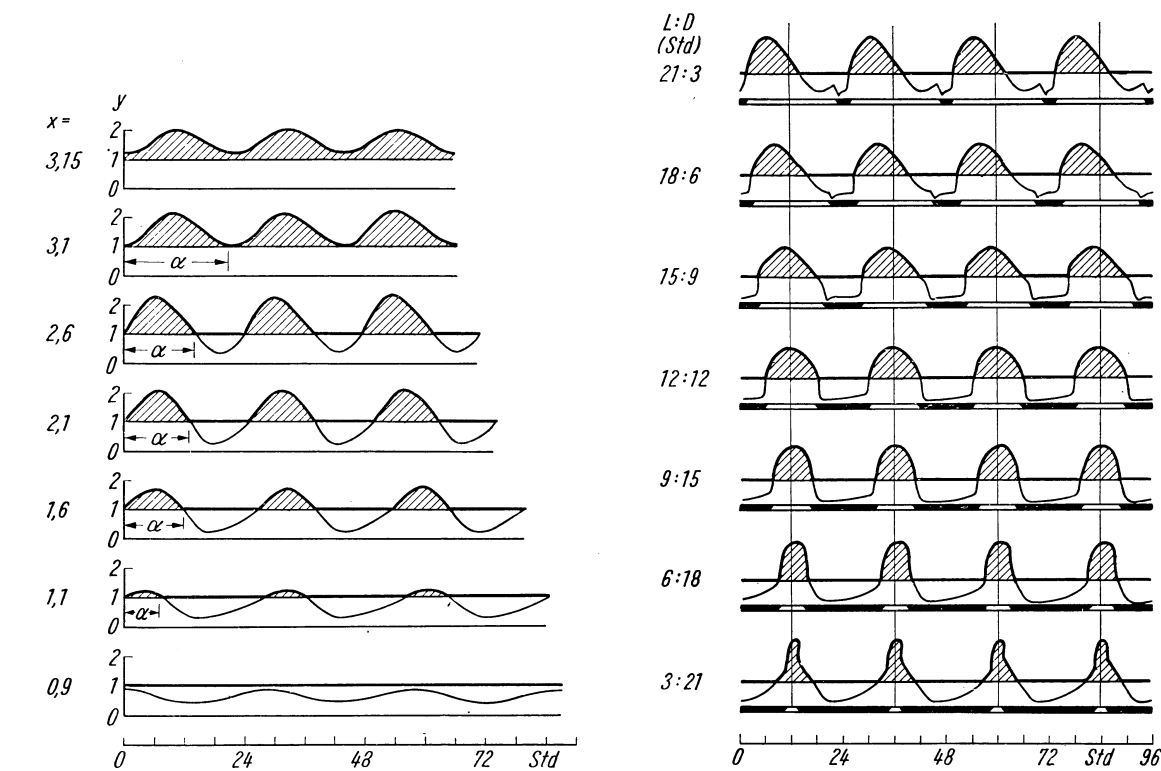


Figura 10 – Simulações obtidas a partir dos modelos matemáticos de Wever. À esquerda, efeito das diferentes intensidades de luz na oscilação, explicando as mudanças no período e perda ritmicidade sob altos e baixos níveis de luz. À direita, sincronização a diferentes fotoperíodos. Figura reproduzida de Daan, 2000.

Foi elucidado que a ação reguladora da luz depende da intensidade do seu estímulo, a exemplo do que foi descrito anteriormente nos experimentos de Aschoff, mas também do momento do dia em que ela está disponível. O primeiro estudo que demonstrou haver relação entre o momento em que é ocorre o estímulo luminoso e a reorganização das fases de um ciclo, foi feito por Hastings e Sweeney, em 1958, em um organismo eucarionte unicelular

(*Gonyaulax polyhedra*). A partir daí, estudos em outras espécies, inclusive em humanos foram desenvolvidos. Achado comum a todos eles foi o estímulo luminoso no início da noite provocando um atraso de fase e bem mais tarde, na noite, um avanço (Czeisler & Gooley, 2007).

Estudos realizados em animais, inclusive humanos, demonstraram que para cada fase do ciclo em que um estímulo luminoso é dado, espera-se uma resposta quanto à organização das fases de um ciclo. Esse fenômeno é descrito através de uma curva de resposta dependente da fase.

Na figura a seguir, animais que estão mantidos em escuro constante, em livre-curso, recebem um estímulo luminoso em diferentes momentos da fase de atividade de seu ciclo de atividade-reposo. Para cada momento de intervenção, obtém-se respostas distintas.

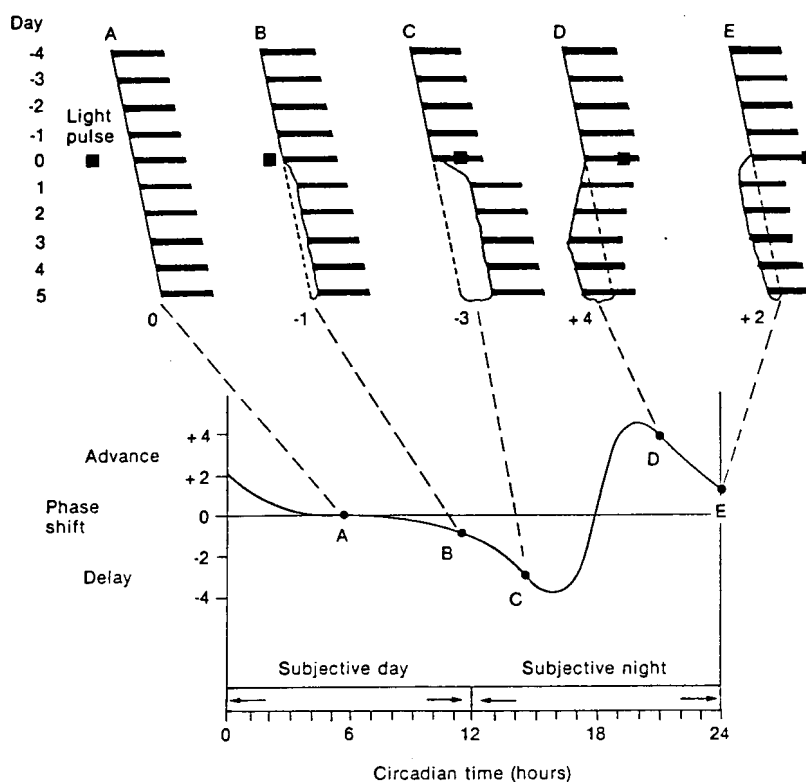


Figura 11 – Curva de fase-resposta. A atividade (barras horizontais) de animais mantidos em escuro constante varia de acordo com o momento em que é dado o estímulo luminoso, na primeira parte da figura. Na segunda parte, é produzida a curva de fase-resposta a partir dessas informações. Figura reproduzida de Moore, 1997.

Em A, o estímulo é dado um pouco antes do início da fase de atividade, não gerando mudança no ritmo. À medida em que o estímulo é atrasado até, aproximadamente a metade da fase de atividade, como em B e C, ele é acompanhado por um atraso de fase de atividade.

Contudo, se o mesmo estímulo atrasa-se para além da metade dessa fase, como em D e E, ocorre um avanço de fase (Moore, 1997).

Minors (1991) e seus colegas foram os primeiros a demonstrar essa relação em humanos. Abaixo, estão reproduzidas duas figuras retiradas desse estudo. O princípio era o mesmo, exceto pelo fato de haver uma exigência quanto ao nível de intensidade luminosa a qual os participantes eram expostos (pelo menos 5.000 a 9.000 lux). O ponto mínimo da temperatura corporal foi delimitador no resultado do efeito da luz no ciclo.

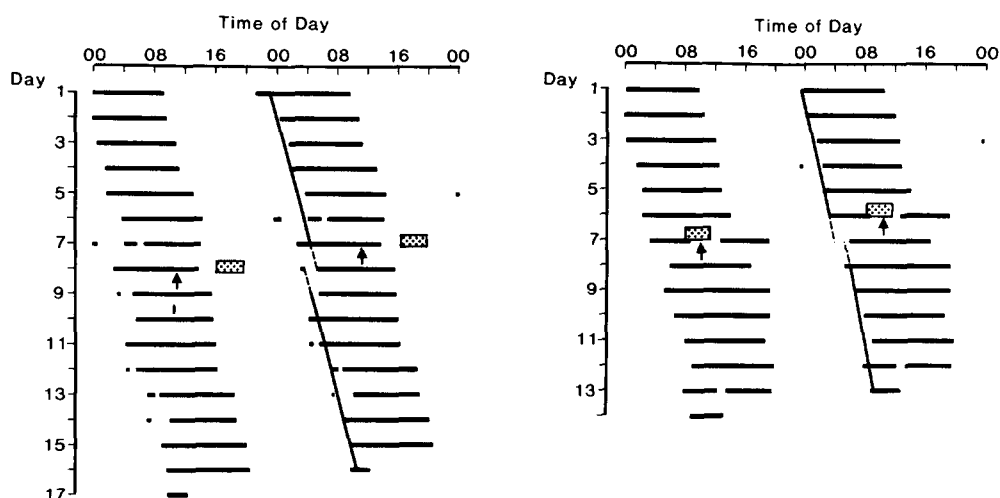


Figura 12 – Dupla representação dos ritmos de temperatura corporal (barras indicam valores abaixo da média diária) em dois indivíduos. Linhas diagonais representam as linhas de regressão para o período pré e pós estímulo luminoso. Retângulos indicam o momento no ciclo do estímulo luminoso. Figura reproduzida de Minors et al., 1991.

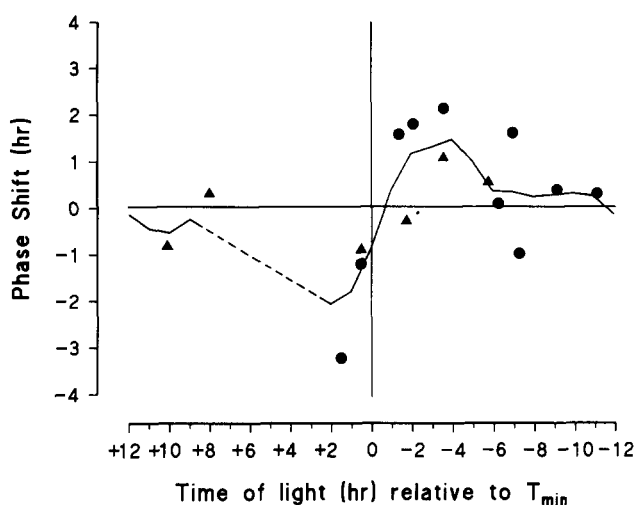


Figura 13 – Curva de fase-resposta. Representa o efeito no ciclo do estímulo luminoso dado em diferentes momentos em relação ao ciclo de temperatura corporal. Figura reproduzida de Minors et al., 1991.

Se o estímulo era dado antes, havia um atraso de fase, se após, um avanço. Na primeira figura, mostra-se dois momentos diferentes na fase de atividade em que se está administrando o estímulo luminoso e a resposta nas fases dos ciclos que seguem. Na segunda figura, a curva de fase-resposta (Minors et al., 1991).

### 3.4. Epidemiologia da Tipologia Circadiana

Tanto através de protocolos de “livre-curso”, nos quais os indivíduos eram isolados das informações ambientais e autorizados a realizar suas atividades conforme lhes conviesse, quanto em protocolos de “dessincronização forçada”, nos quais os participantes eram obrigados a seguir rotinas em períodos ou muito curtos (ex.: 21 horas), ou muito longos (ex.: 28 horas), tornava-se possível observar os ritmos determinados pela fisiologia de cada indivíduo estudado. Foi identificada uma variabilidade quanto aos períodos totais e às relações de fase apresentadas pelos indivíduos estudados. A figura a seguir traz informação de três estudos que utilizaram protocolos de “dessincronização forçada”. Em torno de 25% dos indivíduos apresenta um período menor do que 24 horas e, portanto, precisam alongar-se e atrasar-se para sincronizarem-se aos ciclos ambientais, enquanto os demais, precisam encurtar e avançar seus períodos (Duffy & Wright, 2005). Essa comportamento tem sido designado como dimensão matutinidadade-vespertinidade, cronotipo e tipologia circadiana.

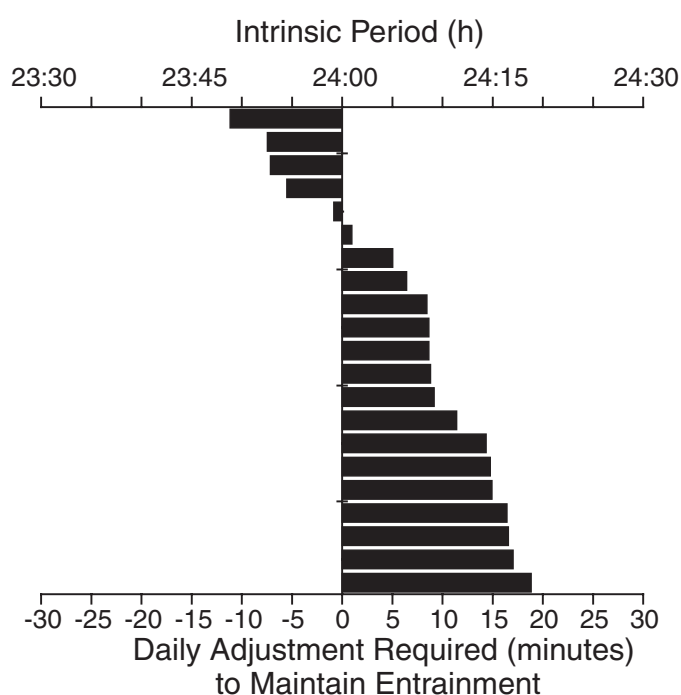


Figura 15 – Representação da variabilidade da duração do período e do total de minutos necessários para ajustar-se ao dia de 24 horas de 21 jovens estudados em condições de dessincronização forçada. Cinco participantes apresentaram um período menor do que 24 horas, enquanto 16, maior. Figura reproduzida de Duffy & Wright, 2005.

Em alguns estudos, ainda que esse comportamento tenha sido avaliado por diferentes instrumentos, o que se observa é uma distribuição próxima à normal, nas populações

estudadas. Alguns fatores individuais como idade, sexo, fotoperíodo no nascimento, latitude e exposição à luz do Sol parecem influenciar a expressão desse comportamento (Adan et al., 2012).

As crianças mais novas e os idosos apresentam relação de fase avançada em relação ao meio ambiente, isto é, seus horários de dormir e acordar, acontecem antes. Por ocasião da puberdade e adolescência, vemos uma importante mudança nesse comportamento. Ao longo dos anos que se seguem à puberdade até o início da vida adulta, atingindo-se um máximo por volta dos 20 anos, há uma tendência de que esses mesmos horários aconteçam cada vez mais tarde. Tais mudanças comportamentais encontram correspondência em medidas objetivas, como o ritmo hormonal, sugerindo que se tenha originado endogenamente e não meramente por fatores externos. É evidente que em diferentes etapas do desenvolvimento, encontramos diferentes rotinas sociais que poderiam estar mascarando a expressão do comportamento endógeno (Roenneberg et al., 2007; Adan et al., 2012). Contudo, estudos realizados em populações de jovens adolescentes, que controlaram fatores ambientais, indicaram que o fator mais importante por produzir o fenômeno que então se observa são mesmo as mudanças biológicas advindas da puberdade (Carskadon et al., 1993; Laberge et al., 2001; Sadeh et al., 2009)

Em relação ao fator sexo, contudo, existe uma maior variabilidade dos resultados dos estudos que comparou homens e mulheres. Com uma maior frequência, as mulheres têm se mostrado com horários mais avançados (em relação ao ciclo claro-escuro do dia), mas alguns estudos demonstraram não haver diferença e outros, ainda que os homens teriam suas rotinas mais cedo no dia. É importante lembrar, que isso pode ser influenciado também pela idade das amostras avaliadas, pois, se na adolescência essa diferença é bastante acentuada, após a menopausa, os dois sexos passam a se comportar de forma mais semelhante (Roenneberg et al., 2007; Adan et al., 2012). A figura a seguir descreve a distribuição dos pontos médios do sono (indicado por Roenneberg (2007) como o marcador do comportamento rítmico de sono-vigília) para intervalos de idade, separadamente para cada sexo.

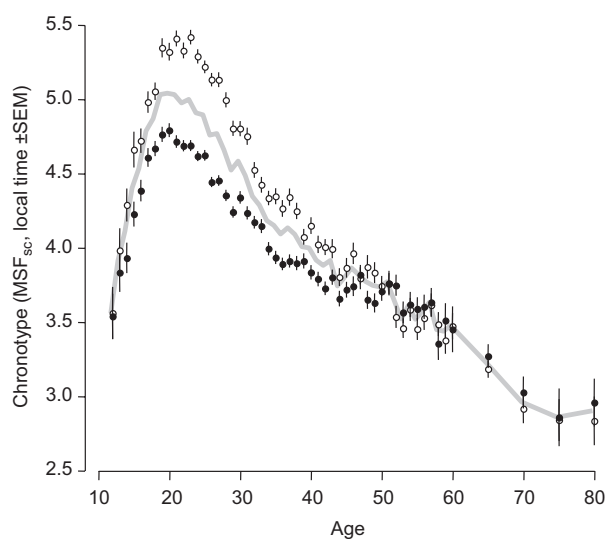


Figura 16 – Representação dos pontos médios nos dias livres corrigido para o débito de sono nos dias de trabalho para intervalos de idade, separadamente para cada sexo. O sexo feminino é representado pelos círculos vazados, o masculino, pelos preenchidos. As linhas verticais são os erros-padrão das médias. Figura reproduzida de Roenneberg, 2007.

Quanto a alguns fatores geofísicos, há algumas evidências sugerindo que os nascidos em meses de inverno, portanto com um fotoperíodo mais curto, sejam mais avançados, assim como aqueles se expõem mais ao sol durante o dia e os moradores de áreas rurais e mais ao Leste e Norte do planeta. Entretanto, há uma grande variabilidade entre as amostras estudadas, assim como em relação aos instrumentos utilizados, dificultando que se façam adequadas comparações (Adan et al., 2012).



### 3.5. Instrumentos de avaliação da tipologia circadiana

A avaliação de maior confiabilidade da ritmicidade circadiana seria feita através da observação, em um ambiente controlado, de medidas variadas de temperatura corporal e de hormônios como o cortisol e a melatonina. Contudo, tais métodos são invasivos, caros e impraticáveis em estudos populacionais. Para sanar essa necessidade, alguns questionários vem sendo desenvolvidos e validados em relação a essas medidas. Duas revisões recentes abordaram o assunto de forma crítica e abrangente e indicaram os questionários que vem sendo com mais frequência usados, suas vantagens e limitações (Levandovski et al., 2013, Di Milia et al., 2013).

O primeiro instrumento que foi validado para essa finalidade, traduzido para vários idiomas e considerado o padrão-ouro, foi o Questionário de Matutividade e Vespertividade de Horne & Östberg (1976, *Morningness-Eveningness Questionnaire - MEQ*). Ele consiste em 19 questões que examinam o quanto o indivíduo sentir-se-ia disposto para realizar diferentes atividades em diferentes momentos do dia. O escore final, que varia entre 16 a 86, é distribuído em 5 categorias que vão desde *definitivamente vespertino* a *definitivamente matutino*. Os dados subjetivos foram corroborados por medidas objetivas como o ritmo da temperatura corporal ao longo do dia. O pico diário da temperatura corporal ocorreu mais tarde para os vespertinos do que para os matutinos, como representado na figura a seguir (Horne & Östberg, 1977). Estudos que se seguiram, ainda correlacionaram os escores a ritmos de melatonina e cortisol (Levandovski et al., 2013).

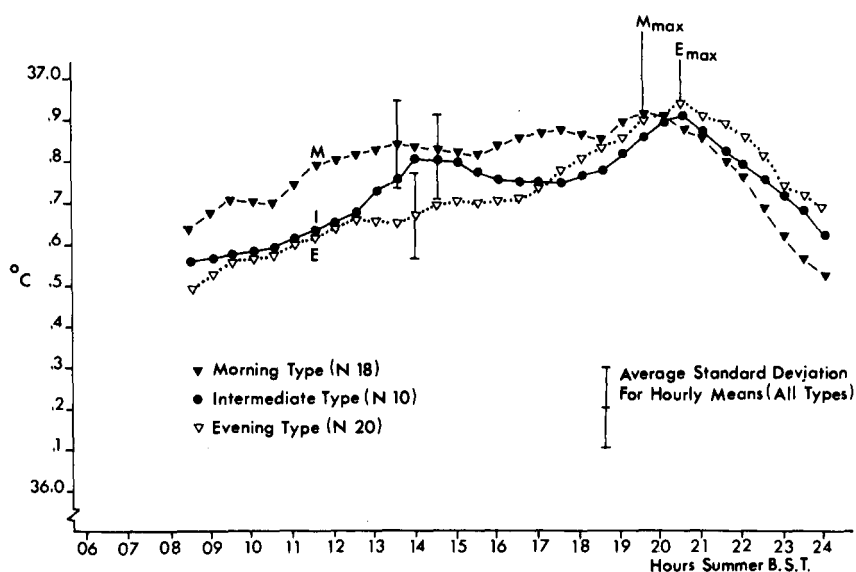


Figura 17 – Representação das médias de temperatura oral para vespertinos e matutinos baseados no questionário. Figura reproduzida de Hörne & Ostberg, 1977.

Outro instrumento encontrado com frequência em estudos, é a Escala Composta de Matutividade (*Composite Scale of Morningness - CSM*). Ele é formada por uma combinação de outras 3 escalas (MEQ, Escala de Tipologia Diurna/*Diurnal Type Scale - DTS*, e Questionário de Tipologia Circadiana/*Circadian Type Questionnaire - CTQ*). O escore total, que varia entre 13 a 55, é distribuído em 3 categorias: vespertino, intermediário e matutino. Embora tenha demonstrado boa consistência interna e habilidade em discriminar diferentes cronotipos semelhante à do MEQ, nunca foi avaliada a correspondência de seus achados fenotípicos com medidas mais objetivas de ritmo (Levandovski et al., 2013).

Um instrumento construído mais recentemente, o Questionário de Cronotipo de Munique (*Munich Chronotype Questionnaire - MCTQ*) parte de uma base conceitual diferente para avaliar o cronotipo. Enquanto no MEQ, fala-se em termos de preferência (traço), no MCTQ avalia-se os horários nos quais, efetivamente os indivíduos avaliados adormecem e acordam, considerando-se que isto representaria mais fidedignamente um comportamento influenciado biologicamente (estado). Além disso, diferencia os horários em dias de trabalho e dias livres, já que a expressão do cronotipo poderia ser mascarada pelo efeito das rotinas da semana de trabalho e aponta como o mais apropriado marcador do cronotipo o ponto médio do sono nos dias livres (Roenneberg et al. 2003, 2007). Também difere das escalas anteriores, pois o resultado é dado através de uma variável contínua que contempla a distribuição normal dessa característica e permite observar essa distribuição para amostras com características variadas. Pergunta adicionalmente o quanto que cada indivíduo

expõe-se diariamente à luz do sol. O MCTQ foi validado por Zavada et al. (2005) em relação ao MEQ. Uma vez que pressupõe que o respondente deve ter um rotina regular de atividades, pode não ser apropriado para algumas amostras, como, por exemplo trabalhadores de turnos rotativos.

### 3.6. O sistema temporizador

Após as descobertas de que os animais, inclusive os humanos, eram capazes de manter um ritmo aproximado à 24 horas, mesmo na ausência de dicas temporais, iniciou-se a busca pelo “marca-passo” desses ritmos. A pesquisa progrediu abrindo-se possíveis órgãos candidatos e observando-se o comportamento que resultava, até que surgiu um núcleo hipotalâmico que recebia fibras nervosas da retina como candidato. Diferentemente dos experimentos anteriores, quando a ablação apenas modificava o ritmo, desta vez, ele havia sido abolido e, portanto, o “marca-passo” principal encontrado (Buijss & Kalsbeek, 2001). Para confirmar tal achado, foram feitos ainda experimentos em que se transplantavam núcleos supraquiasmáticos (NSQ) de hamsters portadores de uma mutação que produzia fenótipos com períodos mais curtos do que 24 horas para receptores sem essa mutação e eram observadas as mudanças provocadas no ritmo de atividade e repouso, regidas pelo novo órgão (Ralph et al., 1990).

O NSQ é formado por “núcleo” e “casca” e comunica-se a outras regiões do cérebro e outros órgãos através de uma variedade de neurotransmissores. Ele tem características bastante peculiares como, por exemplo, uma alta conectividade entre suas células. A figura a seguir descreve as conexões entre os dois componentes do NSQ e deste com outras áreas do sistema nervoso.

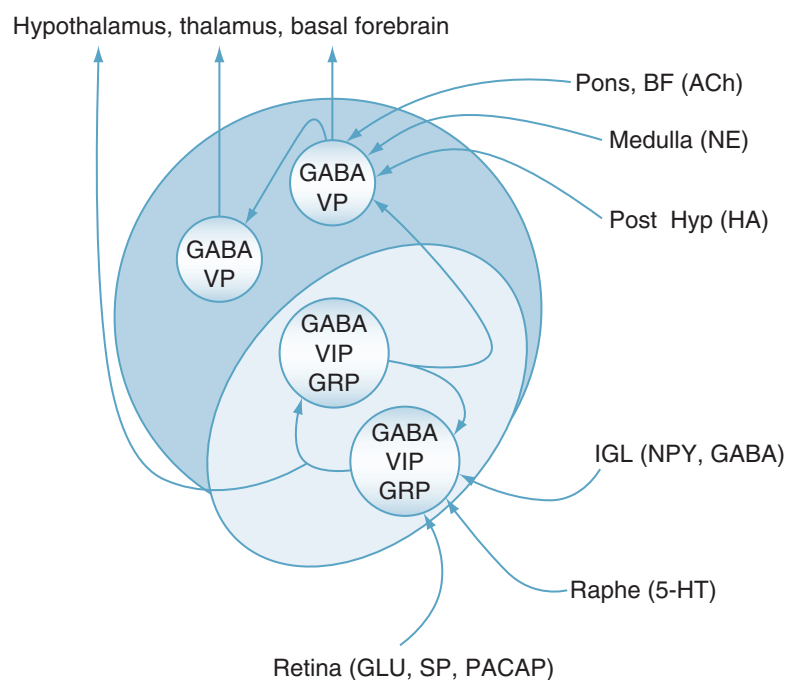


Figura 18 – Representação do núcleo supraquiasmático (NSQ). A maioria de seus neurônios libera o neurotransmissor inibitório Ácido gamma-aminobutírico (Gamma-aminobutyric acid – GABA). No núcleo do NSQ (em azul claro), também há neurotransmissão através do polipeptídeo vasoativo intestinal (Vasoactive intestinal polypeptide – VIP) e peptídeo liberador de gastrina (Gastrin-releasing peptide - GRP). Na casca (em azul escuro), através da arginina vasopressina (Arginine vasopressin - VP). A figura indica as vias nervosas entre as duas partes do NSQ e as vias aferentes e eferentes de outras regiões do Sistema Nervoso Central (SNC). A maioria das vias aferentes chega ao núcleo que se comunica com a casca e que, a partir daí, comunica-se com outros núcleos e regiões do SNC. As vias aferentes da retina contêm o neurotransmissor excitatório glutamato, assim como os neuropeptídeos Substância P (SP) e peptídeo hipofisário ativador da ciclase (Pituitary adenylyl cyclase-activating peptide – PACAP). As aferências dos núcleos da rafe contêm serotonina (5-HT) e do folheto intergenicular contêm neuropeptídeo Y (NPY) e GABA. Figura reproduzida de Rosenwasser & Tureck, 2011.

Para a sincronização com o ambiente, a informação fótica é detectada por células nervosas especializadas na retina (*photosensitive retinal ganglion cells*, pRGC) independentes da função visual, que contêm o fotorreceptor melanopsina e que - diretamente a partir do trato retino-hipotalâmico - uma via glutamatérgica – ou indiretamente através do folheto intergenicular (IGL, *intergeniculate leaflet*), levam essa informação até o NSQ desencadeando mudanças intracelulares e a expressão de genes fundamentais para a ritmicidade celular (Rosenwasser & Turek, 2011).

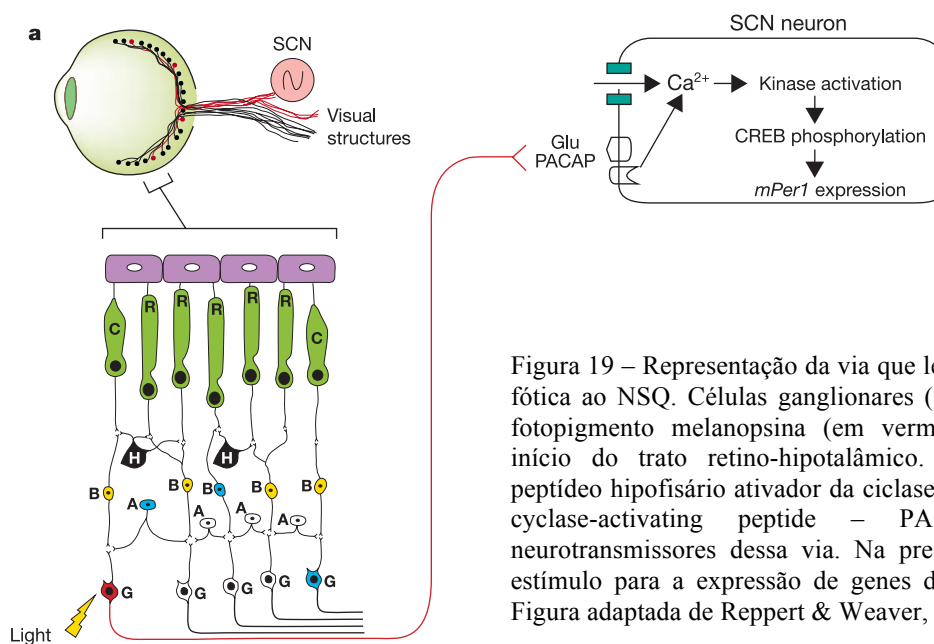


Figura 19 – Representação da via que leva a informação fótica ao NSQ. Células ganglionares (G) que contêm o fotopigmento melanopsina (em vermelho) formam o início do trato retino-hipotalâmico. Glutamato e o peptídeo hipofisário ativador da ciclase (Pituitary adenylyl cyclase-activating peptide – PACAP) são os neurotransmissores dessa via. Na presença da luz, há estímulo para a expressão de genes do relógio (Per1). Figura adaptada de Reppert & Weaver, 2002.

O NSQ é o “maestro” de uma rede de osciladores periféricos. A partir dele partem sinais neuro-humorais informando aos demais órgãos o tempo. Os sinais elétricos que partem do NSQ utilizam-se do sistema nervoso autônomo (SNA) Simpático e Parassimpático para atingir os órgãos alvo como o sistema gastrointestinal, em especial o fígado, o sistema respiratório, tecido gorduroso, glândulas tireóide e adrenal. Além disso, mudanças nos níveis de glicocorticóides, por exemplo, podem estimular a expressão de genes fundamentais (Reppert & Weaver, 2002; Schulz & Steimer, 2009, Van der Zee et al., 2009).

Um importante oscilador periférico é a glândula pineal, responsável pela produção rítmica do hormônio melatonina regulador do ritmo de sono e vigília. Os níveis de melatonina serão maiores logo após o anoitecer e durante à noite e baixos durante o dia. A comunicação entre o NSQ e a glândula pineal se dá através do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) Simpático. A produção da melatonina é controlada pelo NSQ que se comunica com o núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo que, por sua vez, estende-se até o corpo da coluna torácica intermediolateral. Neurônios pré-ganglionares simpáticos se projetam ao gânglio cervical superior de onde fibras simpáticas noradrenérgicas partem para controlar através da ação em receptores beta-adrenérgicos a produção de melatonina. O início da produção se dá com a diminuição dos disparos neuronais no final do dia. A melatonina age em receptores melatoninérgicos no NSQ e inibe os disparos neuronais, diminuindo assim o estímulo para despertar (Moore, 2007).

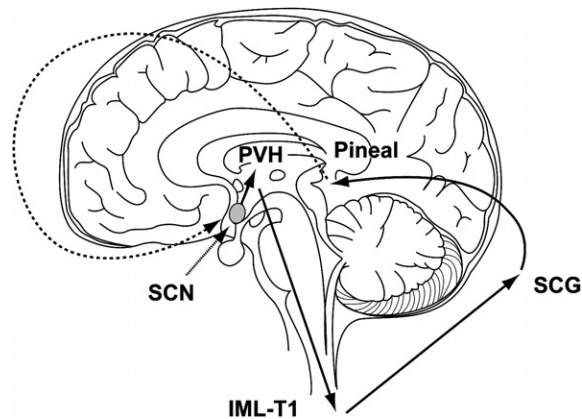


Figura 20 – Vias de controle da secreção da melatonina. Figura reproduzida de Moore, 2007.

Em nível molecular, vários componentes já foram identificados. A regulação da transcrição dos genes primordiais se dá por uma dupla alça de feedback. Na figura a seguir, um esquema simplificado descreve os principais componentes do relógio biológico.

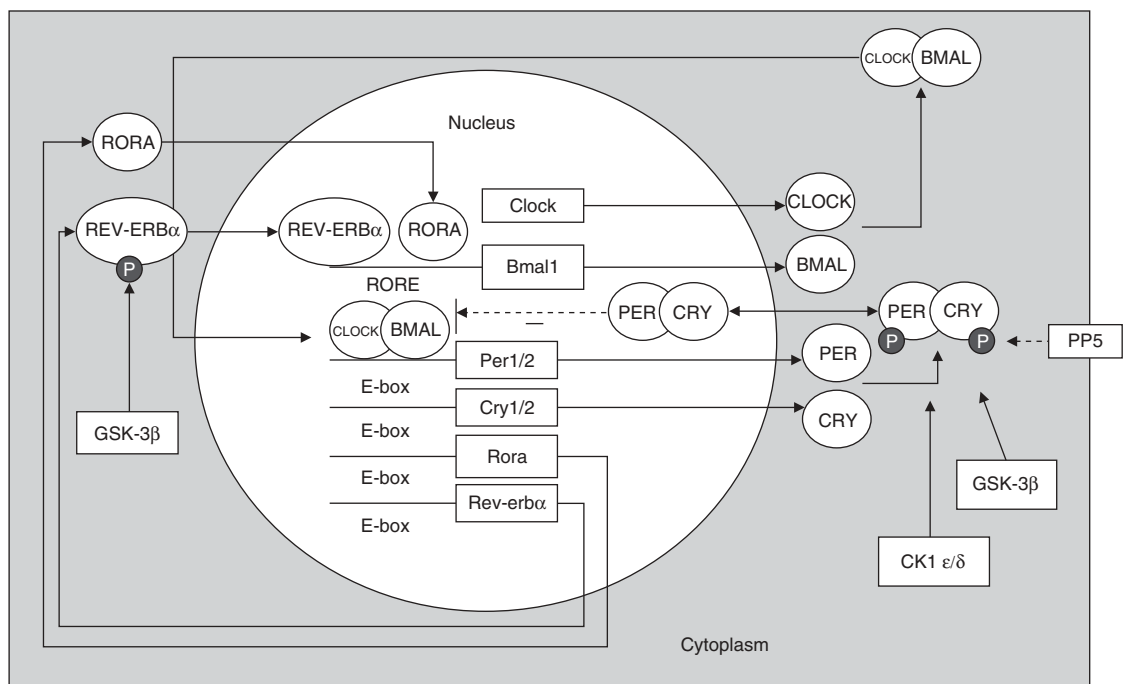


Figura 21 – Mecanismos moleculares do relógio. Representação das alças de regulação positiva e negativa da síntese de proteínas que permitem a geração dos ritmos circadianos. Os genes estão representados sob a forma de retângulos e as proteínas expressas em oval. No núcleo, as proteínas CLOCK (=NPAS em alguns órgãos) e Bmal se dimerizam e se ligam a sítios específicos no cromossomo (E-box) responsáveis pela ativação da expressão de outros genes, como Per1-2, Cry1-2, RORA e REVERb $\alpha$ . As proteínas Per e Cry também se dimerizam e, no citoplasma, sofrem ação de quinases (CK1 $\epsilon$ - $\delta$ , GSK3b) e fosfatases, modificando sua estabilidade e, à medida em que aumentam em quantidade, fazem feedback negativo de sua própria síntese. Uma segunda alça de feedback ocorre, com REVERb $\alpha$  que também inibe sua transcrição pelo Bmal e com o RORA que a estimula. Figura reproduzida de Schulz & Steimer, 2009.

### 3.7. O ritmo social como *zeitgeber*

Embora a luz ainda seja apontada como principal regulador do sistema temporizador circadiano, existem crescentes evidências indicando que *zeitgebers* não-fóticos exerçam também algum papel nessa função.

No nosso dia, repetimos alguns padrões de atividades e de interação social como os nossos horários para trabalhar, realizar atividades físicas ou de lazer e para realizar as refeições. Tais padrões configuram o nosso “ritmo social” que tem a função de *zeitgeber* aos sincronizar nossos ritmos internos aos ritmos ambientais de claro-escuro (Monk et al., 1991).

Monk et al. (1994) encontraram uma associação entre a regularidade de diversas atividades diárias, medida pela Escala de Ritmo Social (*Social Rhythm Metric – SRM-17*) com o cronotipo. Quanto maior a regularidade das atividades durante os dias do estudo, maior a chance de ser matutino. Em estudo realizado em amostra brasileira para a validação desta escala, identificou-se que o horário do almoço foi a atividade com maior regularidade. Embora a alimentação seja uma necessidade fisiológica, atualmente, os horários nos quais realizamos nossas refeições, em especial, o almoço se dá mais por imposição de rotinas sociais do que por sensação de fome ou saciedade (Schimitt et al., 2010).

Existe uma grande variabilidade de configurações de “ritmos sociais” entre os indivíduos e o impacto deles no ritmo de sono-vigília de cada um. Entretanto, entre os estudos até o momento realizados, seus efeitos não parecem suplantam os efeitos da iluminação. Podem, contudo, regular o ciclo, à medida em que determinam em que momento do dia a exposição à luz do sol irá ocorrer (Mistlberger & Skene, 2004, 2005). Outro fator que deve ser levado em conta e que, possivelmente, permeia o efeito desse *zeitgeber*, é o quão regular apresentam-se essas atividades entre os dias (Van Someren & Riemersma-Van-Der Lek, 2007).



### 3.8. Depressão e bem-estar

A depressão é uma doença freqüente, grave e recorrente, associada a alta morbidade e mortalidade, e que acarreta prejuízos para o indivíduo e para a sociedade. Em estudo realizado pela Organização Mundial da Saúde, o Brasil despontou com uma prevalência de 10,4% nos últimos 12 meses e de 18,4% ao longo da vida (Bromet et al., 2011).

Atualmente, entende-se a depressão como uma doença multifatorial na qual tanto fatores biológicos quanto ambientais contribuem para a manifestação dos sintomas. Do ponto de vista biológico, embora ainda não se tenha identificado “os genes da depressão”, sabe-se que o componente genético contribui em grande parte para sua manifestação, apresentando uma herdabilidade de 40%. Uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal cursando com aumento ou redução dos níveis de corticosteróides, diminuição na atividade monoaminérgica (serotonina e noradrenalina), redução da atividade de neurotrofinas e da neurogênese de determinadas áreas cerebrais como o hipocampo são fatores que foram associados ao transtorno (Krishnan & Nestler, 2008).

Do ponto de vista ambiental, fatores demográficos como ser mulher, estar separado ou divorciado e ser jovem associaram-se a um maior risco para desenvolver o transtorno (Kessler & Bromet, 2013). Fatores como mais anos de educação formal, desemprego, gravidade da depressão, uso de antidepressivos e queixas somáticas associaram-se à persistência do diagnóstico em um acompanhamento de 12 meses (Barkow et al., 2003).

O diagnóstico de depressão inclui humor deprimido ou perda do prazer ou interesse pelas coisas na maior parte do tempo, por pelo menos duas semanas, além de alterações somáticas como perda ou ganho de peso, muito ou pouco sono, agitação ou letargia e alterações cognitivas como sentimento de inutilidade, culpa exagerada, dificuldade para pensar, concentrar-se ou tomar decisões e ideação de morte ou de suicídio (American Psychiatric Association, 2013). O diagnóstico é feito por avaliação clínica por profissional capacitado. No âmbito da pesquisa, quando há impossibilidade de se realizar essas avaliações, tem-se utilizado instrumentos que servem como triagem para identificar possíveis casos, quantificar sintomas e para o seguimento. Em 1961, Beck e colaboradores, elaboraram o Inventário de Depressão de Beck com esses propósitos (Beck et al., 1961). Gorestein & Andrade realizaram a validação deste instrumento para a versão em português (Gorestein & Andrade, 1995).

Mais recentemente, a percepção de doença e o impacto desta na vida do indivíduo tem sido considerados também como desfechos importantes, pois trazem informações além da simples presença ou ausência de sintomas. Foram desenvolvidos instrumentos para avaliar a qualidade de vida das pessoas, considerando o quanto as doenças afetam diferentes áreas da vida e as prioridades de cada indivíduo (Berlim & Fleck, 2003).

Entre as diversas áreas que compõem o conceito de qualidade de vida, está a dimensão do bem-estar psicológico. Alguns instrumentos foram desenvolvidos para medir o bem-estar subjetivo, entre eles encontra-se a Escala de Bem-estar de 5-itens da OMS (Heun et al., 1999). Este instrumento foi validado em diferentes amostras para essa finalidade (Bonsignore et al., 2001; Saipanish et al., 2009; de Souza & Hidalgo, 2011) e também tem-se mostrado útil como instrumento de triagem para sintomas de depressão (Schneider et al., 2010; de Souza & Hidalgo, 2011; Allgaier et al., 2012; 2013). Tem a vantagem de ser uma escala auto-preenchida e de rápida execução, tornando-se portanto conveniente para o uso tanto em atenção primária quanto em pesquisa.

### 3.9. Ritmos circadianos e depressão

Vem-se acumulando evidências de que os ritmos individuais de sono-vigília e as manifestações da depressão associem-se em nível molecular, estrutural-funcional e comportamental.

Do ponto de vista molecular, foi identificada a contribuição de alguns polimorfismos dos genes do relógio na expressão da depressão (Desan et al. 2000; Partonen et al., 2007; Inkster et al, 2009; Soria et al., 2010a; Utge et al, 2010; Lavebratt et al., 2010a, 2010b; Antypa et al., 2012; Benedetti et al., 2012; Hua et al., 2014).

Do ponto de vista estrutural-funcional, conforme anteriormente descrito, o sistema temporizador circadiano comunica-se com áreas do SNC e através de vias monoaminérgicas (serotonina e noradrenalina) envolvidas com a depressão. Em pacientes deprimidos, por exemplo, os ritmos de temperatura corporal, secreção hormonal de melatonina e cortisol apresentam uma mudança em relação aos momentos do dia de maior ou menor expressão, tem sua amplitude diminuída e podem, inclusive, perder a sincronia entre eles quando comparados a indivíduos saudáveis (Germain & Kupfer, 2008; Boivin, 2000; Quero-Salva et al., 2011; Malhi & Kuiper, 2013).

A mais prolífica contribuição encontra-se, ainda, nas associações entre comportamentos rítmicos expressos e os sintomas de humor. Por exemplo, mesmo em indivíduos saudáveis, observamos uma variação do afeto ao longo das 24 horas, sendo pior à noite e dependente da fase do ciclo circadiano e do total de tempo transcorrido desde que se acordaram (Boivin, 1997). Na vigência de depressão, também existe um ritmo da expressão do humor, entretanto, sua piora é observada mais frequentemente no início do dia (Germain & Kupfer, 2008).

O comportamento individual de sono-vigília, de forma mais consistente o cronotipo “vespertino” ou “em atraso de fase”, tem sido associado a uma maior presença de sintomas de depressão em amostras de indivíduos saudáveis (Hidalgo et al., 2009; Selvi et al., 2010; Abe et al., 2011; Levandovski et al., 2011; Tzischinski & Shochat, 2011; Merikanto et al., 2013). Contudo, em uma amostra clínica, de pacientes internados em unidades de psiquiátricas, Lemoine et al. (2013) encontrou o diagnóstico de depressão mais frequentemente associado a horários para dormir e acordar mais cedo.

A hipótese que tem sido proposta para esclarecer essa relação é a de que, à medida em que a sociedade afastou-se do modelo de economia baseado nas atividades primárias como agricultura, e se industrializou, importantes mudanças nas rotinas de trabalho surgiram e exigiram uma adaptação das nossas rotinas. Estas demandas não parecem levar em conta as diferenças individuais. Para descrever esse fenômeno, tem se usado o termo *jetlag social* (Wittmann et al., 2006) que representa a diferença entre os horários de dormir e acordar nos dias em que se está livre de compromissos e os dias de trabalho. Em estudo de Levandovski et al. (2011), ter pelo menos 2 horas de *jetlag social* associou-se a um escore maior em uma escala de sintomas de depressão. Wittman (2010) também encontrou pior bem estar psicológico mediado pelo consumo de álcool e nicotina com o aumento do *jetlag social*. Dois dos estudos incluídos nesta tese (de Souza & Hidalgo, 2014; e dados ainda não publicados) demonstraram que os horários de dormir e acordar durante os dias de escola ou de trabalho e não nos dias livres associaram-se a piores desfechos em saúde mental.

Um freqüente questionamento em relação a esses achados é o de que poderíamos estar olhando meramente sintomas que fazem parte do diagnóstico de depressão. Tal questionamento justifica-se uma vez que as queixas relacionadas ao sono são freqüentes nos casos de depressão. Sabe-se que entre 60 a 84% dos pacientes deprimidos referem dificuldades para iniciar o sono, mantê-lo ou despertar antes da hora (Harvey, 2011, Querosalva et al., 2011).

Contudo, entre indivíduos com Transtorno de Atraso de Fase do Sono, condição na qual há um atraso sistemático nos horários de dormir causando um prejuízo funcional durante o dia (American Psychiatric Association, 2013), os horários de dormir e acordar, isto é, o cronotipo, e não outras queixas relacionadas ao sono, associaram-se a maior presença de sintomas de depressão (Abe et al., 2011). Reid et al. (2012) comparou um grupo de indivíduos com Transtorno de Atraso de Fase do Sono e um grupo de vespertinos, e demonstrou que o primeiro associou-se a maior escore de vespertinidade e pior qualidade de sono, mas não foram diferentes, contudo, quanto à prevalência de transtornos do Eixo I (DSM-IV). Em ambos grupos, identificou-se uma prevalência de 70% de doença psiquiátrica e depressão foi a mais freqüente (40%). Tais achados são importantes à medida em que sugerem que a tipologia circadiana e, não apenas queixas relacionadas ao sono estão associadas a ocorrência de doença (Reid et al., 2012).

Devido a inexistência de estudos longitudinais, não se pode contudo definir se a relação que se observa constitui-se de causa e conseqüência. Olhando-se o fenômeno a partir da perspectiva da doença, podemos supor que os pacientes deprimidos por se apresentarem

mais letárgicos, envolvidos em menos atividades, muitas vezes isolados, também se expõem menos aos agentes reguladores como a luz do sol e as rotinas sociais e podem, conseqüentemente, comprometer sua ritmicidade (Soria & Urretavizcaya, 2009).

Ainda, a sincronização dos ritmos, seja por modificações nas rotinas de sono (protocolos de restrição de sono) ou nos níveis de exposição à luz, mostrou benefícios como adjuvante ou monoterapia no tratamento da depressão (Wirz-Justice, 2003).

Em suma, a depressão é uma doença freqüente, grave e de curso crônico associada a prejuízos para o indivíduo e para a sociedade. Além disso, tem-se apresentado de forma heterogênea quando se leva em conta alguns fatores demográficos e precipitantes. Diante do que foi até então descrito, parece mesmo haver uma relação entre os ritmos circadianos de sono-vigília, sua ruptura e sintomas de depressão. Portanto, estudos epidemiológicos, que tem a qualidade de apresentar a complexa interação de fatores tal e qual os observamos na vida real, são indispensáveis para o desenvolvimento do conhecimento atual.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abe T, Inoue Y, Komada Y et al. Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med.* 2011 Aug; 12(7):680-4.

Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* 2012 Nov;29(9):1153-75.

Allgaier AK, Pietsch K, Frühe B, Prast E, Sigl-Glöckner J, Schulte-Körne G. Depression in pediatric care: is the WHO-Five Well-Being Index a valid screening instrument for children and adolescents? *Gen Hosp Psychiatry.* 2012 May-Jun; 34(3):234-41.

Allgaier AK, Kramer D, Saravo B, Mergl R, Fejtкова S, Hegerl U. Beside the Geriatric Depression Scale: the WHO-Five Well-being Index as a valid screening tool for depression in nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov; 28(11):1197-204.

American Psychiatric Association (Ed.). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5<sup>a</sup> Ed. 2013. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Antypa N, Mandelli L, Nearchou FA et al. The 3111T/C polymorphism interacts with stressful life events to influence patterns of sleep in females. *Chronobiol Int.* 2012 Aug; 29(7):891-7.

Aschoff J. Circadian Rhythms in Man - A self-sustained oscillator with an inherent frequency underlies human 24-hour periodicity. *Science* 1965. 148:1427-1432.

Barkow K, Maier W, Ustün TB, Gänssicke M, Wittchen HU, Heun R. Risk factors for depression at 12-month follow-up in adult primary health care patients with major depression: an international prospective study. *J Affect Disord.* 2003 Sep; 76(1-3):157-69.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun; 4:561-71.

Benedetti F, Dallaspezia S, Lorenzi C et al. Gene-gene interaction of glycogen synthase kinase 3- $\beta$  and serotonin transporter on human antidepressant response to sleep deprivation. *J Affect Disord.* 2012 Feb; 136(3):514-9.

Berlim MT, Fleck MPA. Quality of life: a brand new concept for research and practice in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003; 25(4):249-252.

Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, et al. Complex interaction of the sleep- wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:145-152.

Boivin, Diane B. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2000 Nov; 25, 5; pg. 446.

Bonsignore M, Barkow K, Jessen F, Heun R. Validity of the five-item WHO Well-Being Index (WHO-5) in an elderly population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251 Suppl 2:II27-31.

Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011 Jul 26;9:90.

Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Jul; 2(7):521-6.

Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep.* 1993; 16, 258-62.

Chandrashekhara MK. Biological rhythms research: a personal account. *J Biosci.* 1998; 23(5), 545-555.

Czeisler CA, Gooley JJ. Sleep and Circadian Rhythms in Humans. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007; 72: 579-597

Daan S. Colin Pittendrigh, Jürgen Aschoff, and the Natural Entrainment of Circadian Systems *J Biol Rhythms.* 2000 Jun; 15: 3195-207.

Daan S. A history of chronobiological concepts. In: Albrecht U. The circadian clock, Protein reviews 12. Nova York: Springer-Verlag; 2010. P. 1-35.

Desan PH, Oren DA, Malison R et al. Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression. *Am J Med Genet.* 2000 Jun 12; 96(3):418-21.

Duffy JF, Wright KP Jr. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms.* 2005 Aug; 20(4):326-38.

Edgar N, McClung CA. Major depressive disorder: a loss of circadian synchrony? *Bioessays*. 2013 Nov; 35(11):940-4.

Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Oct; 23(7):571-85.

Golombek DA. (1996). *Maquina Del tiempo*. In: Golombek, D.A. (ed.). *Cronobiología humana*. Editorial Universitaria de Quilmes, 2002.

Gorestein C, Andrade, L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin*. 1995; 25(5).

Harvey AG. Sleep and circadian functioning: critical mechanisms in the mood disorders? *Annu Rev Clin Psychol*. 2011; 7:297-319.

Heun R, Burkart M, Maier W, Bech P. Internal and external validity of the WHO well-being scale in the elderly general population. *Acta Psychiatr Scand*. 1999:171-178.

Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, Coccaro SB, Camozzato AL, Chaves ML. Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun; 63(3):283-90.

Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976; 4, 97-110.

Horne JA, Östberg O. Individual differences in human circadian rhythms. *Biol Psychol*. 1977 Sep; 5(3):179-90.

Hua P, Liu W, Chen D et al. *Cry1* and *Tef* gene polymorphisms are associated with major depressive disorder in the Chinese population. *J Affect Disord*. 2014 Mar 20; 157:100-3.

Inkster B, Nichols TE, Saemann PG et al. Association of GSK3beta polymorphisms with brain structural changes in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul; 66(7):721-8.

Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34:119-38.



Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 Oct 16; 455(7215):894-902.

Kuhlman SJ, Mackey SR, Duffy JF. Biological Rhythms Workshop I: Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007; 72, 1-6.

Labege L, Petit D, Simard C, Vitaro F, Tremblay RE, Montplaisir J. Development of sleep patterns in early adolescence. *J Sleep Res*. 2001 Mar; 10(1):59-67.

Lavebratt C, Sjöholm LK, Soronen P et al. CRY2 is associated with depression. *PLoS One*. 2010 Feb 24; 5(2):e9407.

Lavebratt C, Sjöholm LK, Partonen T, Schalling M, Forsell Y. PER2 variantion is associated with depression vulnerability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010 Mar 5; 153B(2):570-81.

Lemoine P1, Zawieja P, Ohayon MM. Associations between morningness/eveningness and psychopathology: an epidemiological survey in three in-patient psychiatric clinics. *J Psychiatr Res*. 2013 Aug; 47(8):1095-8.

Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int*. 2011 Nov; 28(9):771-8.

Levandovski R, Sasso E, Hidalgo MP. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013; 35(1): 3-11.

Malhi GS, Kuiper S. Chronobiology of mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2013; (444):2-15.

McClung CR. Plant Circadian Rhythms. *The Plant Cell*. 2006; 18: 792–803.

Merikanto I, Lahti T, Kronholm E et al. Evening types are prone to depression. *Chronobiol Int*. 2013 Jun; 30(5):719-25.

Di Milia L, Adan A, Natale V, Randler C. Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiol Int*. 2013 Dec; 30(10):1261-71.

Minors DS, Waterhouse JM and Wirz-Justice A. A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett*. 1991; 133: 36-40.

Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2004 Aug; 79(3):533-56.

Mistlberger RE, Skene DJ. Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms*. 2005 Aug; 20(4):339-52.

Monk TH, Kupfer DJ, Frank E, Ritenour AM. The Social Rhythm Metric (SRM): Measuring daily social rhythms over 12 weeks. *Psychiatry Research*. 1991; 36:195–207.

Monk TH, Petrie SR, Hayes AJ, Kupfer DJ. Regularity of daily life in relation to personality, age, gender, sleep quality and circadian rhythms. *J Sleep Res*. 1994 Dec; 3(4):196-205.

Moore RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med*. 1997; 48: 253-66.

Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med*. 2007 Dec; 8 Suppl 3:27-33.

Partonen T, Treutlein J, Alpmann A et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Ann Med*. 2007; 39(3):229-38.

Quero-Salva MA, Hartley S, Barbot F, Alvarez JC, Lofaso F, Guilleminault C. Circadian rhythms, melatonin and depression. *Curr Pharm Des*. 2011; 17(15):1459-70.

Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*. 1990 Feb 23; 247(4945):975-8.

Refinetti R. Early research on circadian rhythms. In: Refinetti R editor. *Circadian physiology*. 2nd ed. Florida: Taylor & Francis Group; 2006. P. 3-31.

Reid KJ, Jaksa AA, Eisengart JB et al. Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep Med.* 2012 Oct; 13(9):1171-7.

Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002 Aug 29; 418(6901):935-41.

Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms.* 2003; 18:80-90.

Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007; 11:429-38.

Rosenwasser AM, Turek FW. Physiology of the Mammalian Circadian System. In: Kryger Mh, Roth T, Dement WC, editores. *Principles and practice of sleep medicine.* 5<sup>a</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011.

Sadeh A, Dahl RE, Shahar G, Rosenblat-Stein S. Sleep and the transition to adolescence: a longitudinal study. *Sleep.* 2009 Dec; 32(12):1602-9.

Saipanish R, Lotrakul M, Sumrithe S. Reliability and validity of the Thai version of the WHO-Five Well-Being Index in primary care patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Apr; 63(2):141-6.

Salgado-Delgado R, Tapia Osorio A, Saderi N, Escobar C. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. *Depress Res Treat.* 2011; 2011:839743.

Schimitt RL, Zanetti T, Mayer M, Koplín C, Guarienti F, Hidalgo MP. Psychometric properties of Social Rhythm Metric in regular shift employees. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010 Mar; 32(1):47-55.

Schneider CB, Pilhatsch M, Rifati M et al. Utility of the WHO-Five Well-being Index as a screening tool for depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Apr 30; 25(6):777-83.

Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs.* 2009; 23 Suppl 2:3-13.

Selvi Y, Aydin A, Boysan M, Atli A, Agargun MY, Besiroglu L. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int.* 2010 Oct; 27(9-10):1813-28.

Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec; 11(6):465-84.

Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int.* 2006; 23:497–509.

Wittmann M, Paulus M, Roenneberg T. Decreased psychological well-being in late ‘chronotypes’ is mediated by smoking and alcohol consumption. *Subst Use Misuse.* 2010; 45: 15–30.

Soria V, Urretavizcaya M. Circadian rhythms and depression. *Acta Esp Psiquiatr.* 2009; 37: 222-32.

de Souza CM, Hidalgo MP. World Health Organization 5-item well-being index: validation of the Brazilian Portuguese version. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 262(3):239-44.

de Souza CM, Hidalgo MP. Midpoint of sleep on school days is associated with depression among adolescents. *Chronobiol Int.* 2014; 31(2):199-205.

Tzischinsky O, Shochat T. Eveningness, sleep patterns, daytime functioning, and quality of life in Israeli adolescents. *Chronobiol Int.* 2011 May; 28(4):338-43.

Utge SJ, Soronen P, Loukola A et al. Systematic analysis of circadian genes in a population-based sample reveals association of TIMELESS with depression and sleep disturbance. *PLoS One.* 2010 Feb 18; 5(2):e9259.

Van der Zee EA, Boersma GJ, Hut RA. The neurobiology of circadian rhythms. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Nov; 15(6):534-9.

Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003 Dec;5(4):315-25.

Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Ostberg's Morningness-Eveningness Score. *Chronobiol Int.* 2005; 22:267-78.

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

Descrever o perfil demográfico e cronobiológico de uma amostra de comunidades rurais do Sul do Brasil e avaliar a relação dessas variáveis com bem-estar psicológico e depressão.

### **Objetivos Específicos**

1. Avaliar a validade da escala de avaliação do bem-estar em nossa amostra;
2. Considerar as variáveis demográficas como idade e sexo como mediadores na relação entre os fatores em estudo (cronotipo) e desfechos (bem-estar e sintomas depressivos);
3. Detalhar a relação entre rotinas sociais (horários escolares e de trabalho) com a expressão do cronotipo e a associação deste com bem-estar e sintomas depressivos.

## 5. ARTIGOS

### ARTIGO 1

Título em Inglês: Midpoint of sleep on school days is associated with depression among adolescents

Título em Português: O ponto-médio do sono associou-se à depressão em adolescentes

Camila Morelato de Souza

Laboratório de Cronobiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:Psiquiatria, Faculdade de Medicina/UFRGS

Maria Paz Loayza Hidalgo

Laboratório de Cronobiologia Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Artigo publicado no periódico *Chronobiology International* (Outubro/2013)

Correspondence author: Maria Paz Loayza Hidalgo, Laboratório de Cronobiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rua Ramiro Barcelos, 2350/sala 12107, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil. Tel: +55 51 3359 8083. Fax: +55 51 33339733. E-mail: [mpaz@cpovo.net](mailto:mpaz@cpovo.net)

## ABSTRACT

Depression is a serious and prevalent disease among adolescents. Identifying possible factors involved with its genesis and presentation is an important task for researchers and clinical practitioners. The individual's chronotype and social jetlag have been associated with depression in different populations. However, information on this is lacking among adolescents. The objective of this cross-sectional study was to examine the relationship between chronotype (midpoint of sleep) and social jetlag with the presence of depression symptoms in young students. We assessed 351 students aged 12–21 years old. They answered a questionnaire on demographic characteristics, the Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) and the Beck Depression Inventory (BDI). Demographic characteristics (age, sex and classes' schedule) and circadian rhythmic variables for school and free days (sunlight exposure, sleep duration, midpoint of sleep and social jetlag) were taken as factors and the presence of at least mild depression symptoms as outcome. In univariate analysis, girls ( $\chi^2=5.01$ ,  $p\leq 0.05$ ) and evening students ( $\chi^2=6.63$ ,  $p\leq 0.05$ ) were more frequently present among the depressed. Also, the depression group was significantly delayed for both midpoints of sleep during school ( $t=2.84$ ,  $p\leq 0.01$ ) and free days ( $t=2.20$ ,  $p\leq 0.05$ ). The two groups did not differ in relation to their social jetlag hours ( $t=-0.68$ ,  $p=0.501$ ) neither subjects with two or more hours of social jetlag were more frequent among the depressed ( $\chi^2=1.00$ ,  $p=0.317$ ). In multivariate analysis, the model that best explained our outcome ( $R^2=0.058$ ,  $F=2.318$ ,  $p\leq 0.05$ ) included sex ( $\beta=-0.12$ ,  $p\leq 0.05$ ) and the midpoint of sleep on school days ( $\beta=-0.21$ ,  $p=0.001$ ) as significant predictor variables. A sleep phase delay (later midpoints of sleep for school and free days) was associated with higher levels of depression. However, we were not able to detect similar relationship with the social jetlag hours. This could be attributed to the fact that our sample showed a smaller amount of social jetlag, possibly because even during free days a social routine, this time parents' rules, limited the observation from what could be a natural tendency to sleep later and over. Yet, even when considering the group with more social jetlag, we did not find an association. Perhaps, this variable will only manifest its effect if it is maintained for longer periods throughout life. Additionally, when considering all the variables together, the midpoint of sleep on school days was pointed as the predictor of greatest weight for depression, together with the factor sex. Young girls, possibly earlier types, who are required to study in the evening have more chances of presenting depression symptoms. This study explicit some peculiar characteristics of the assessment of chronobiological variables in the young, such as the presence of an imposed social routine also during free days. Therefore,

the expression of chronotype under the influence of the weekly social schedule (midpoint of sleep on school days) could be a more useful marker to measure the stress produced from the mismatch between external and inner rhythms rather than social jetlag. This also reinforces the importance of reconsidering the weekly routine imposed on young people.

**Keywords:** Circadian rhythm, midpoint of sleep, parental control, school schedule, social rhythm



## **INTRODUCTION**

Depression is a prevalent disease associated with high morbidity and mortality. The earlier in life it appears, the worse its prognosis. During adolescence, a susceptible period because of its many emotional and physical changes, it may manifest with irritability, loss of energy or apathy, indifference, lethargy, feelings of hopelessness, sleep complaints (more frequently sleepiness), altered appetite and weight, loneliness, and difficulty to concentrate. The presence of depression in a parent, family history of depression, environmental stress such as physical or sexual abuse, or the loss of a loved one are important factors implicated in the genesis of the disease (Bahls, 2002a). Depression is a potentially devastating disease; therefore, much research should be directed towards better understanding of its surrounding conditions.

It is well documented, in different populations, that during the beginning of puberty and throughout adolescence, a delay in the sleep phase of the day occurs. This means that adolescents tend to start and finish their sleeping period delayed in relation to the sunlight. The individual characteristic of allocating sleeping and waking time accordingly to one's physiological predisposition has been termed chronotype. Some research has already been done to evaluate the relationship between individual's chronotype and depression. These studies have consistently related late chronotype to depressive symptoms (Abe et al., 2011; Hidalgo et al., 2009; Levandovski et al., 2011; Selvi et al., 2010) and worst quality of life (Wittmann et al., 2010). However, none of these studies have considered adolescence as a period of major risk. One Israeli study on adolescents has pointed out that lateness is associated with a detriment in quality of life (Tzischinsky & Shochat, 2011). More recently, Wittmann et al. (2006) have studied social jetlag, that is, the discrepancy between social and inner rhythms, and have stated that it could mediate the association between depression and chronotype. The later the chronotype, the longer the hours of social jetlag, and therefore, the greater the symptoms of depression.

However, to the best of our knowledge, no study has looked at this variable in an adolescent population. Thus, the objective of the present study was to examine the relationship between chronotype and social jetlag with depression in young students.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Sample description**

This study was part of a broader epidemiological survey that took place in the Taquari River Valley, Southern Brazil, formed of communities composed mostly from German and Italian descendents. Participants were assessed at their homes by trained interviewers. Experimental protocol was performed accordingly to international ethical standards (Portaluppi et al., 2010). The Ethics Committee from Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved the study protocol (Project 08-087 GPPG/HCPA, CONEP 15155) and all participants gave signed informed consent.

The data presented refer to 351 students aged 12–21 years old, regularly studying 5 days a week, whose classes started no earlier than 07:00h and finished no later than 23:00 h.

### **Instruments**

The study protocol comprised the Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ), the Beck Depression Inventory (BDI) and a questionnaire on demographic characteristics including age, sex, completed years of education classes schedule, health status (self-reported acute or chronic disease), cigarette smoking and drinking behavior.

### **Classes' Schedule**

To determine individual's classes schedule, we have asked for the time when they started and finished their school activities and generated groups based on these times, resulting in the following: morning classes starting not later than 8:00h and finishing not later than 12:00h, afternoon classes starting not later than 14:00 h and finishing not later than 18:00 h and evening classes starting not later than 20:00 h and finishing not later than 23:00 h.

### **The Munich Chronotype Questionnaire**

The MCTQ is a self-answered structured questionnaire on the sleeping and waking behavior and sunlight exposure separately for working and free days. Respondents have to fill in statements on how many days during the week they were involved with a regular routine and the exact time when they go to bed (“I got to bed at –:– o'clock”), are ready to sleep (“I actually get ready to sleep at –:– o'clock”), fall asleep (“I need – minutes to fall asleep”), wake up (“I wake at –:– o'clock”), and rise (“After – minutes I get up”), and the length of time spent outdoors (“On average, I spend the following amount of time outdoors, in daylight (without a roof above my head)”). With the resulting data, it was possible to calculate the

sleep duration (end point–start point of sleep) for work and free days and the midpoint of sleep for work (in this case school) and free days (Roenneberg et al., 2003). In our sample, increasing sleep duration on school ( $r=-0.286$ ,  $p\leq 0.001$ ) and free days ( $r=-0.243$ ,  $p\leq 0.001$ ) were correlated with earlier midpoint of sleep on free days and the difference between the sleep duration on school and free days ( $r=-0.005$ ,  $p=0.927$ ) was not associated with the midpoint of sleep on free days. Thus, differently from what have suggested Roenneberg et al. (2007) we have chosen to investigate both midpoints of sleep for school and free days considering that they express chronotype under different individual and environmental circumstances instead of the proposed midpoint of sleep correct for the sleep debt accumulated during school week. The difference between the midpoint of sleep on free and working days resulted in the social jetlag (Wittmann et al., 2006). We have further categorized social jetlag into groups of  $<2h$  and  $\geq 2h$ , according to that previously associated with clinical depression (Levandovski et al., 2011).

### **Beck Depression Inventory**

To measure depression symptoms, we chose the BDI. This instrument consists of 21 questions accomplishing features present in depression. Each question has four potential answers, rated from a 0 to 3 Likert scale, meaning the degree of symptoms presence, producing a total score ranging from 0 to 63 (Beck et al., 1988). The Brazilian Portuguese version of the BDI has proved to have comparable psychometric properties to the original version, being useful for both clinical practice and research, even among adolescents. The proposed cut-off point of  $\geq 10$ , indicating a positive screening for depression, was used (Gorenstein & Andrade, 1996).

### **Statistical analysis**

All data were analyzed statistically by SPSS version 18. Continuous variables were expressed as means $\pm$ SD and categorical data, as numbers with percentages in parentheses. We defined normally distributed variables when skewedness and kurtosis were between  $\pm 1$ . We excluded two subjects as outlier data, indicated by  $\pm 3$  SD from the mean. Only the variable BDI score underwent logarithmic transformation, because its distribution was originally right skewed. As expect for a tool measuring symptoms level that ranges from 0 to 63 where a score of 10 already represents clinically significant symptomatology, we have observed 88.3% of respondents scoring between 0 and 9, resulting in a right skewed distribution.

Therefore, we chose to transform data through log base 10 ( $\log_{10}$ ) to get closer to a more normal distribution. Once log transformation can only be applied to numbers higher than 0, we have first added 1 to each of individuals score and then performed the transformation. Pearson's correlation was used to examine the relationship between age, sleep duration, midpoints of sleep and social jetlag with BDI scores. To examine the differences in BDI scores for men and women, a t test was performed. We categorized the sample into two groups according to level of depression symptoms ( $BDI < 10$ =less than mild symptoms and  $BDI \geq 10$ =at least mild symptoms). We performed a t test to compare the means for age, sleep duration, sunlight exposure, midpoints on school and free days, and social jetlag between these groups and a  $\chi^2$  test to examine differences related to sex, school schedule and social jetlag ( $< 2h$ ,  $\geq 2h$ ). To control possible confounding biases, we performed a hierarchical modeled multiple regression analysis with categorical depression as the dependent variable and predictors of age, sex and classes' schedule in the first step; sunlight exposure on school and free days in the second step; sleep duration for school and free days, midpoint of sleep for free days and social jetlag in the third step; and midpoint of sleep on school days in the fourth step. For all analyses, a two-tailed p value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

### Sample description

Our sample consisted of 70.4% females and had a mean age of 14.70 (SD=1.86) years and an average 7.67 (SD=1.81) completed years of education. An acute or chronic illness was reported by 7.7%: allergic rhinitis (2%), acute sinusitis (1.14%) and asthma (0.85%) were the most frequent. Smoking habit was found in 0.6% and 22.5% reported consuming alcohol at a weekly average of 3.3 units, which is equivalent to three glasses of wine or two cans of beer or half a measure of whiskey or vodka. We have found a prevalence of 11.7% for at least mild depression symptoms as indicated by BDI score.

### Relationship between age and studied variables

Being older was associated with sleeping fewer hours during school week ( $r = -0.21$ ,  $p \leq 0.001$ ) and free days ( $r = -0.25$ ,  $p \leq 0.001$ ); with later midpoint of sleep for school ( $r = 0.35$ ,  $p \leq 0.001$ ) and free days ( $r = 0.35$ ,  $p \leq 0.001$ ) and with a trend towards increasing social jetlag hours ( $r = 0.10$ ,  $p = 0.058$ ). Also, evening students were older (16.35, SD=1.64) than morning (14.37, SD=1.71) and afternoon (14.24, SD=1.66) students ( $F = 36.290$ ,  $p \leq 0.001$ ). All of these

correlations were kept when considering boys and girls separately. We did not find a correlation between age and the level of depressive symptoms ( $r=0.08$ ,  $p=0.131$ ). Nevertheless, girls demonstrated a tendency to present more symptoms as they become older ( $r=0.11$ ,  $p=0.087$ ).

### **Relationship between sex and studied variables**

Average sleep duration on school ( $t=-1.62$ ,  $p=0.106$ ) and freedays ( $t=-1.60$ ,  $p=0.110$ ); midpoints of sleep on school and ( $t=-0.60$ ,  $p=0.549$ ) on days ( $t=-0.61$ ,  $p=0.545$ ) and the social jetlag ( $t=-0.19$ ,  $p=0.852$ ) were not different between the sexes. Also, girls and boys were similarly distributed among the three classes' schedule ( $\chi^2=2.77$ ,  $p=0.250$ ).

Nevertheless, girls demonstrated a tendency to present more depressive symptoms ( $t=-1.83$ ,  $p=0.068$ ).

### **Relationship between the level of depression symptoms and studied variables**

The amount of hours asleep during the week ( $r=-0.09$ ,  $p=0.093$ ) and the weekend ( $r=-0.08$ ,  $p=0.155$ ) and the social jetlag ( $r=0.07$ ,  $p=0.193$ ) were not correlated with the level of depression symptoms. Differently, the later the midpoint of sleep for school week ( $r=0.16$ ,  $p=0.002$ ) and free days ( $r=0.18$ ,  $p=0.001$ ), the greater the depression symptoms. Figure 1A–E represents these relationships, separately for each sex. Figure 2 compares the level of depression among the three different classes' routine for boys and girls.

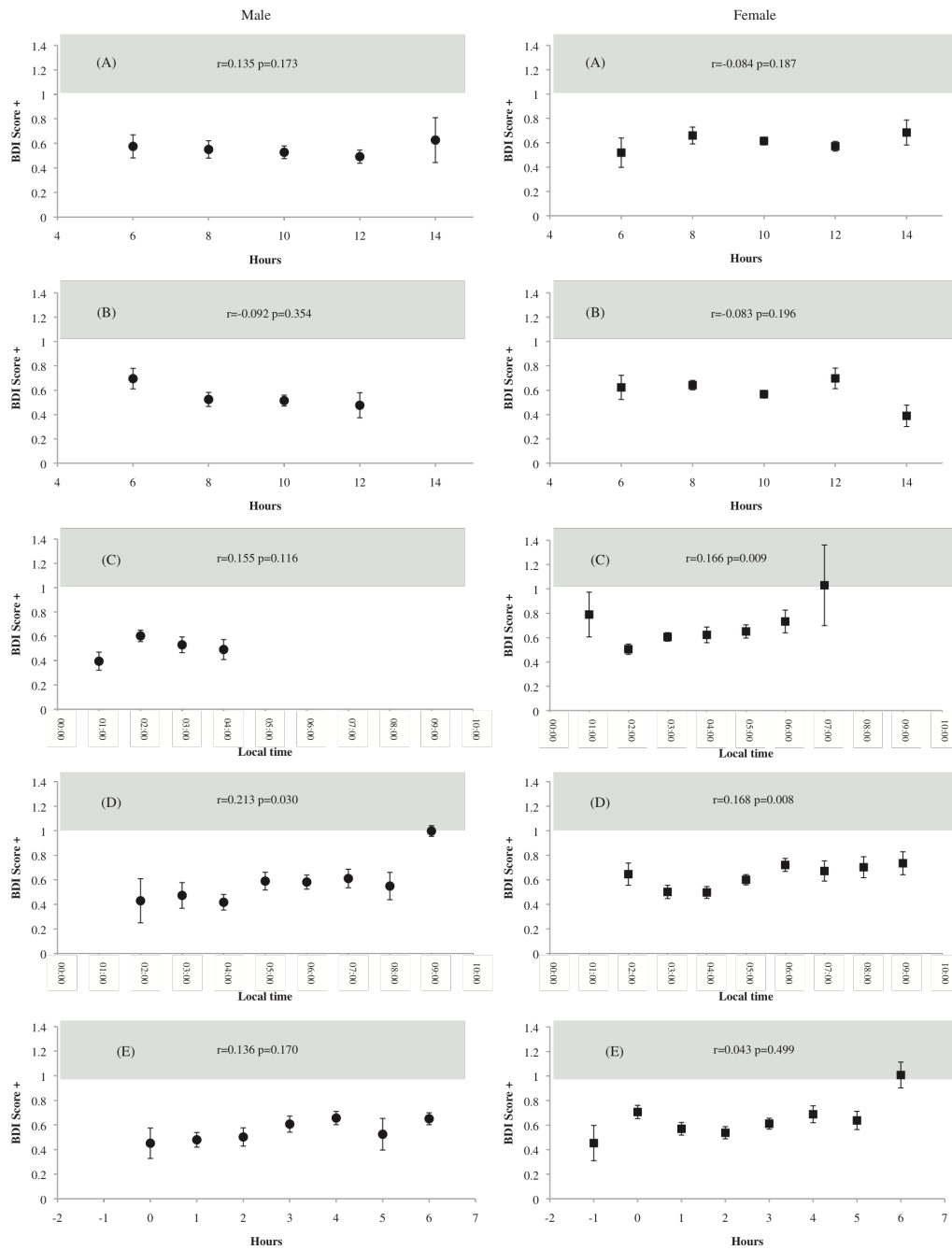


FIGURE 1. Correlation between studied variables and the level of depression symptoms. (A) Sleep duration on school days. (B) Sleep duration on free days. (C) Midpoint of sleep on school days. (D) Midpoint of sleep on free days. (E) Social jetlag. Black-filled circles represents male sex and black-filled squares, female sex. Gray bars delimits the clinical cutoff for depression symptoms (BDI  $\geq 10$ ). Vertical bars represent standard error of the means. + Correspond to the values from log transformed variable score. BDI, Beck depression inventory.

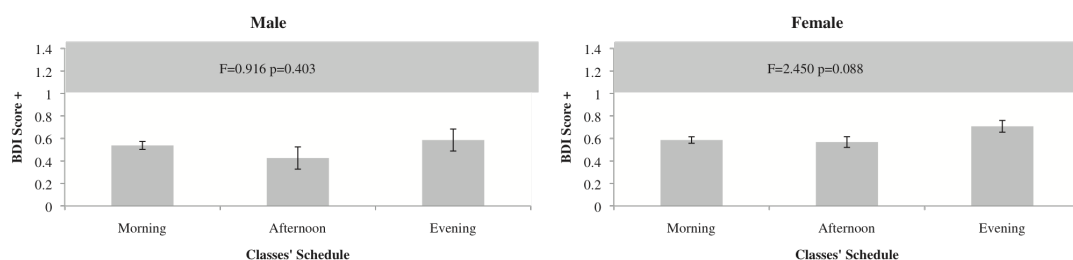


FIGURE 2. Comparison of the average depression score among different classes' schedule group of students for each sex. Gray bars delimits the clinical cutoff for depression symptoms ( $BDI \geq 10$ ). Vertical bars represent standard error of the means. + Correspond to the values from log transformed variable score. BDI, Beck depression inventory.

## Comparison between groups of depression accordingly to a clinical cut-off and studied variables

Table 1 depicts the distribution of studied variables between the group with at least mild depression symptoms ( $BDI \geq 10$ ) and the group with less than mild symptoms ( $BDI < 10$ ) with the results from univariate statistical analysis.

TABLE 1. Demographic and chronobiological characteristics distribution and univariate analysis.

	Less than mild depression symptoms ( $BDI < 10$ )	At least mild depression symptoms ( $BDI \geq 10$ )	Test, $p$ -value
Age	14.67 ( $\pm 1.84$ )	14.85 ( $\pm 1.97$ )	$t = 0.55, p = 0.583$
Sex			
Male	98 (31.61%)	6 (14.63%)	$\chi^2 = 5.01, p = 0.025$
Female	212 (68.39%)	35 (85.37%)	
Classes schedule			
Morning	209 (67.4%)	21 (51.2%)	$\chi^2 = 6.63, p = 0.036$
Afternoon	52 (16.8%)	7 (17.1%)	
Evening	49 (15.8%)	13 (31.7%)	
Sunlight exposure			
School week	5 h 56 min ( $\pm 2$ h 40 min)	6 h 13 min ( $\pm 3$ h 16 min)	$t = 0.64, p = 0.520$
Weekend	8 h 02 min ( $\pm 2$ h 40 min)	7 h 44 min ( $\pm 2$ h 48 min)	$t = -0.63, p = 0.534$
Sleep duration			
School week	8 h 22 min ( $\pm 1$ h 19 min)	8 h 14 min ( $\pm 1$ h 27 min)	$t = -0.58, p = 0.566$
Weekend	9 h 34 min ( $\pm 1$ h 35 min)	9 h 20 min ( $\pm 1$ h 41 min)	$t = -0.82, p = 0.418$
Midpoint of sleep			
School week	2:48 ( $\pm 1$ h 04 min)	3:31 ( $\pm 1$ h 34 min)	$t = 2.84, p = 0.007$
Weekend	4:34 ( $\pm 1$ h 34 min)	5:07 ( $\pm 1$ h 29 min)	$t = 2.20, p = 0.033$
Social jetlag	1 h 46 min ( $\pm 1$ h 23 min)	1 h 36 min ( $\pm 1$ h 29 min)	$t = -0.68, p = 0.501$
<2 hours	171 (55.16%)	26 (63.41%)	$\chi^2 = 1.00, p = 0.317$
$\geq 2$ hours	139 (44.84%)	15 (36.59%)	

Values are expressed as Means ( $\pm$ SD) or N (%).

## Studied variables predicting the outcome: at least mild depression symptoms ( $BDI \geq 10$ )

Table 2 presents results from the hierarchical multiple regression analysis.

TABLE 2. Summary of hierarchical regression analysis for variables predicting Beck depression inventory score  $\geq 10$  (at least mild depression symptoms).

Variable	Step 1			Step 2			Step 3			Step 4		
	B	SE B	$\beta$	B	SE B	$\beta$	B	SE B	$\beta$	B	SE B	$\beta$
Age	0.003	0.010	0.019	0.005	0.010	0.029	0.011	0.011	0.066	0.011	0.011	0.066
Sex	-0.078	0.037	-0.110*	-0.077	0.037	-0.110*	-0.082	0.037	-0.117*	-0.082	0.037	-0.117*
Classes' schedule	-0.009	0.004	-0.131*	-0.009	0.004	-0.124*	0.0005	0.006	-0.007	0.0005	0.006	-0.007
Sunlight exposure school days	-	-	-	-0.005	0.008	-0.040	-0.004	0.008	-0.037	-0.004	0.008	-0.037
Sunlight exposure free days	-	-	-	0.005	0.008	0.043	0.002	0.008	0.021	0.002	0.008	0.021
Sleep duration on school days	-	-	-	-	-	-	0.011	0.015	0.045	0.011	0.015	0.045
Sleep duration on free days	-	-	-	-	-	-	-0.002	0.012	-0.011	-0.002	0.012	-0.011
Midpoint of sleep on free days	-	-	-	-	-	-	-0.059	0.021	-0.288**	+	+	+
Social jetlag	-	-	-	-	-	-	0.057	0.025	0.248*	-0.002	0.015	-0.007
Midpoint of sleep on school days	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.059	0.021	-0.212**
$R^2$		0.030			0.032			0.058			0.058	
F for change in $R^2$		3.582*			2.246*			2.318*			2.318*	

+ Excluded variable due to collinearity.

\* $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.01$ .

## DISCUSSION

Our sample had similar relationships between age and chronotype as has been previously described (Carskadon et al., 1993, 2004; Roenneberg et al., 2007). It was also here replicated the different behaviors during school and free days (Roenneberg et al., 2003; Wittmann et al., 2006). Nevertheless, some special characteristics of the youth were here identified such as possible parental control on adolescent's behavior and less observed social jetlag. Female sex, the midpoints of sleep on school and free days and social jetlag were the factors that presented significant predictive value when considering the groups of depression. Among these, sex and the midpoint of sleep on school day were included in the model that best predicted the outcome.

The beginning of puberty and the following adolescence is an appropriate period to study the delay in sleep phase (Carskadon et al., 1993, 2004; Roenneberg et al., 2007) and its associated conditions. Here, we were also able to detect significant later midpoints of sleep with increasing age. It is possible that we could not observe more pronounced differences between the sexes because they would have occurred later during adolescence, with girls presenting their latest midpoint of sleep on free days at the age of 19.5 years and boys at 21 years (Roenneberg et al., 2007). Although not statistically significant, more social jetlag hours were associated with older age. Again, it is possible that this relationship could be more easily found in older subjects, with increasing delayed phase and more advanced social schedules, without the parental control from weekend routines, resulting in greater difference between school and free day.

The 11.7% prevalence of depression in our study was in between that in studies in America (5–8%) and Brazil (20.3%). However, all the studies agree that girls are at least two times more affected than boys (Bahls, 2002a,b; Son & Kirchner, 2000). In the Brazilian study



(Bahls, 2002b), age was also not significantly related to depression, although a similar pattern of symptoms level distribution, with increasing depressive symptoms were observed between the ages of 10 and 15 years followed by a decrease in symptoms between 16 and 17 years. The differences between the studies might be attributed to the variety of measurements used and different contributions from age and sex groups.

Different behaviors in relation to sleeping and wakening times were observed for school and free days (Table 1). The occurrence in our study of later midpoint of sleep on free days, longer sleep duration during free days, and social jetlag (Wittmann et al., 2006) are in accordance with the findings of Roenneberg et al. (2003), that is, an individual's chronotype behavioral expression is influenced by social schedules, but, in this sample, we can not evaluate this more accurately on free days probably because on free days (differently from adults) adolescents have an imposed routine by their parents.

A significant association between depression and lateness has been previously described (Adan et al., 2012; Hidalgo et al., 2009; Levandovski et al., 2011). We found the same deleterious relationship in our healthy young sample and that they were an especially at-risk population because sleep delay is an expected part of normal adolescent development. The depressed group was always delayed in comparison to the non-depressed group. However, this is not a particularly new discovery. What is important to highlight are the possible reasons for the depressed adolescents not being able to compensate for the sleep debt accumulated during the school week, here exemplified by similar sleep duration on school and free days for both groups and the smaller social jetlag among the depressed. Our sample, where half (50.43%) were in-between 12 and 14 years old and 93.45% were 17 years old or younger, should be mostly under parental control. As described by Randler & Bilger (2009), it is not until age 17 that adolescents are more free to choose their sleeping and wakening times and to sleep for longer than that they normally do during the school week. A possible consequence is that they have, apparently, less social jetlag, but the truth is that they might not be allowed to sleep as much as they wish because of family's routine and parents assumption on what is best for their children. Another plausible explanation is that the non-depressed group more easily adapt to the school or free days schedule, either because they go to sleep earlier or because they are healthier.

Interestingly, the fact that there were significantly more evening students in the depressed group and more morning students in the non-depressed group, makes us consider a possible *zeitgeber* effect of class schedule on expression of chronotype. Although, when we

included in the multivariate analysis chronotype and class schedule variables, only the former maintained a significant association, meaning that chronotype per se is associated with depression, independently from when classes is allocated.

In accordance with previous data (Levandovski et al., 2011; Wittmann et al., 2006), through our multivariate analysis we proposed a model (Table 2) where midpoint of sleep on free days and social jetlag were predictors of depression. However, when including the midpoint of sleep on school days, this variable alone was a better predictor.

The midpoint of sleep on school days being an important predictor of depression is not surprising. It represents the expression of chronotype under the influence of school routine, which lasts at least 5 days a week, thus providing a closer idea of the stress to which young people might be subjected. It is likely that in our sample we are observing the relationship between the routines imposed to young girls who naturally tend to be more early type and who only have the possibility to study at night and still are involved with other activities during the day.

### **Limitations**

Our study was limited by the fact that we had a very homogeneous sample, which means that we cannot generalize our findings to other populations. As a cross-sectional study, we could not establish any cause and effect relationship. Besides, we have focused on some of potential factors among the many that could be involved in this complex phenomenon. For example, we have not asked for the amount of other activities besides studying and stress associated, sleep quality or even individual's ability of coping. Sleep complaints are frequent among depression clinical presentation. Although, the association found between late chronotype and the presence of at least mild depression symptoms could not be merely explained by the contribution of one question that evaluates sleep, contained in the BDI. Besides this, although the depressed group had shorter sleep duration, this relationship was not statistically significant. Despite these limitations, our study contributes to the increasing knowledge on the relationship between rhythms and psychopathology once its epidemiological design and statistics have been carefully taken into consideration.

### **Implications**

This study highlights the importance of taking into account the peculiarities of the sample studied. When researching young people, we have to consider that free days from school do

not means always free choice of sleeping and wakening times. Yet, if we consider that midpoints of sleep represent the expression of chronotype under the influence of socially determined rhythms, we could also use them to evaluate the relationship with health complains such as depression. It is essential to point out that it seems that either way that subjects have their inner rhythm challenged, for example early types having to adapt to a delayed schedule or late types to an advanced one, might be associated with a detrimental effect on health. These also reinforce the importance of reconsidering the weekly routine imposed on young people.

### **DECLARATION OF INTEREST**

The authors report no conflicts of interest. M.P.L.H. was supported by a grant from CNPq. The Programa Brasil-Alemanha (PROBRAL) between Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brazil and Deutscher Akademischer Austausch Dienst (DAAD) – Germany supported this work.

### **REFERENCES**

- Abe T, Inoue Y, Komada Y, et al. (2011). Relation between morningness–eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med.* 12:680–4.
- Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, et al. (2012). Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiol Int.* Early Online:1–23.
- Bahls SC. (2002a). Aspectos clínicos da depressão em crianças e adolescentes. *J Pediatr (Rio J)*. 78:359–66.
- Bahls SC. (2002b). Epidemiology of depressive symptoms in adolescents of a public school in Curitiba, Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 24:63–7.
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 8:77–100. Carskadon MA, Acebo C, Jenni OG. (2004). Regulation of adolescent sleep: Implications for behavior. *Ann NY Acad Sci.* 1021:276–91.
- Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. (1993). Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep.* 16:258–62.
- Gorenstein C, Andrade L. (1996). Validation of a Portuguese version of the Beck Depression

- Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 29:453–7.
- Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, et al. (2009). Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci.* 63: 283–90.
- Levandovski RM, Dantas G, Fernandes LC, et al. (2011). Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int.* 28:771–8.
- Portaluppi F, Smolensky MH, Touitou Y. (2010). Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiol Int.* 27:1911–29.
- Randler C, Bilger S. (2009). Associations among sleep, chronotype, parental monitoring, and pubertal development among German adolescents. *J Psychol.* 143:509–20.
- Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, et al. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 11:429–38.
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. (2003). Life between clocks: Daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms.* 18:80–90.
- Selvi Y, Aydin A, Boysan M, et al. (2010). Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int.* 27:1813–28.
- Son SU, Kirchner JT. (2000). Depression in children and adolescents. *Am Fam Physician.* 62:2297–308.
- Tzischinsky O, Shochat T. (2011). Eveningness, sleep patterns, daytime functioning, and quality of life in Israeli adolescents. *Chronobiol Int.* 28:338–43.
- Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. (2006). Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int.* 23:497–509.
- Wittmann M, Paulus M, Roenneberg T. (2010). Decreased psychological well-being in late ‘chronotypes’ is mediated by smoking and alcohol consumption. *Subst Use Misuse.* 45: 15–30.

## ARTIGO 2

Titulo em Inglês: World Health Organization 5-item well-being index: validation of the Brazilian Portuguese version

Título em Português: Índice de Bem-Estar de 5-itens da OMS: validação da versão em Português do Brasil

Camila Morelatto de Souza

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Maria Paz Loayza Hidalgo

Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Artigo publicado no periódico *Archives of General Psychiatry and Clinical Neuroscience* (Setembro/2011)

Correspondence author: Camila Morelatto de Souza Laboratory of Chronobiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2201 E, Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil e-mail: camorelatto@gmail.com

**ABSTRACT**

The psychological well-being dimension and depressive symptoms are both important variables in an individual's health. In this study, we evaluated the World Health Organization 5-item well-being index (WHO-Five) internal and external validities, and accuracy in detecting depression. A total of 1,128 individuals between 18 and 65 years old from a rural Brazilian population were included. Cronbach's alpha and factor analysis were performed for internal validation. Demographic variables means were compared, receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed, and sensitivity, specificity and positive and negative predictive values for different cutoff points were calculated for external validation and accuracy in detecting depression. Cronbach's alpha was 0.83, and only one factor was responsible for 59% of common variances, with an eigenvalue of 2.96. Higher WHO-Five scores were associated with being man, from oldest age category and retired. It was also related to better general health self-perception and negative screening in the Beck Depression Inventory (BDI). Based on BDI, the area under the curve was 67.37. A sensitivity of 66/75% and a negative predictive value of 91/92% for cutoffs <19/20 were detected. WHO-Five showed internal and external validities when used to measure the well-being dimension and to be a useful tool for depression screening.

**Keywords** Quality of life, WHO, Depression, Scale, Validation studies

## **Introduction**

The World Health Organization (WHO) defines quality of life (QOL) as the individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live, and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad concept affected in a complex way by sociocultural, health and psychological well-being dimensions [1]. QOL has emerged as an important attribute of clinical investigation and patient care, being devised to taken into account anything beyond mortality and symptom levels [2].

The WHO-Five well-being index aims to evaluate the dimension of psychological well-being. It originates from a larger scale developed by the WHO Regional Office for Europe for a project on quality of care in patients with insulin-dependent diabetes. An initial 28-item scale was developed using items from the Psychological General Well-being Scale and the Zung Scales for Anxiety and Depression. Following psychometric analysis of this first study data, the scale was reduced to 22 items. More recently, after additional psychometric analysis, shortened versions consisting of 10 (WHO-Ten Well-being Index) and 5 (WHO-Five Well-being Index) items were proposed. Finally, a revised version of the WHO-Five was proposed (Version 1998), with positively worded questions only [3, 4].

The measurement of positive well-being rather than depressive symptomatology has been shown to be effective at detecting depression and, in addition, is considered to be better accepted by patients. Lack of positive well-being is an indication of possible depression [5]. Depression is a treatable, common, chronic and recurrent medical condition associated with high individual and social burden. Unfortunately, it is still commonly underdiagnosed, with around 50–60% of cases not being detected by general practitioners [6]. Thus, finding a reliable instrument that meets both primary care and research requirements remains an important task.

The aim of the present study was to evaluate the internal and external validities of the 5-item World Health Organization well-being index in measuring the well-being dimension and its accuracy in screening depression in a larger epidemiological investigation.

## **Materials and methods**

### **Population**

The data from 1,128 subjects reported in this study are part of an investigation on the chronobiological profile of German immigrant descendants who live in rural towns in the Taquari Valley, southern Brazil. For the present study, subjects aged between 18 and 65 years who were investigated regarding demographic characteristics, daily working activities, the presence of any disease, self-perception of their health status, depressive symptoms and well-being were included in the analysis.

### Study design and measurements

This was a cross-sectional study. Subjects were assessed at their homes, by trained interviewers. A protocol for demographics characteristics was performed. It included questions on age, gender, years of education (“Which was the highest grade you completed?”), main occupation (“Which is your working activity?”), the presence of any disease (“Do you have any disease?”) and general health self-perception (“How do you evaluate your current health status?” Very good/Good/Bad/Very bad). Later, continuous variables were categorized as follows: age (18–25, 26–35, 36–45, 46–55, 56–65), years of education ( $\leq 8$  years—elementary school or lower, 9–11 years—high school,  $\geq 12$  years—college or higher), main occupation (unemployment, studies, primary sector or agriculture, secondary sector or industry, tertiary sector or specialized and non-specialized services, retirement) and any diseases (presence/absence).

The Beck Depression Inventory (BDI) was chosen to screen for depressive symptoms. This consists of 21 items, rated from 0 to 3, producing a score range from 0 to 63. The proposed cutoff scores within patients diagnosed as having an affective disorder are  $<10$  for none or minimal depression, 10–18 for mild to moderate depression, 19–29 for moderate to severe depression and  $>29$  for severe depression [7]. The Brazilian Portuguese version of the BDI has proved to have comparable psychometric properties to the original version, being useful for both clinical practice and research. In a Brazilian sample, when a cutoff  $\geq 10$  was used, an internal consistency of 0.81 in the general population and 0.88 in a depressed sample was obtained [8]. Thus, in our study, a cutoff  $\geq 10$  was defined as a positive screening for depression.

Each of the five items in the WHO-Five is rated on a 6-point Likert scale from 0 (not present) to 5 (constantly present). The raw score ranges from 0 to 25, and the author suggests



the use of a percentage final score (0–100%), transforming the scale by simply multiplying the result by 4. A cutoff <13 (or <50%) indicates poor well-being and suggests that further clinical investigation for depression should be undertaken [9].

### Statistical analysis

All data were included in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18. The internal consistency was measured through Cronbach's alpha. A value between 0.7 and 0.9 was regarded as satisfactory.

The validity of the construct was evaluated through exploratory factor analysis. Principal component analysis was used as the factors extraction method, and the varimax rotation method was chosen for matrix interpretation. The Kaiser–Meyer–Olkin measure of sample adequacy (0.821) and Bartlett's test of sphericity (Chi-square: 1,973.217,  $P = 0.000$ ) were calculated. The eigenvalues are the amount of total variance explained by the dimension. Only eigenvalues greater than 1 were retained. Factor loadings  $\geq 0.4$  were considered significant contributors to the dimension.

The relationship of age, gender, social aspects (years of education, main occupation), health aspects (having any diseases) and psychological aspects (general health self-perception and depressive symptoms) to the WHO-Five scores was assessed by comparison of means. Since variables were considered to be normally distributed, parametric tests were used. For dichotomous variables, T tests were performed, and for those with more than two groups, one-way ANOVA with Scheffe's post hoc analysis. Next, to assess possible confounding effects and colinearity of variables, a linear regression analysis was performed. The variable on main occupation was transformed into a dummy variable (being/not being retired) so that it could be included in the multivariate analysis. All factors were entered simultaneously in the calculations.

The percentages of true-positive (sensitivity) and false-positive (1-specificity) values for each cutoff of WHO-Five taking the BDI scores as comparison were calculated. Then, this was graphically represented by a receiver operating characteristic (ROC) curve. Optimal cutoff points should present the highest percentage of true-positive values and the lowest percentage of false-positive values. In the curve, this is represented by the point that is furthest left and above. The area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the accuracy of the scale in detecting depressive symptoms. For this purpose, an AUC >0.5 is needed to say that the scale is able to discriminate different conditions. Sensitivity, specificity,

positive and negative predictive values (PPV and NPV) of different cutoffs were also calculated so that in addition an optimal cutoff could be suggested.

Results refer to subjects who completed all questionnaires properly. This gives rise to the observed variations in the total number of subjects evaluated for the different tests. For all analyses, a two-tailed P-value < 0.05 was considered statistically significant.

### Ethical aspects

The research ethics committee approved the study protocol (Project 08-087 GPPG/HCPA, CONEP 15155), and written informed consent was obtained from all participants.

## Results

### Internal validity

The Cronbach's alpha was 0.83, which indicates that the answer for each question is consistent with the others, yet they do not overlap. The Cronbach's alpha was the same for total sample and depressive subjects ( $BDI \geq 10$ ) analysis.

In the factor analysis, only one underlying common dimension was found. This dimension accounted for 59% of total variance with an eigenvalue of 2.96. In other words, the reason for each of the questions correlating with the others is that there is an underlying dimension, which we would name "psychological well-being", being observed by these questions [10]. Table 1 depicts each question's factor loadings.

**Table 1** WHO-Five questions factor loadings for the "psychological well-being" dimension

WHO-Five questions	Factor loading
N.3 I have felt active and vigorous	0.811
N.4 I woke up feeling fresh and relaxed	0.806
N.2 I have felt calm and relaxed	0.762
N.1 I have felt cheerful and in good spirits	0.761
N.5 My daily life has been filled with things that interest me	0.705

### External validity

Table 2 shows the distribution of demographic variables, social, health and psychological aspects in relation to WHO-Five scores.

**Table 2** Sample means and distributions for study variables and % WHO-Five scores

Variable	<i>N</i> (%) or Mean $\pm$ SD	% WHO-five mean scores (SD)	95% CI
WHO-Five	18.34 $\pm$ 4.68	73.37 (18.72)	
Age* <sup>+</sup>	44.29 $\pm$ 12.64		
18–25	119 (10.6)	70.79 (18.01)	67.52–74.06
26–35	176 (15.6)	71.00 (19.16)	68.15–73.85
36–45	252 (22.2)	71.49 (18.95)	69.14–73.84
46–55	345 (30.6)	73.96 (19.32)	71.91–76.01
56–65	236 (20.9)	77.58 (16.90)	75.41–79.74
Gender* <sup>+</sup>			
Male	372 (33)	76.68 (17.48)	74.89–78.46
Female	756 (67)	71.74 (19.11)	70.38–73.10
Years of education	7.06 $\pm$ 3.39		
$\leq$ 8	815 (72.2)	73.54 (19.31)	72.21–74.86
9–11	232 (20.6)	73.79 (17.11)	71.58–76.01
$\geq$ 12	81 (7.2)	70.47 (17.08)	66.69–74.25
Occupation* <sup>+</sup>			
Unemployment	17 (1.5)	66.82 (25.01)	53.96–79.68
Studies	14 (1.2)	63.71 (20.60)	51.82–75.61
Industry	63 (5.6)	68.63 (18.86)	63.88–73.38
Services	435 (38.6)	72.52 (18.01)	70.83–74.22
Agriculture	476 (42.2)	73.73 (19.30)	71.99–75.47
Retirement	123 (10.9)	79.38 (16.13)	76.50–82.26
Any diseases			
Yes	413 (36.6)	72.45 (17.72)	70.73–74.16
No	715 (63.4)	73.90 (19.27)	72.49–75.32
Health self-perception* <sup>+</sup>			
Very good	182 (16.1)	77.63 (16.39)	75.23–80.02
Good	855 (75.9)	74.06 (18.27)	72.83–75.28
Bad	82 (7.3)	59.22 (19.73)	54.88–63.55
Very bad	8 (0.7)	48.00 (26.19)	26.11–68.89
BDI* <sup>+</sup>	5.03 $\pm$ 5.03		
$\geq$ 10	158 (14)	62.73 (21.13)	59.41–66.05
$<$ 10	970 (86)	75.10 (17.72)	73.98–76.22

\* Univariate analysis  $P < 0.05$ , <sup>+</sup> multivariate analysis  $P < 0.05$

The sample consisted of 67% women and 33% men and had a mean age of 44.29 years (SD = 12.64). Men were significantly older than women ( $t = 3.728$ ;  $P \leq 0.001$ ) and sex contributed differently in each age category. Women comprised the majority of subjects in every age category, except the oldest, where both men and women contributed similarly.

The mean WHO-Five score for the sample was  $18.34 \pm 4.68$  (73.37%). Men ( $t = 4.94$ ;  $P \leq 0.001$ ) and the oldest category ( $F_{(4,1,123)} = 5.04$ ;  $P \leq 0.001$ ) presented significantly higher WHO-Five scores. The group aged between 46 and 55 years did not differ from the others. Among men, WHO-Five scores showed a U-shaped progression, while for women they increased with increasing age.

Regarding social aspects, educational level was not associated with WHO-Five scores ( $F_{(2,1,127)} = 1.06$ ;  $P = 0.35$ ). The retired subjects showed higher scores, which was different from workers in industry and the services sector, but not from unemployed or agricultural workers ( $F_{(5,1,122)} = 4.79$ ;  $P \leq 0.001$ ).

In relation to health aspects, the WHO-Five score was lower for those with any disease. Nevertheless, this was not statistically significant ( $t = -1.26$ ;  $P = 0.21$ ).

For both psychological variables, there was an association with WHO-Five scores. Most (75.9%) participants evaluated their health as “Good”. The better the self-perception of their general health, the higher the WHO-Five scores. The post hoc ANOVA showed that subjects who rated their health status as “Very Good” or “Good” differed from those who answered “Bad” or “Very Bad” ( $F_{(3,1,123)} = 25.58$ ;  $P \leq 0.001$ ). Similarly, 14% of subjects, who screened positive for depression, scored significantly lower than the ones who screened negative ( $t = -6.97$ ;  $P \leq 0.001$ ).

In the multivariate analysis, the proposed model explained 11.9% of the variation in WHO-Five scores ( $F_{(7,1,126)} = 22.73$ ;  $P \leq 0.001$ ). Just as in the univariate analysis, the variables gender ( $\beta = -2.69$ ;  $t = -2.36$ ;  $P \leq 0.05$ ), age ( $\beta = 2.23$ ;  $t = 4.34$ ;  $P \leq 0.001$ ), retirement ( $\beta = 4.38$ ;  $t = 2.45$ ;  $P \leq 0.05$ ), general health self-perception ( $\beta = -7.85$ ;  $t = -7.16$ ;  $P \leq 0.001$ ) and the BDI ( $\beta = 9.68$ ;  $t = 6.211$ ;  $P \leq 0.001$ ) were associated with WHO-Five scores. Level of education ( $\beta = -0.65$ ;  $t = -0.69$ ;  $P = 0.49$ ) and presence of any disease ( $\beta = 1.53$ ;  $t = 1.23$ ;  $P = 0.21$ ) remained non-significant. There were no confounding or colinearity effects among variables.

Figure 1 shows different cutoff points along the ROC curve. The AUC was 67.37.

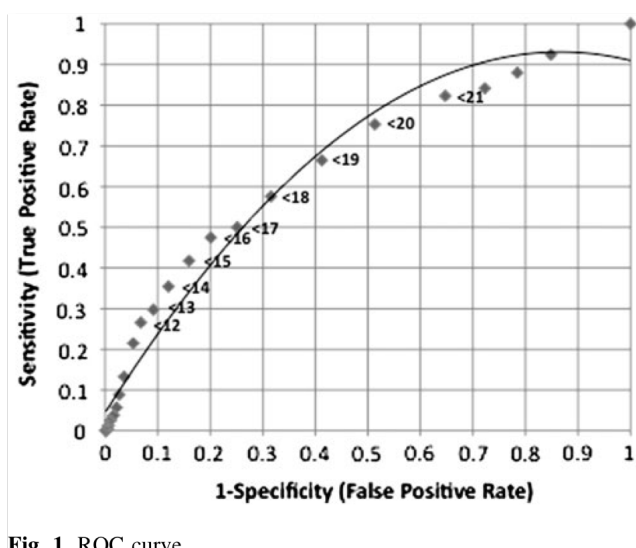


Fig. 1 ROC curve

Table 3 shows the performance of different WHO-Five cutoffs.

**Table 3** WHO-Five cutoffs performance in detecting depression based on BDI

Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
<12	0.27	0.93	0.38	0.89
<13	0.30	0.91	0.35	0.89
<14	0.35	0.88	0.32	0.89
<15	0.42	0.84	0.30	0.90
<16	0.47	0.80	0.28	0.90
<17	0.50	0.75	0.24	0.90
<18	0.58	0.68	0.23	0.91
<19	0.66	0.59	0.21	0.91
<20	0.75	0.49	0.19	0.92
<21	0.82	0.35	0.17	0.92

## Discussion

The Brazilian Portuguese version of the Who-Five Index showed good internal validity. A Cronbach's alpha value of 0.83 for both general and depressed samples means that all of the five questions are related to each other, yet they are not identical, and thus, none of them can be dismissed. Similar internal consistency, ranging from 0.82 to 0.89, was found in previous studies with different populations [11–15].

This result was corroborated by the factor analysis, which, as in Dutch [12] and Thai [13] studies, suggested a unidimensional structure of the construct. All of the questions showed high factor loads ( $>0.6$ ), with the two questions related to “energy” presenting the

highest factor loads, followed by those related to “depression”, “anxiety” and “positive well-being”.

The mean WHO-Five score was high when compared to other studies. This might be due to the fact that most previous studies were performed on individuals affected by some diagnosed disease (diabetes and Parkinson’s) or from specific age categories (adolescents and elderly), or it may be related to cultural differences when answering a scale [11–15]. In a study that included data from European, Asian and American countries, including Brazil, evidence was obtained for the existence of a U-shape distribution of psychological well-being through the life course [16]. In our study, the differences observed between the sexes may be simply an effect of men and women reporting internal affective states differently, or they may indicate real differences in gender role expectations [17]. Similarly, in a Swiss cohort, women rated their quality of life consistently lower than men in most domains. Interestingly, quality of life related to childhood or adolescence received especially low ratings, particularly from women [18]. In our essentially rural population, working opportunities may be more available to young men than to women, and men are better suited to working in agriculture with its requirement for a certain degree of physical strength. Thus, it is plausible that population-specific factors may be interfering in the well-being of our sample of young women.

Our sample showed rather a homogenous distribution of socioeconomic characteristics. Therefore, differences between groups may be more difficult to pinpoint. The unemployed and students showed the lowest mean WHO- Five scores, but, due to the small size of the groups and greater variability, they did not differ significantly from others. Being retired was associated with higher well-being scores, which, in this population, can be explained. Retirement means an extra and reliable gain and might not represent a complete interruption in daily activities, but rather substantially less work pressure.

Despite the fact that individuals affected by any health condition presented decreased WHO-Five scores, these were not significantly different from those of healthy subjects. This may be due to the fact that disease associated morbidity was not discriminated. Besides, our population has access to both public and private health services and having any disease was associated with undergoing treatment (Pearson Chi-square = 482.469,  $P \leq 0.001$ ). We would expect a greater impact of disease when left untreated. Moreover, although the psychological well-being may reflect the presence of a disease, it is not, in essence, its direct measure.

Both psychological factors, the general health self-perception and screening for depressive symptoms, were well associated with WHO-Five scores. The finding that the subjective general health evaluation was related to the well-being scores instead of the mere

presence or absence of disease strengthens the validity of the scale, confirming that it serves the purposes for which it was designed. Moreover, this is consistent with previous studies, which found an association between subjective self-reported health and psychological well-being [19] but not objective health-related variables [20].

Screening positive on BDI was highly correlated with lower well-being scores. Similar findings have been described in various studies from different populations [3, 11–15, 21]. ROC analysis confirmed a moderate ability of the scale to discriminate depressive and non-depressive subjects. Therefore, as suggested by the author of the original scale, the Brazilian Portuguese version of WHO-Five can also be used as a screening tool for depression. Fava and Mangelli reviewed the importance of prodromal or subclinical symptoms in recognition and follow-up of depressive patients. He found evidence suggesting that quality of life measurements, and not symptomatic ratings, could predict the recurrence of depression [22]. As mentioned before, depression is a severe disease, but fortunately, potentially treatable. The early detection and treatment can prevent an unfavorable progression. With this objective, the test should have good sensitivity, i.e., results positive indicating the affected people, as well as a good NPV, i.e., among negative tests, we find the healthy individuals. In this sample, the original proposed cutoff  $<13$  ( $<52\%$ ), with low sensitivity and NPV, might not be the most appropriate. Thus, cutoffs of  $<19$  ( $<72\%$ ) or  $<20$  ( $<76\%$ ) appear to be more useful for this purpose, with higher sensitivities and NPVs. Also, for the main purpose of the scale, i.e., measuring psychological well-being, it is better to have a rather sensitive even at the expense of specificity, but able to detect an impairment even before an established disease.

According to what has been presented here, the scale showed good external validity since scores were associated with factors related to the concept of psychological well-being, such as social and health status, and mostly to other subjective measures of psychological status. The WHO-Five presented both internal and external validities when used to measure the well-being dimension in a rural Brazilian sample, and it may also be a tool to screen for depression. As it can be quickly filled out, it should be considered as a useful instrument for both primary care and research.

Finally, this is a growing field of research. Recently, Layard published a paper highlighting the importance of measuring subjective well-being in decision making and follow-up of new public policies rather than just evaluating the presence of depression or economic burden. This could be useful to study different populations and the possibility to compare specific trends and factors associated with greater or lesser degree of happiness and

life satisfaction [23].

**Acknowledgments** We thank Dr. Giovana Dantas and Dr. Rosa Levandovski for their commitment and support. The Programa Brasil- Alemanha (PROBRAL) between Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)—Brazil and Deutscher Akademischer Austausch Dienst (DAAD)—Germany supported this work.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. WHOQOL Group (1998) The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med* 46:1569–1585
2. Berlim MT, Fleck MPA (2003) “Quality of life”: a brand new concept for research and practice in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr* 25(4):249–252
3. Heun R, Burkart M, Maier W, Bech P (1999) Internal and external validity of the WHO well-being scale in the elderly general population. *Acta Psychiatr Scand* 99:171–178
4. World Health Organization WHO-Five well-being index— background information. <http://www.who-5.org/>
5. World Health Organization, Regional Office for Europe, Psychiatric Research Unit (1998) World Health Organization info package: mastering depression in primary care. Frederiksborg
6. Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF (2003) Guidelines of the Brazilian medical association for the treatment of depression (complete version). *Rev Bras Psiquiatr* 25(2):114–122
7. Beck AT, Steer RA, Garbin MG (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 8:77–100
8. Gorenstein C, Andrade L (1996) Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 29(4):453–457



9. Bech P (2004) Measuring the dimension of psychological general well-being by the WHO-5. *QoL Newslett* 32:15–16
10. Ismail K (2008) Unravelling factor analysis. *EBMH* 11(4):99–102
11. Awata S, Bech P, Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Yamashita M, Ohara A (2007) Reliability and validity of the Japanese version of the World Health Organization-Five well-being index in the context of detecting depression in diabetic patients. *Psychiat Clin Neuros* 61:112–119
12. de Wit M, Pouwer F, Gemke RBJ, Delemarre-van de Waal HA, Snoek FJ (2007) Validation of the WHO-5 well-being index in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30(8):2003–2006
13. Saipanish R, Lotrakul M, Sumrithe S (2009) Reliability and validity of the Thai version of the WHO-Five well-being index in primary care patients. *Psychiat Clin Neuros* 63:141–146
14. Sibai AM, Chaaya M, Tohme RA, Mahfoud Z, Al-Amin H (2009) Validation of the Arabic version of the 5-item WHO well being index in elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry* 24:106–107
15. Schneider CB, Pilhatsch M, Rifati M, Jost WH, Wodarz F, Ebersbach G, Djundja D, Fuchs G, Gies A, Odin P, Reifschneider G, Wolz M, Bottesi A, Bauer M, Reichmann H, Storch A (2010) Utility of the WHO-Five well-being index as a screening tool for depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25(6):777–783
16. Blanchflower DG, Oswald AJ (2008) Is well-being U-shaped over the life cycle? *Soc Sci Med* 66:1733–1749
17. Wood W, Rhodes N, Whelan M (1989) Sex differences in positive well-being: a consideration of emotional style and marital status. *Psychol Bull* 106(2):249–264
18. Gamma A, Angst J (2001) Concurrent psychiatric comorbidity and multimorbidity in a community study: gender differences and quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(Suppl. 2): 11/43–11/46
19. Taloyan M, Sundquist J, Al-Windi A (2008) The impact of ethnicity and self-reported health on psychological well-being: a comparative study of Kurdish-born and Swedish-born people. *Nord J Psychiatr* 62(5):392–398
20. Schneider G, Driesch G, Kruse A, Wachter M, Nehen HG, Heuft G (2004) What influences self-perception of health in the elderly? The role of objective health condition, subjective well-being and sense of coherence. *Arch Gerontol Geriatr* 39:227–237

21. Bonsignore M, Barkow K, Jessen F, Heun R (2001) Validity of the five-item WHO well-being index (WHO-5) in an elderly population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(Suppl 2):II/ 27–II/31
22. Fava GA, Mangelli L (2001) Assessment of subclinical symptoms and psychological well-being in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(Suppl. 2):II/47–II/52
23. Layard R (2010) Measuring subjective well-being. *Science* 327:534–535

### ARTIGO 3

Título em Inglês: The Midpoint of Sleep on Working Days Expresses the Interaction Between Individual and Social Rhythms and Correlates to Well-Being

Título em Português: O Ponto-Médio do Sono Expressa a Interação entre os Ritmos Individuais e Sociais e Correlaciona-se a Bem-Estar

Camila Morelatto de Souza

Laboratório de Cronobiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:Psiquiatria, Faculdade de Medicina/UFRGS

Maria Paz Loayza Hidalgo

Laboratório de Cronobiologia Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Artigo a ser submetido ao periódico *Chronobiology International*

Correspondence author: Maria Paz Loayza Hidalgo, Laboratório de Cronobiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rua Ramiro Barcelos, 2350/sala 12107, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil. Tel: +55 51 3359 8083. Fax: +55 51 33339733. E-mail: mpaz@cpovo.net

## ABSTRACT

There is evidence indicating a relationship between late chronotype and poor mental health. Demands from working routines might explain this phenomenon, as has been demonstrated through ‘social jetlag’. However, measuring social jetlag requires comparative days that are truly free from any social routines. This was a cross-sectional study that took place in rural communities from southern Brazil, where a majority of Caucasian origin and European descent, especially German, lives. Most participants in this study worked 7-day weeks and among those who worked 5–6 days, we also observed a very regular schedule during free days. In this study, we aimed to evaluate the relationship between the midpoint of sleep on working days and psychological well-being, taking working routines into account. Participants answered a questionnaire on demographic aspects, working routines, health complaints, and habits. The Munich Chronotype Questionnaire was used to assess circadian sleep-wake rhythms on working and non-working days, and the WHO-Five well-being index, for individuals’ well-being. In the final regression model, among men, sleep-wake and work-related variables did not associate with well-being. Among women, later midpoints of sleep ( $B=-1.243$ ,  $SE\ B=0.315$ ,  $\beta=-0.220$ ), working more days per week ( $B=-1.507$ ,  $SE\ B=0.494$ ,  $\beta=0.150$ ), having longer working journeys ( $B=-0.293$ ,  $SE\ B=0.105$ ,  $\beta=-0.166$ ), earlier working journey midpoints ( $B=0.465$ ,  $SE\ B=0.222$ ,  $\beta=0.115$ ), and being exposed to less sunlight ( $B=0.140$ ,  $SE\ B=0.064$ ,  $\beta=0.103$ ) correlated with worse well-being. The subjects working 7 days differed significantly from those with non-working days for most of the studied parameters, but were similar in that midpoints of sleep during workweek were synchronized to the working routine. This same correlation was not observed between midpoints of sleep on non-working days and the weekly working routine. Independently from the number of working days, women correlated later midpoints of sleep during the week with worse well-being, (Pearson’s  $r=-0.186$ ,  $p=0.000$  for the 7- working days group; Pearson’s  $r=-0.159$ ,  $p=0.045$  for the 5-6 working days group) while the same relationship was not observed with the midpoint of sleep on non-working days (Pearson’s  $r=-0.153$ ,  $p=0.054$ ). Considering WHO-Five as categorical, based on proposed clinical cutt-offs, among women working 7-days, those with worst well-being (WHO-Five<13) had the latest midpoint of sleep ( $F=4.514$ ,  $p=0.012$ ). Working routines appeared to be a *zeitgeber* for sleep-wake rhythms but not a stress factor alone. Men’s well-being appeared to be less affected by the studied variables. Finding that the midpoint of sleep on working days was correlated to women’s well-being, but the midpoint on non-working days was not, suggests that the interaction between individuals’ sleep-wake behavior and working routines plays an important role and that the midpoint of

sleep on workdays may be an alternative to the social jetlag variable.

**Keywords:** Circadian typology, chronotype, midpoint of sleep on workdays, entrainment, working schedule, sunlight, well-being.

## INTRODUCTION

Circadian sleep-wake rhythms vary greatly among people. Early types are those individuals who are more prone to sleep and wake up earlier, while late ones are those who sleep and wake later, in relation to the environmental night. This expressed behavior—termed chronotype—is correlated with other physiological functions, such as temperature and hormonal rhythms (Roenneberg et al., 2003; Adan et al., 2012) and cellular molecular mechanisms (Schulz & Steiner, 2009).

Later sleep-wake schedules have been associated with poorer health-related outcomes, such as cardiovascular (Merikanto et al., 2013) and metabolic diseases (Antunes et al., 2010; Reutrakul et al., 2013), obesity, (Roenneberg et al., 2012), and cancer (Parent et al., 2012). In addition, reduced well-being (Wittmann et al., 2010) and more depression symptoms (Hidalgo et al., 2009; Levandovski et al., 2011; Salgado-Delgado et al., 2011; de Souza & Hidalgo, 2014) have been associated with these late types.

It has been hypothesized that the relationship consistently found between chronotype and health complaints, including depression, could be mediated by the discrepancy between an individual's inner rhythm and societal demands and the necessary daily effort to adapt (Wittman et al., 2006; Levandovski et al., 2011). In addition, a great body of research has addressed the question of the impact of night shift work on health with the mediation of chronotype (Sancini et al., 2012). However, less attention has been paid to diurnal work routines in this regard.

Some studies have examined the relationship among certain aspects of work in relation to an individual's well-being. As an example, a recent large study on work-life balance and well-being in several European countries indicated that the number of daily working hours, the rigidity of work schedules, and public policies dealing with those factors were related to an individual's well-being (Lunau et al., 2014). Nevertheless, to the best of our knowledge, no studies have detailed work schedules as important factors in their models. No studies have examined chronotype, diurnal work routines, and psychological well-being.

We hypothesized that the relationship between late types and negative psychological outcomes could be mediated by an individual's diurnal work routine, thus, the aim of the present study was to evaluate the relationship between the midpoint of sleep during working days and psychological well-being, including working schedules in the model.

## Materials and Methods

### Participants

The data presented here are part of a larger epidemiological study that took place in *Vale do Taquari*, Southern Brazil (for detailed information, see Carvalho et al., 2014). Around 40% of the population in the communities studied live in rural areas, and household agriculture still represents an important share of economic productivity. The population is predominantly composed of Caucasians, particularly German descendants, followed by Italian and a smaller group of Azorean descendants. From a first evaluation sample of 6,506 participants, we selected individuals aged 18–65 years old, preferentially those with more extreme midpoints of sleep on free days (for detailed information, see Levandovski et al., 2011). Individuals starting their working activities earlier than 5:00 a.m. and finishing later than 11:00 p.m. were excluded. In all, 1,127 participants were selected for a second assessment. For the analyses in the present study, we excluded the following: people working less than 5 days/week ( $n=99$ ); individuals who were retired, unemployed, or students ( $n=88$ ); subjects with any incongruent or missing data ( $n=24$ ); and any outlier data ( $n=91$ ; defined as values  $\geq$  or  $\leq 3$  standard deviations from the mean for all studied variables). The result was a final sample of 825 individuals.

### Study design and measurements

This was a cross-sectional study, in which subjects were assessed in their homes by trained interviewers. In the first evaluation, a questionnaire on demographics, working characteristics, health habits, and the Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) were applied. In the second evaluation, participants answered the World Health Organization five-item well-being index (WHO-Five). The average interval between the two assessments was 12.87 months.

Considering available evidence on factors either related to chronotype or well-being, a questionnaire on demographic characteristics included items related to age, sex, level of formal education, working routine, and health-related questions. The level of education was reported as completed years of schooling, which was further categorized into elementary school ( $\leq 8$  years), high school (9–11 years), and college, university, or postgraduate study ( $\geq 12$  years). We collected information on the participants' main working activities, and they were categorized into the following groups: agriculture, industry, business or commerce, non-specialized services, and specialized services. The working schedule was investigated: starting and finishing working times, duration (finishing time – starting time) and midpoint

(starting time+(duration/2)) of the journey.

The participants were asked to report any health complaints, in addition to smoking habits and alcohol consumption. All health complaints were reviewed and were considered for the analysis those defined as chronic/recurrent diseases.

The MCTQ (Brazilian-portuguese version from <http://www.bioinfo.mpg.de/wepcronotipo>) was used to assess the number of days in a week with regular working routines, the midpoint of sleep (starting sleep time + (sleep duration/2)), sleeping and wakening latencies (time to fall asleep and to get out of bed, respectively), sleep duration (finishing sleep time – starting sleep time), sunlight exposure for working and non-working days and the social jetlag (midpoint of sleep on non-working days – midpoint of sleep on work days) (Roenneberg et al., 2003). It also asks if participants are dependent on alarm clocks and if there are other reasons besides work requiring them to wake at the reported schedules on non-working days. Because most (70.4%) of our sample works during the seven days of the week, not allowing the appropriate calculation of parameters for non-working days, the midpoint of sleep on working days was taken as an alternative marker for an individual's circadian sleeping-waking rhythm. Unless otherwise specified, all the sleeping-waking parameters described refer to working days. Figure 1 shows the distribution of midpoints of sleep on working days for the total sample (Fig. 1A) and for the subgroups without (Fig. 1B) and with (Fig. 1C) days free of work demands as well as the midpoint of sleep on free days (Fig. 1D).

The WHO-Five well-being index was used to evaluate psychological well-being. The subjects were asked to respond to the following statements: (1) “I have felt cheerful and in good spirits”; (2) “I have felt calm and relaxed”; (3) “I have felt active and vigorous”; (4) “I woke up feeling fresh and rested”; and (5) “My daily life has been filled with things that interest me.” These related to the previous 2 weeks in the individuals' lives and were rated on a six-point Likert scale from 0 (at no time) to 5 (all of the time), which generated a raw score ranging from 0 to 25. A cutoff of <13 (or <50%) has been proposed as indicating poor well-being and that further clinical investigation for depression should be undertaken (Bech, 2004). In a Brazilian Portuguese validation study, a new cutoff of <19 with higher sensitivity has been proposed (de Souza & Hidalgo, 2012).



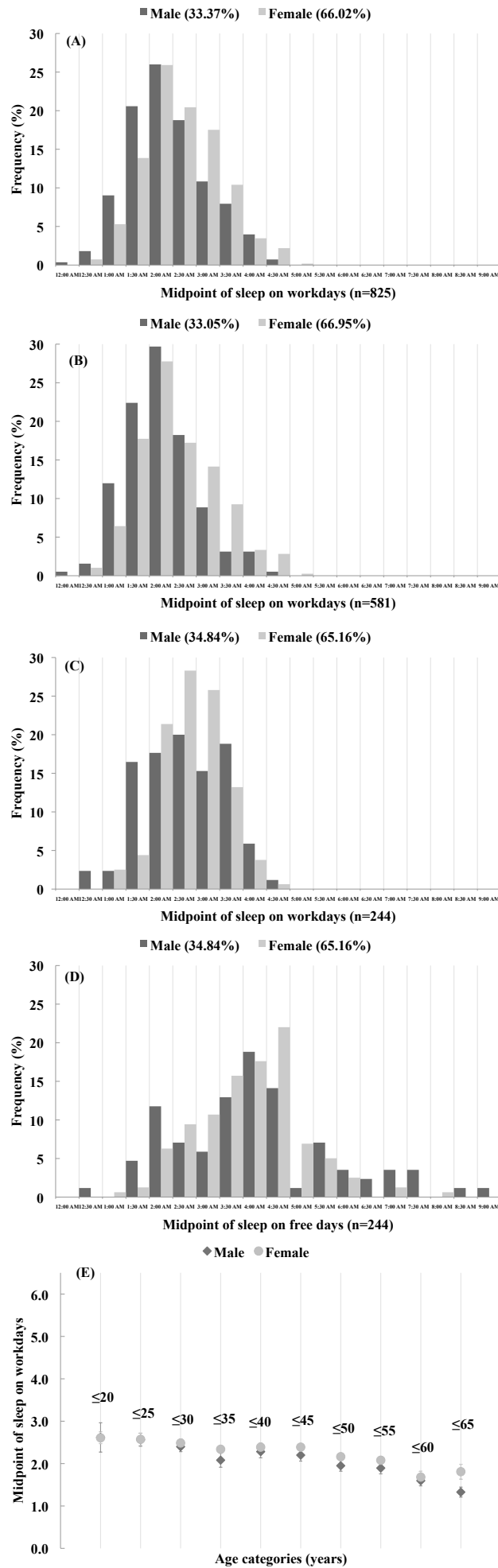


Figure 1 – Frequency of midpoints of sleep for half hour intervals, separately for men and women. Dark gray columns/rhombus represent male sex and light gray columns/dots represent female sex. Vertical bars indicated standard errors of the mean.

### **Statistical analysis**

All data were included in the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22. Sample demographics were expressed as means  $\pm$  standard deviation (SD) or number of cases (n) and percentages. Normality was defined as skewness and kurtosis of  $\pm 1$ , and this was considered when choosing the most appropriate test for each variable distribution. For comparison of two continuous variables, Pearson's/Spearman's test was used; for comparison of two categories, Student's t/Mann-Whitney U tests; and for categorical variables with more than three groups, analysis of variance (ANOVA)/Kruskal-Wallis test. To assess possible confounding effects and colinearity of variables, a hierarchical multivariate linear regression analysis was performed for each sex. In the first step, demographic characteristics and sleeping-waking circadian behaviors were included, in the second, the working routines and daily sunlight exposure. For all analyses, a two-tailed  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant.

### **Ethical Aspects**

The research ethics committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved the study protocol (Project 08-087 GPPG/HCPA, CONEP 15155), and written informed consent was obtained from all participants.

### **Results**

Table 1 shows the distribution of the studied variables for the sample.

For both women (Pearson's  $r=0.554$ ,  $p=0.000$ ) and men (Pearson's  $r=0.468$ ,  $p=0.000$ ), the midpoints on working and non-working days showed a moderate correlation with each other. The midpoint of sleep on non-working days was not correlated to the sleep duration on working days (Spearman's  $r=-0.097$ ,  $p=0.132$ )—not even to a significant increase in the sleep duration on free days (Spearman's  $r=0.073$ ,  $p=0.253$ )—therefore, the advised correction described in previous studies (Roenneberg et al., 2007) did not apply to the sample in the present study (Figure 1A-E).

<b>Table 1 - Variables distribution for all sample.</b>		
<b>Mean (<math>\pm</math>SD) or n (%)</b>		
<b>Demography and health</b>		
Age		43.07 ( $\pm$ 12.04)
Sex		
	Male	277 (33.6%)
	Female	548 (66.4%)
Education		
	Fundamental	597 (72.4%)
	High school	174 (21.1%)
	Superior	54 (6.5%)
Self-reported disease		
	Yes	228 (27.6%)
	No	597 (72.4%)
Smoking		
	Yes	81 (9.8%)
	No	744 (90.2%)
Alcohol consumption		
	Yes	434 (52.6%)
	No	391 (47.4%)
<b>Working routines</b>		
Main activity		
	Agriculture	439 (53.2%)
	Industry	53 (6.4%)
	Bussinesses	37 (4.5%)
	Non-specialized services	273 (33.1%)
	Specialized services	23 (2.8%)
Working days/week		
	5/6 days	244 (29.6%)
	7 days	581 (70.4%)
Working journey duration		10h53min ( $\pm$ 2h22min)
Midpoint of working journey		12:32 ( $\pm$ 1h04min)
Daily sunlight exposure		8h33min ( $\pm$ 3h17min)
<b>Sleep-wake characteristics</b>		
Sleeping latency		11.90min ( $\pm$ 17.74min)
Midpoint of sleep		02:10 ( $\pm$ 49min)
Awakening latency		6.89min ( $\pm$ 12.41min)
Sleep duration		7h52min ( $\pm$ 1h05min)
<b>WHO-Five</b>		
WHO5 score		18.37 ( $\pm$ 4.44)

### Relationship between studied variables and well-being for the whole sample

Young (Pearson's  $r=0.087$ ,  $p=0.012$ ) women ( $t=4.589$ ,  $p\leq 0.001$ ) showed worse well-being scores. Also, those with later midpoints of sleep (Pearson's  $r=-0.164$ ,  $p\leq 0.001$ ), a short sleep duration (Pearson's  $r=0.110$ ,  $p=0.002$ ), taking longer to get out of bed (Spearman's  $r=-0.071$ ,  $p=0.041$ ) and exposed to less hours of sunlight each day (Spearman's  $r=0.071$ ,  $p=0.042$ ) correlated to a worse outcome. None of the working routines were significantly correlated with the psychological outcome.

### Comparison between the sexes for sleep-wake rhythms and working routines

Women were, on average, younger (42.28 years, SD=11.38 versus 44.65 years, SD=13.13,  $t=2.558$ ,  $p=0.011$ ); they took longer to fall asleep (13.26 minutes, SD=18.812 versus 9.21 minutes, SD=15.073, chi-square test=67,821.500,  $p=0.007$ ) and had later midpoints of sleep (2:15 a.m., SD=48 min versus 2:00 a.m., SD=50min,  $t=-4.064$ ,  $p\leq 0.001$ ). There were no other differences in sleeping-waking circadian patterns between the sexes.

Work in non-specialized services was undertaken by 40.1% of women and only 18.4% of men, whereas 67.1% of men and 45.8% of women worked in agriculture (chi-square=47.409,  $p\leq 0.001$ ). Men had a significantly longer working day (11 h 15 min, SD=1 h 48 min versus 10 h 43 min, SD=2 h 35 min,  $t=3.506$ ,  $p=0.000$ ) and had longer exposure to sunlight (8 h 57 min, SD=3 h 08 min versus 8 h 20 min, SD=3 h 21 min,  $U=67,702.000$ ,  $p=0.010$ ). There was no other difference in work-related variables between the sexes.

### Univariate analysis on the relationship between sleep-wake rhythms and working routines with well-being scores for each sex separately

Among men, only the waking latency correlated with well-being (Spearman's  $r=-0.137$ ,  $p=0.022$ ). For women, a later midpoint of sleep (Pearson's  $r=-0.164$ ,  $p\leq 0.001$ ) and shorter sleep duration (Pearson's  $r=0.114$ ,  $p=0.008$ ) correlated with worse well-being. Figure 2 shows the distribution of WHO-Five scores for sleeping-waking circadian parameters separately for each sex.

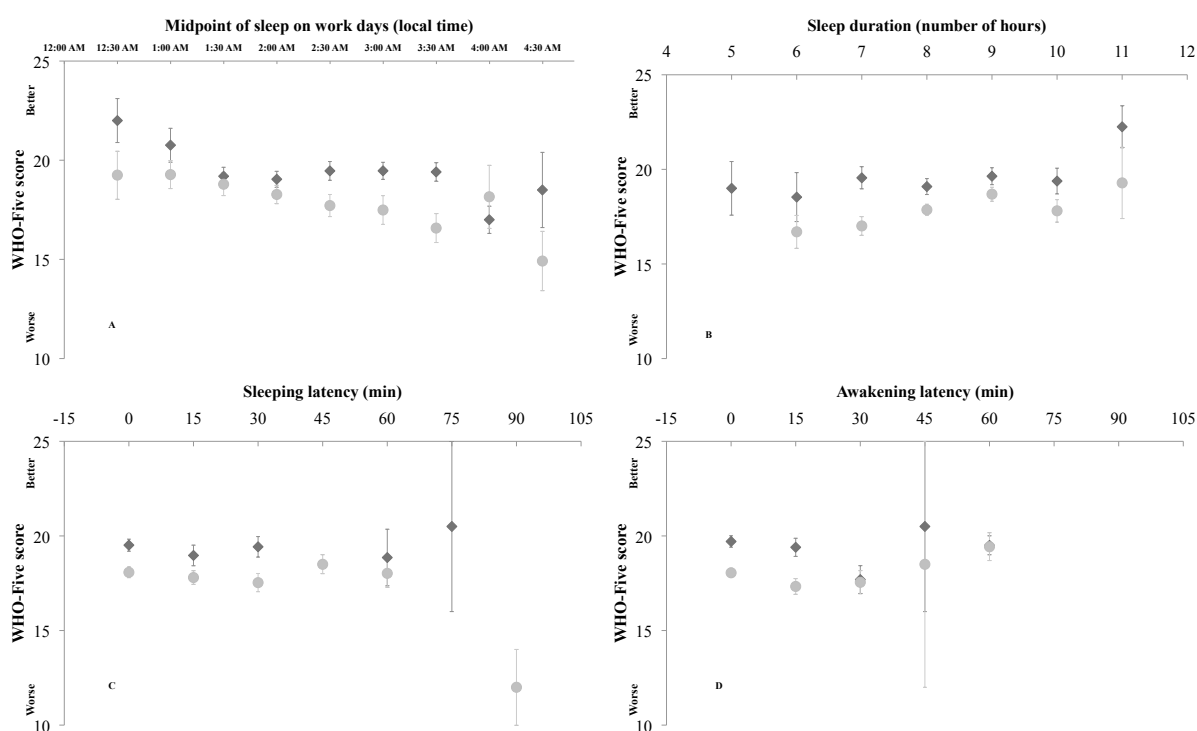


Figure 2 – Distribution of average WHO-Five scores for intervals of sleep-wake circadian rhythmic variables, separately for each sex. Male sex is represented by dark gray rhombus and female by light gray dots. Vertical bars represent standard errors of the mean.

Among males, none of the variables for working routine were related to psychological well-being. Among women, those who worked the entire week showed significantly worse well-being than those who had the chance to rest (BDI scores of 17.63, SD=4.803 versus 18.47, SD=3.828;  $t=2.134$ ,  $p=0.034$ ). There was also a tendency for women with longer daily working hours ( $r=-0.076$ ,  $p=0.075$ ) to present a worse outcome. Figure 3 shows the distribution of WHO-Five scores for the studied work-related variables separately for each sex.

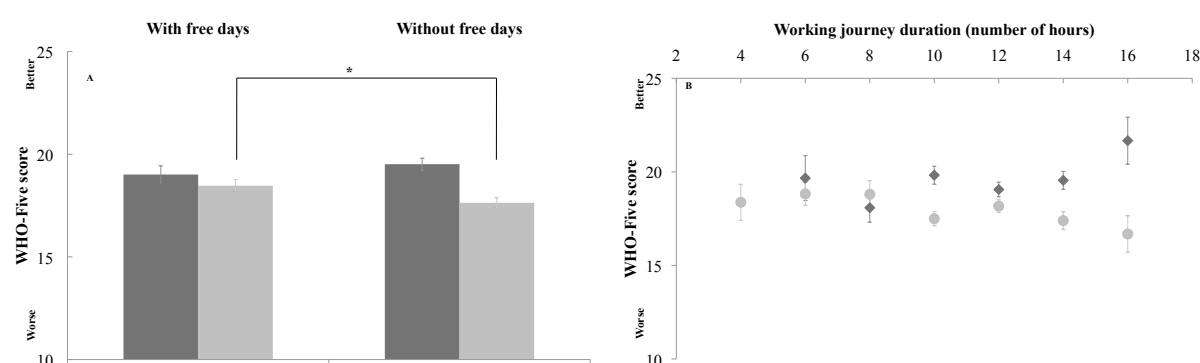


Figure 3 - Distribution of average WHO-Five scores for groups with and without free days and for hourly intervals of working journey, separately for each sex. Male sex is represented by dark gray columns/rhombus and female, by light gray columns/dots. Vertical bars represent standard error of the mean. \*  $p \leq 0.05$

### Multivariate regression analysis on the relationship between sleep-wake rhythms and working routines with well-being scores for each sex separately

Table 3 is a summary of the results of multiple hierarchical regression analysis for men and women.

Variable	Male (n=277)						Female (n=548)					
	Model 1			Model 2			Model 1			Model 2		
	B	SE B	$\beta$	B	SE B	$\beta$	B	SE B	$\beta$	B	SE B	$\beta$
Age	0.003	0.020	0.011	-0.001	0.021	-0.004	0.021	0.018	0.052	0.031	0.019	0.076
Sleeping latency	0.005	0.017	0.018	0.005	0.017	0.018	0.000	0.11	-0.004	0.001	0.011	0.005
Midpoint of sleep	-0.549	0.360	-0.113	-0.668	0.419	-0.138	<b>-0.721</b>	<b>0.264</b>	<b>-0.128**</b>	<b>-1.243</b>	<b>0.315</b>	<b>-0.220***</b>
Awakening latency	<b>-0.059</b>	<b>0.021</b>	<b>-0.172**</b>	<b>-0.063</b>	<b>0.021</b>	<b>-0.182**</b>	0.001	0.15	0.004	0.002	0.015	0.006
Sleep duration	0.159	0.242	0.046	0.118	0.258	0.034	0.348	0.197	0.079	0.241	0.205	0.055
Main activity	-	-	-	-0.023	0.195	-0.009	-	-	-	0.085	0.120	0.035
Working days/week	-	-	-	0.452	0.679	0.052	-	-	-	<b>-1.507</b>	<b>0.494</b>	<b>0.150**</b>
Working journey duration	-	-	-	-0.034	0.175	-0.015	-	-	-	<b>-0.293</b>	<b>0.105</b>	<b>-0.166**</b>
Midpoint of working journey	-	-	-	0.253	0.325	0.060	-	-	-	<b>0.465</b>	<b>0.222</b>	<b>0.115*</b>
Daily sunlight exposure	-	-	-	-0.062	0.088	-0.048	-	-	-	<b>0.140</b>	<b>0.064</b>	<b>0.103*</b>
R <sup>2</sup>	0.042			0.048			0.035			0.075		
F for change in R <sup>2</sup>	<b>2.391*</b>			1.350			<b>3.909**</b>			<b>4.363***</b>		

\* $p \leq 0.05$  \*\* $p \leq 0.01$  \*\*\* $p \leq 0.001$

### **Comparison between 7-day and 5- to 6-day workers for sleep-wake rhythms and working routines**

For all the described parameters for both men and women, those who constantly worked differed significantly from those who had at least 1 non-working day. Those who worked 7-day weeks started earlier (Mann-Whitney's  $U=6,213,000$ ,  $p=0.001$ ,  $U=24,599,500$ ,  $p\leq 0.001$ ), finished later (Mann-Whitney's  $U=4,505,000$ ,  $p\leq 0.001$ ;  $U=18,787,500$ ,  $p\leq 0.001$ ), had a later midpoint of work (Mann-Whitney's  $U=6,586,500$ ,  $p=0.008$ ;  $U=24,216,500$ ,  $p\leq 0.001$ ), and worked longer (Mann-Whitney's  $U=3,749,000$ ,  $p=0.000$ ;  $t=-6.872$ ,  $p\leq 0.001$ ). They also presented with earlier starting sleep time ( $t=3.968$ ,  $p\leq 0.001$ ;  $t=4.838$ ,  $p\leq 0.001$ ), end of sleep time ( $t=3.365$ ,  $p=0.001$ ;  $t=2.008$ ,  $p=0.045$ ), and consequently earlier midpoints of sleep ( $t=4.411$ ,  $p\leq 0.001$ ;  $t=4.349$ ,  $p\leq 0.001$ ) and longer sleep duration ( $t=-1.633$ ,  $p=0.104$ ;  $t=-2.811$ ,  $p=0.005$ ). Moreover, they also had longer exposure to sunlight (Kruskal-Wallis chi-square= $18.576$ ,  $p=0.000$ ; chi-square= $60.674$ ,  $p=0.000$ ).

Equally for both men and women, the group that worked 7 days a week (Spearman's  $r=0.408$ ,  $p=0.000$ ;  $r=0.231$ ,  $p=0.000$ ) and the group that worked 5–6 days (Spearman's  $r=0.289$ ,  $p=0.007$ ;  $r=0.334$ ,  $p=0.000$ ) had midpoints of sleep on their working days that correlated with the midpoint of their working routines. The midpoints of sleep on working and non-working days correlated with each other ( $r=0.495$ ,  $p=0.000$ ;  $r=0.580$ ,  $p=0.000$ ); however, the midpoint of sleep on non-working days did not correlate with the working routine ( $r=0.013$ ,  $p=0.904$ ;  $r=0.152$ ,  $p=0.056$ ).

### **Univariate analysis on the relationship between sleep-wake rhythms and working routines with well-being scores separately for 7-days and 5- to 6- days workers**

Among the men who worked continuously, later wakening (Spearman's  $r=-0.145$ ,  $p=0.045$ ), and taking longer to get out of bed (Spearman's  $r=-0.188$ ,  $p=0.009$ ) were correlated to worse well-being. Also, there was a tendency for later midpoints of sleep (Pearson's  $r=-0.138$ ,  $p=0.056$ ) to correlate with worse well-being. For the group with days free from working obligations, the least they have slept (Pearson's  $r=0.224$ ,  $p=0.040$ ), the worse their well-being. A tendency for those starting earlier their works (Spearman's  $r=0.195$ ,  $p=0.073$ ) to present with worse well-being was also found.

Among the women who worked 7-day weeks, later midpoints of sleep (Pearson's  $r=-0.186$ ,  $p=0.000$ ), later wakening (Spearman's  $r=-0.107$ ,  $p=0.035$ ), and shorter sleep duration (Pearson's  $r=0.124$ ,  $p=0.014$ ) were related to worse outcome. Among the women who worked 5–6 days, later midpoints of sleep (Pearson's  $r=-0.159$ ,  $p=0.045$ ) and lower sunlight exposure

(Spearman's  $r=0.273$ ,  $p=0.000$ ) were related to worse well-being.

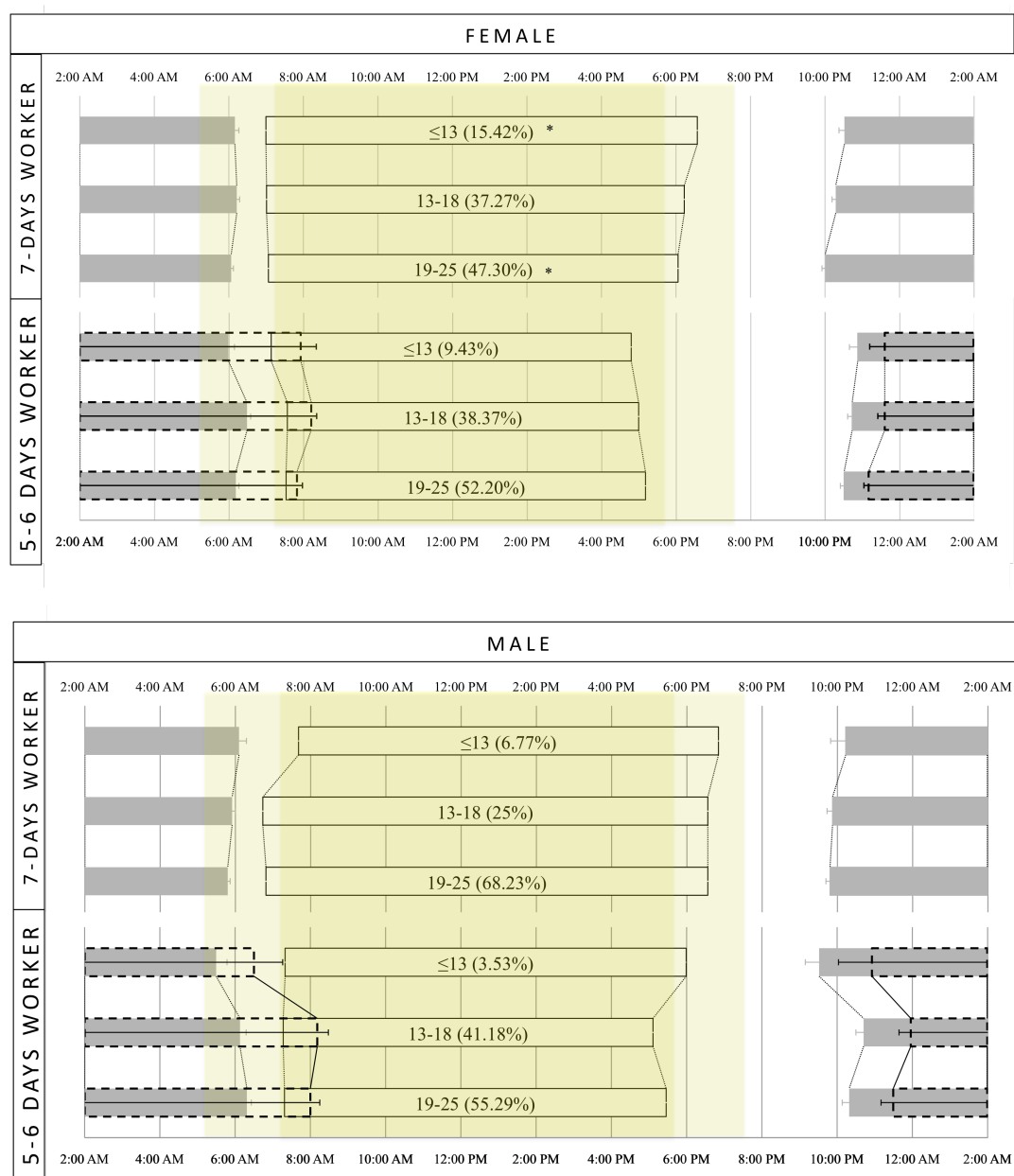
The midpoint of sleep on non-working days was not correlated with well-being scores for either sex (Pearson's  $r=0.018$ ,  $p=0.869$ ,  $r=-0.153$ ,  $p=0.054$ ).

### **Comparison among different groups of well-being accordingly to clinical cutoffs**

Among men who worked continuously and those with free days, none of the studied variables could distinguish well-being groups.

For the women who worked 7 days, the group with the worst well-being slept later ( $F=6.219$ ,  $p=0.002$ ), had a later midpoint of sleep ( $F=4.514$ ,  $p=0.012$ ), and shorter sleep duration ( $F=3.858$ ,  $p=0.022$ ) compared with the group with the best well-being. Among the women with free days, the group with the worst well-being showed a tendency for sleeping fewer hours than the other two groups ( $F=2.852$ ,  $p=0.061$ ). A trend for later starting sleep was observed with poorer well-being scores ( $F=1.903$ ,  $p=0.153$ ). The group with the best well-being had more sunlight exposure than the others (Kruskal-Wallis chi-square=17.121,  $p=0.000$ ).

Figure 4 shows the relationship between sleep-waking and working routines for the clinically defined cutoffs for the well-being categories, separately for each sex.



**Figure 4 – Relationship between sleep and working schedules for categories of well-being.** Here is represented a 24 hours day, gray bars represents sleeping periods during the work week; dashed bars sleeping periods during non-working days; and white bars, working periods. Light yellow area represents sunlight period for the longest day of the year for these coordinates and dark yellow, the shortest. Vertical lines are Standard Errors of the Mean (SEM) \*  $p \leq 0.05$ .



### **Information on non-working days**

Most (57.5%) of the participants in our sample did not use an alarm clock during the working week, and those who did use one often (46%) rose before the alarm rang. Among the participants with free days, an alarm was used during the working week by only 63.5%, and 43.6% of those awoke before it sounded. None of the subjects used alarm clocks on non-working days, and most (76.6%) did not report any reason to wake up at a specific time on such days.

### **Discussion**

Our sample showed earlier sleep-waking routines than those in other studied populations (Lehnkering & Siegmund, 2007; Roenneberg et al, 2007) (Figure 1A). This could be because we examined a greater proportion of female subjects (66.4%) than previous studies (Adan & Natale, 2002; Lehnkering & Siegmund, 2007; Roenneberg et al, 2007, Waterhouse et al., 2012), and females have been identified as having earlier sleep-waking routines. In addition, the men in the present study were significantly older than the women (Carrier et al., 1997; Taillard et al, 1999, Roenneberg et al., 2007; Waterhouse et al., 2012), and early sleep-waking routines have been correlated with increasing age. Further, we studied regular workers (Kunz-Ebrecht, 2004), who have been described as having earlier sleep-waking routines than students and retired or unemployed people. Moreover, the majority of those workers were farmers (53.2%), who work more in accordance with the natural cycle of lightness and darkness (Martin et al., 2012).

As has been previously documented, the sexes demonstrate different behavior in relation to sleep-wake rhythms (Adan & Natale, 2002; Lehnkering & Siegmund, 2007; Roenneberg et al., 2007; Waterhouse et al., 2012) and to the frequency and intensity of psychological complaints (Tesch-Römer et al., 2008; Piccinelli & Wilkinson, 2000). As a consequence of this and the fact that women were found to be later types for sleep-waking routines and presented worse well-being scores than men, we chose to examine the sexes separately. It is interesting that women presented later midpoints of sleep than men, and we suppose that this may be due to the fact that women were younger than the men (42.28 years, SD=11.38 versus 44.65 years for men, SD=13.13,  $r=0.087$ ,  $p=0.012$ ); and as noted above, young adults show later sleep-waking routines than older ones. In terms of same-age categories, there were no gender differences with regard to midpoints of sleep (Fig. 1E), which would suggest that environmental factors most probably influence the expression of the circadian behavior, producing later rhythms among women and earlier ones among men.

The participants examined in this study were a very homogenous sample with regard to a number of employment conditions: most worked in agriculture or in the service industry; most worked 7 days a week, and there was no great diversity in starting and finishing hours of work (Table 1). These features were very convenient for investigating our hypothesis that working routines are contributing factors in the relationship between circadian sleep-wake rhythm and well-being. Previous studies have analyzed the discrepancy between an individual's internal rhythm and socially imposed rhythms—as assessed by the difference between the midpoints of sleep on working and non-working days—and an association has been identified with physical and psychological health disturbances (Klerman, 2005; Wulff et al., 2010; Levandovski et al., 2011; Roenneberg et al., 2012; Foster et al., 2013). However, such aspects as the main working activity, workload, daily work schedule (Guimarães et al., 2013), and, still, how this might be affecting sexes differently have been much less investigated.

Among men, the factors examined in the present study did not play a major role in the subjects' well-being. We observed similar patterns in the relationship among the studied variables for both sexes. One possible explanation for not finding any significant correlation is that this study sample represented a very homogeneous sample of male subjects—with respect to both well-being scores and working routines—and comparisons within this group could not therefore be properly performed. In addition, men's main activity was closely related to the natural light-dark cycle, which has been considered the main *zeitgeber* and essential for individuals' entrainment (Duffy & Wright, 2005; Roenneberg & Merrow, 2007; Golombek & Rosenstein, 2010; Martinez-Nicolas et al., 2011). In univariate analysis, daily sunlight was correlated with both the midpoint of sleep (Spearman's  $r=-0.143$ ,  $p=0.017$ ) and well-being (Spearman's  $r=-0.105$ ,  $p=0.081$ ); however, significance for that variable was not retained in regression analysis. Moreover, we did not examine the flexibility of working schedules, the possibility of taking naps during the working day, earnings, and additional informal work information.

By contrast, regression analysis indicated that among women, the sleep-wake rhythm, workload, work schedule, and sunlight were related to well-being. Since in this respect, the number of weekly working days was the factor with the strongest correlation, we made a closer examination of each of those categories. We found that the groups with and without days free from work behaved in rather different ways. Apart from that, in both, midpoints of the working journey and sleep were, at least, moderately correlated, indicating a possible *zeitgeber* effect from working routines on the expressed circadian sleep-wake rhythm.

Strengthening this hypothesis, we also observed that both midpoints of sleep on work and non-working days are correlated; that the midpoint on non-working days did not correlate to the midpoint of the working journey, that is; a new routine was truly adopted and; that the midpoint on non-working days was not related to well-being, as did the midpoint of workday. There should have an individual endogenously driven behavior subject to the action of environmental factors. None of the work-related variables in each of the groups was associated with well-being. It is interesting to note that the well-being scores were related neither to the midpoint of sleep on non-working days nor to the midpoint of working days, but instead to a variable composed of the two. It is possible that this combination is needed for expression of a detrimental outcome.

In contrast to the results of other studies (Wittmann et al., 2010; Levandovski et al., 2011), we did not find a relationship between social jetlag and worse outcomes. This might be due to the fact that, even among those not working on the weekend, who did not report having any reason to wake up earlier or to use alarm clocks during these days, we are not able to see a significant change in routines when compared to the rest of the week (Pearson's  $r=0.023$ ,  $p=0.838$ ;  $r=-0.074$ ,  $p=0.354$ ). It is also possible that we are looking at the effect of a strong *zeitgeber* (Roenneberg et al., 2003) with larger amplitudes (periods of hard work, periods of no work), which may display entraining effects that last to the weekend (de Sousa et al., 2008), or to other equally strong social synchronizers (Mistlberger & Skene, 2004; Mistlberger & Skene, 2005) that take place on non-working days.

The WHO-Five well-being score has been proven to be a useful instrument for depression screening (Henkel et al., 2003; de Souza & Hidalgo, 2012), thus we should be cautious when interpreting these findings, because it is possible that the sleep behaviors we associated with well-being are merely symptoms of depression. Conversely, sleep complaints are commonly reported in depression (Selvi et al., 2007; Abe et al., 2011; Reid et al., 2012), and, in the present study, we have not found that sleep rhythm on non-working days were correlation with well-being. Owing to the cross-sectional design of this study, we are unable to derive any cause-effect relationship.

However, to the best of our knowledge, no previous study has evaluated different diurnal working schedules and the rhythm of sleep during a working week. A real-life study like the present one offers the chance to examine the full complexity of human behavior and all the attendant factors. This study specifically underlines the importance of considering gender and social routines when assessing sleep rhythms. The relevance of these discoveries also rely on the fact that we are identifying new ways of evaluating these variables, which are

potentially adjustable, in contrast to sex or even the midpoint of sleep.

**Declaration of Interest Statement** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Acknowledgments** The Programa Brasil-Alemanha (PROBRAL) between Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)—Brazil and Deutscher Akademischer Austausch Dienst (DAAD)—Germany supported this work. MPLH received financial support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

**Authors' contributions** MPLH designed the study, collected data, led the statistical analyses, and wrote the first draft of the manuscript and its final revision. CMS collected data, performed statistical analyses, reviewed the literature, and wrote the first draft and final revision of the manuscript. Both authors contributed to and approved the final manuscript.

## REFERENCES

- Abe T, Inoue Y, Komada Y, Nakamura M, Asaoka S, Kanno M, Shibui K, Hayashida K, Usui A, Takahashi K. (2011). Relation between morningness–eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med.*12:680–684
- Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Milia LD, Natale V, Randler C. (2012). Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* 29(9):1–23
- Adan A, Natale V. (2002). Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int.* 19(4):709–20
- Antunes LC, Jornada MN, Ramalho L., Hidalgo, MPL. (2010). Correlation of shift work and waist circumference, body mass index, chronotype and depressive symptoms. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 54:7.
- Bech P. (2004). Measuring the dimension of psychological general well-being by the WHO-Five. *Qual Life Newsletter.* 32: 15–16.

- Berlim, MT, Fleck MP. (2003). Quality of life: a brand new concept for research and practice in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr.* 25: 249–52.
- Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the ‘middle’ years of life (20-59y). *J Sleep Res.* 6:230–37.
- Carvalho FG, Hidalgo MP, Levandovski R. (2014). Differences in circadian patterns between rural and urban populations: An epidemiological study in countryside. *Chronobiol Int.* (31)3:442-9.
- de Sousa IC, Louzada FM, de Azevedo CVM. (2009). Sleep-wake cycle irregularity and daytime sleepiness in adolescents on schooldays and vacation days. *Sleep Science* 2(1): 30 – 35
- Duffy JF, Wright Jr KP. (2005). Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms.* 20:326-38
- Elizabeth B, Klerman J. (2005). Clinical aspects of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 20:375–86
- Foster RG, Peirson SN, Wulff K, Winnebeck E, Vetter C, Roenneberg T. (2013). Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 119: 325-46.
- Golombek DA, Rosenstein RE. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 90:1063–02.
- Guimarães LBM, Ribeiro JLD, Saurin TA, de Bittencourt Jr PIH. (2013). Circadian rhythms as a basis for work organization: a study with live line electricians. *Hum Factors* 55:204–17

- Henkel V, Mergl R, Kohnen R, Maier W, Mö ller HJ, Hegerl U. (2003). Identifying depression in primary care: a comparison of different methods in a prospective cohort study. *BMJ*. 326(7382):200-1
- Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, Coccaro SB, Camozzato AL, Chaves MLF. (2009) Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 63: 283–290.
- Klerman EB. (2005). Clinical aspects of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms*. 20(4):375-86.
- Korczak AL, Martynhak BL, Pedrazzoli M, Brito AF, Louzada FM. (2007). Influence of chronotype and social zeitgebers on sleep/wake patterns. *Braz J Med Biol Res*. 41:914–19.
- Kunz-Ebrecht SR, Kirschbaum C, Marmot M, Steptoe A. (2004). Differences in cortisol awakening response on working days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology* 29:516–28.
- Layard R. (2010). Economics. Measuring subjective well-being. *Science*. 327: 534–35.
- Lehnkering H, Siegmund R. (2007). Influence of chronotype, season, and sex of subject on sleep behavior of young adults. *Chronobiol Int*. 24(5):875–88.
- Levandovski RM., Dantas G, Fernandes LC, Caumo W, Torres I, Roenneberg T. (2011). Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int*. 28: 771–78.
- Lunau T, Bambra C, Eikemo TA, van der Wel KA, Dragano N. (2014). A balancing act? Work-life balance, health and well-being in European welfare states. *Eur J Public Health* Feb 24:1-6.

- Martin JS, Hébert M, Ledoux E, Gaudreault M, Laberge L. (2012). Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiol Int.* 29(3):295–304.
- Martinez-Nicolas A, Ortiz-Tudela E, Madrid JA, Rol MA. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiol Int.* 28(7):617–29.
- Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T, Vartiainen E, Salomaa V, Kronholm E, Partonen T. (2013), Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 30(4):470–77.
- Mistlberger RE, Skene DJ. (2004). Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev.* 79:533–56.
- Mistlberger RE, Skene DJ. (2005). Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms* 20: 339-52
- Paine SJ, Gander PH, Travier N. (2006). The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *J Biol Rhythms.* 21:68-76
- Parent MÉ, El-Zein M, Rousseau MC, Pintos J, Siemiatycki J. (2012). Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol.* 176(9):751–59.
- Philip P, Chastang JF, Bioulac B, Taillard J. (2004). Validation of Horne and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire in a middle-aged population of French workers. *J Biol Rhythms.* 19:76-86
- Piccinelli M, Wilkinson G. (2000). Gender differences in depression: Critical review. *Br J Psychiatry.* 177:486–92.
- Portaluppi F, Touitou Y, Smolensky MH. (2008). Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research. *Chronobiol Int.* 25(6):999–1016

- Reid KJ, Jaksa AA, Eisengart JB, Baron KG, Lu B, Kane P, Kang J, Zee PC. (2012). Systematic evaluation of axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep Med.* 13(9):1171–77.
- Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL, Van Cauter E. (2013). Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 36(9):2523–29.
- Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. (2012). Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 22:939–43.
- Roenneberg T, Kuehnlea T, Judaa M, Kantermanna T, Allebrandta K, Gordijnb M, Merrow M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 11: 429–38.
- Roenneberg T, Merrow M. (2007). Entrainment of the human circadian clock. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 72:293–99.
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M. (2003). Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms.* 18(1):80–90.
- Rüger M, Scheer FAJL. (2009). Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev Endocr Metab Disord.* 10: 245–60.
- Salgado-Delgado R., Osorio AT, Saderi N, Escobar C. (2011). Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. *Depress Res Treat.* 2011:839743
- Sancini A, Ciarrocca M, Capozzella A, Corbosiero P, Fiaschetti M, Caciari T, Cetica C, Scimitto L, Ponticiello BG, Tasciotti Z, Schifano MP, Andreozzi G, Tomei F, Tomei G. Shift and night work and mental health. *G Ital Med Lav Ergon.* 2012 Jan-Mar;34(1):76-84.
- Schulz P, Steimer T (2009). Neurobiology of Circadian Systems. *CNS Drugs;* 23 Suppl. 2: 3-13.



- Selvi Y, Gulec M, Agargun YM, Besiroglu L. (2007). Mood changes after sleep deprivation in morningness–eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res.* 16:241–44.
- Soehner AM, Kennedy KS, Monk TH. (2011). Circadian preference and sleep-wake regularity: associations with self-report sleep parameters in daytime-working adults. *Chronobiol Int.* 28(9):802–09.
- de Souza CM, Hidalgo MP. (2012). World Health Organization 5-item well-being index: validation of the Brazilian Portuguese version. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 262(3):239-44.
- de Souza CM, Hidalgo MP. (2014). Midpoint of sleep on school days is associated with depression among adolescents. *Chronobiol Int.* 2014 31(2):199-205.
- Taillard J, Philip P, Bioulac B. (1999). Morningness/eveningness and the need for sleep. *J Sleep Res.* 8:291–95.
- Tesch-Römer C, Motel-Klingebiel A, Tomasik MJ. (2008). Gender differences in subjective well-being: comparing societies with respect to gender equality. *Soc Indic Res.* 85:329–49.
- Waterhouse J, Fukuda Y, Morita T. (2012). Daily rhythms of the sleep-wake cycle. *J Physiol Anthropol* 31:5
- Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int.* 23: 497–509.
- Wittmann M, Paulus M, Roenneberg T. (2010). Decreased psychological well-being in late ‘chronotypes’ is mediated by smoking and alcohol consumption. *Subst Use Misuse.* 45:15–30.

Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci.* 11(8):589-99

## 6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos epidemiológicos tem a finalidade de trazer à tona os comportamentos estudados tal e qual os observamos na vida real, integrando os fatores individuais aos fatores socioculturais. A escolha em estudar essa amostra populacional do Vale do Taquari recaiu sobre o fato dela apresentar-se com homogeneidade tanto em relação a características biológicas, pois são caucasianos de descendência européia, quanto ambientais, por serem moradores de comunidades com características essencialmente rurais. Dessa forma, teríamos informação acerca de alguns potenciais fatores confundidores, ainda que isso representasse uma limitação ao extrapolar os achados para outras populações.

Através de estudos como esse vai sendo construído o conhecimento acerca do comportamento circadiano e garantindo-se uma caracterização mais fidedigna desse fenótipo, o que possibilita dar prosseguimento à pesquisa com estudos sobre a genética desse comportamento, por exemplo.

Os estudos desenvolvidos nessa tese tiveram por objetivo também pensar criticamente sobre os instrumentos que estavam sendo usados e sua adequação para medir o fenômeno de interesse. Alguns critérios e correções recomendadas em pesquisas anteriores não foram utilizados, pois se levando em conta aspectos peculiares dessa amostra, não representariam a melhor medida.

Os principais achados dos trabalhos aqui incluídos, reforçam a idéia de que há uma relação entre cronotipo e piores desfechos de saúde mental e que fatores sociais como as rotinas escolares e de trabalho podem estar mediando essa relação. Contudo, devido ao delineamento transversal, não podemos estabelecer nenhuma relação de causa-efeito entre os fatores e desfechos estudados.

Ainda assim, a produção trouxe achados consistentes e de extrema relevância para a saúde dos indivíduos e para a sociedade. Apesar de todo o progresso advindo do processo de industrialização, talvez tenha chegado o momento em que tenhamos que repensar as rotinas escolares que escolhemos para os nossos adolescentes, bem como nossas próprias rotinas de trabalho, pois a manutenção de uma sociedade “24-7” se dá as custas da saúde dos indivíduos. Novas rotinas podem ser propostas considerando a variabilidade dos comportamentos fisiológicos individuais e dos prejuízos associados quando estes não são respeitados.

Os fatores como sexo, idade e cronotipo, que foram associados a piores desfechos, são características intrínsecas e não são passíveis de serem modificadas, diferentemente, do que acontece com os horários em que escolhemos para estudar ou trabalhar.

Por fim, a presente tese cumpriu com os objetivos propostos ao identificar na relação entre o cronotipo e bem-estar e depressão a contribuição de fatores demográficos e socioculturais a partir da adequação da avaliação do fenótipo. Tais descobertas são fundamentais para o desenvolvimento de pesquisas futuras que terão por objetivo avaliar a contribuição genética para esse comportamento ou, ainda, em estudos longitudinais que considerem o cronotipo como comportamento de risco para o surgimento de doenças mentais ou resposta a tratamento.

## ANEXO I

### DETALHES METODOLÓGICOS ADICIONAIS

Os artigos incluídos nessa tese foram desenvolvidos a partir do projeto intitulado “Perfil Epidemiológico do Fenótipo Circadiano e Qualidade do Sono em Amostra Populacional Caucasiana do Sul do Brasil”, desenvolvido a partir do Programa Brasil-Alemanha (PROBRAL), colaboração entre a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a *Deutscher Akademischer Austauschdienst* (DAAD).

Delineamento: estudo epidemiológico.

Amostragem: a população residente da região do Vale Taquari, no estado do Rio Grande do Sul (Brasil) foi escolhida por caracteriza-se por uma homogeneidade em relação a aspectos individuais e socioeconômicos e culturais. Em sua maioria, compõe-se de caucasianos de descendência européia, em especial de imigrantes alemães. A organização social está intimamente relacionada a sua estrutura econômica, que tem na agricultura familiar e nas indústrias de menor porte suas principais fontes de renda.

Doze municípios foram selecionados para compor o estudo, levando-se em conta o seu perfil populacional e de urbanização, dando-se preferências aos essencialmente rurais. A amostragem foi feita por sorteio de ruas ou localidades, pretendendo-se alcançar um número aproximado de 7.500 indivíduos, que representariam 20% da população com idade entre 12 e 65 anos das cidades estudadas.

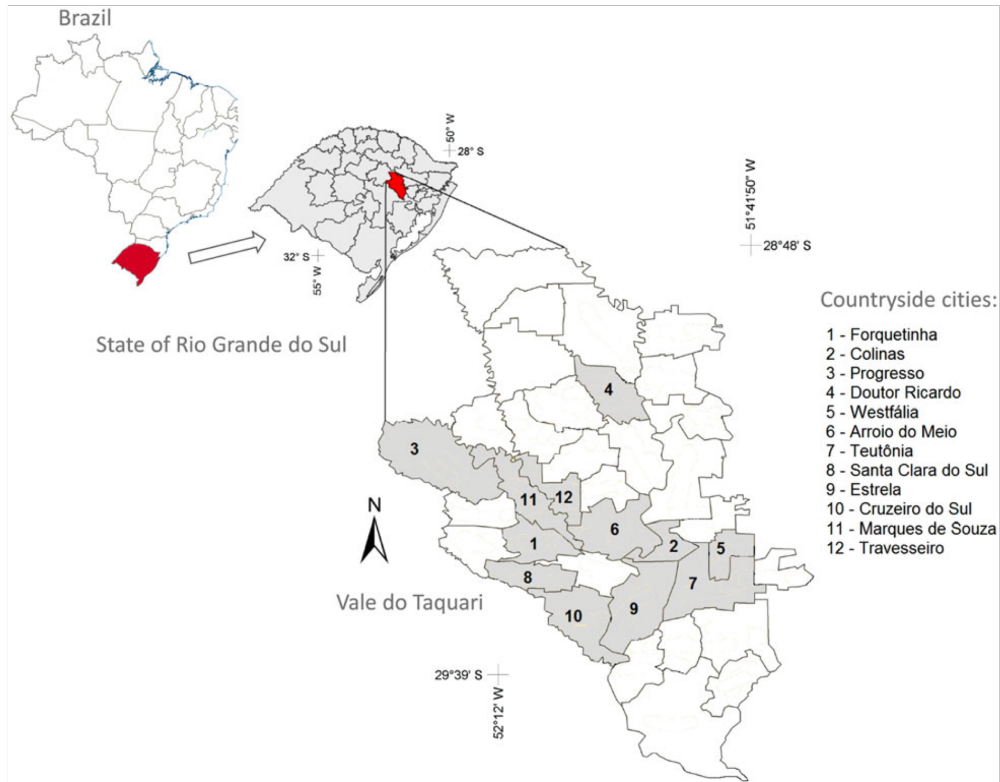


FIGURE 1. The cities and geographic coordinates of the surveyed population in the Vale do Taquari, a southern region of Brazil. Participants were locals of 12 counties listed in the figure.

Figura reproduzida de Carvalho et al., 2014.

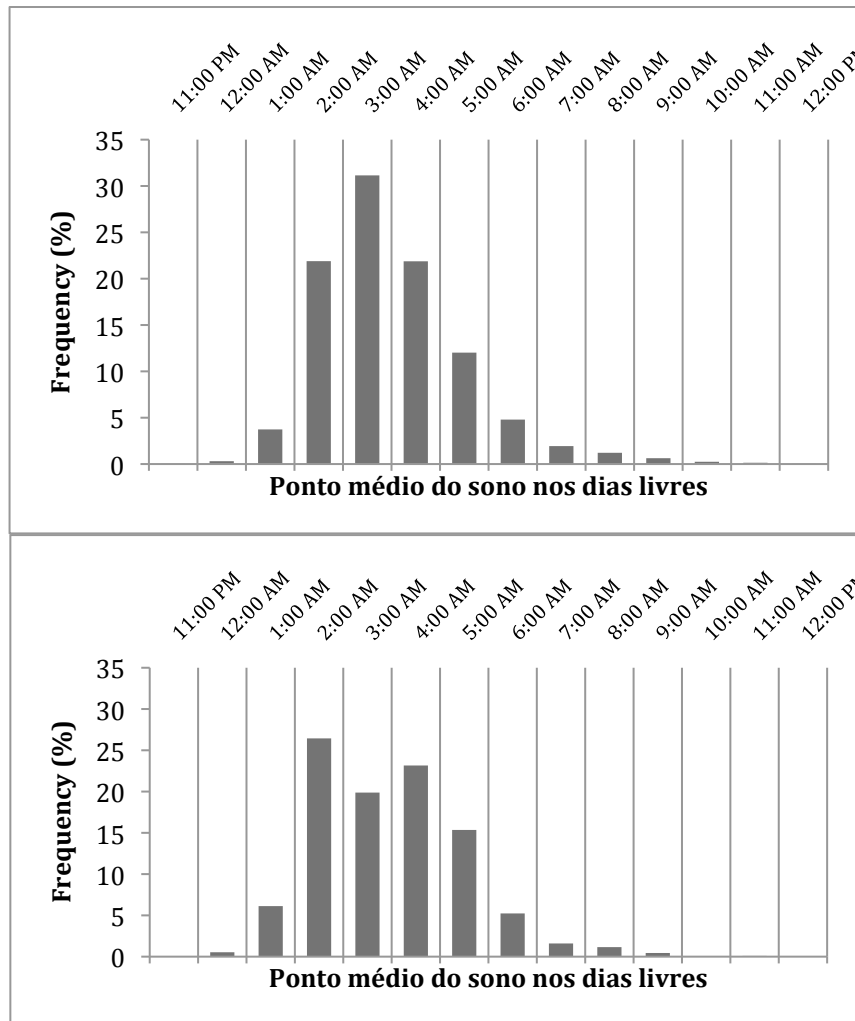
O estudo desenvolveu-se em duas etapas. Na primeira, apenas indivíduos que não tivessem idade entre 12 e 65 anos ou incapazes de colaborar com o preenchimento dos instrumentos não seriam incluídos. Na segunda, os indivíduos seriam selecionados de acordo com o seu cronotipo, incluindo-se um numero maior de extremos. Além disso, seriam incluídos apenas maiores de 18 anos, que não realizassem trabalho em período noturno.

Os dados foram coletados por ocasião de visitas domiciliares por entrevistadores previamente treinados.

Instrumentos da 1<sup>a</sup> etapa: (1) Questionário de variáveis demográficas e de saúde, (2) Questionário de Cronotipo de Munique, (3) Inventário de Depressão de Beck.

Instrumentos da 2<sup>a</sup> etapa: (1) Índice de Bem-Estar da OMS de 5-itens.

A seguir, a figura mostra a distribuição dos pontos médios do sono nos dias livres e a tabela traz informações acerca das variáveis para a amostra avaliada nas primeira e segunda etapas.



	Primeira Etapa (n=6.506)	Segunda etapa (n=1.127)
	Média ( $\pm$ DP)	Média ( $\pm$ DP)
<i>Idade</i>	42,01 ( $\pm$ 14,91)	44,29 ( $\pm$ 12,65)
<i>Sexo</i>		
Male	2.159 (33,2%)	373 (33,1%)
Female	4.347 (66,8%)	754 (66,9%)
<i>Área de Atividade</i>		
Agricultura	2.557 (39,3%)	478 (42,4%)
Indústria	453 (7,0%)	63 (5,6%)
Comércio	157 (2,4%)	40 (3,5%)
Serviços Especializados	131 (2,0%)	31 (2,8%)
Serviços Não-Especializados	1.953 (30,0%)	360 (31,9%)
Estudos	533 (8,2%)	14 (1,2%)
Desemprego	92 (1,4%)	17 (1,5%)
Aposentadoria	630 (9,7%)	124 (11,0%)
<i>Escolaridade</i>		
Ensino Fundamental	4.870 (74,3%)	814 (72,2%)
Ensino Médio	1.272 (19,6%)	231 (20,5%)
Ensino Superior	364 (5,6%)	82 (7,3%)
<i>Tabagismo</i>		
Sim	786 (12,1%)	130 (11,5%)
Não	5.720 (87,9%)	997 (88,5%)
<i>Consumo de bebida alcoólica</i>		
Sim	3.042 (46,7%)	574 (50,9%)
Não	3.464 (53,2%)	553 (49,1%)
<i>Doença</i>		
Sim	2.402 (36,9%)	412 (36,6%)
Não	4.104 (63,1%)	715 (63,4%)
<i>Nos dias de trabalho</i>		
Ponto-médio do sono	2:07 ( $\pm$ 1h31min)	1:55 ( $\pm$ 1h06min)
Duração do sono	7h20min ( $\pm$ 1h23min)	7h27min ( $\pm$ 1h21min)
Exposição ao Sol	8h24min ( $\pm$ 3h19min)	8h29min ( $\pm$ 3h17min)
<i>Nos dias livres</i>		
Ponto-médio do sono	2:41 ( $\pm$ 1h33min)	2:39 ( $\pm$ 1h33min)
Duração do sono	7h50min ( $\pm$ 1h37min)	7h48min ( $\pm$ 1h31min)
Exposição ao Sol	8h55min ( $\pm$ 2h42min)	8h52min ( $\pm$ 2h40min)



**ANEXO II****INSTRUMENTOS UTILIZADOS**

- A. QUESTIONÁRIO DE CRONOTIPO DE MUNIQUE (*MUNICH CHRONOTYPE QUESTIONNAIRE - MCTQ*)**
  
- B. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (*BECK DEPRESSION INVENTORY – BDI*)**
  
- C. ESCALA DE BEM-ESTAR 5-ITENS – OMS (*WHO-FIVE WELL-BEING INDEX*)**

# QUESTIONÁRIO DE CRONOTIPO DE MUNIQUE (MCTQ)

GRUPO DE PESQUISA EM CRONOBIOLOGIA



114

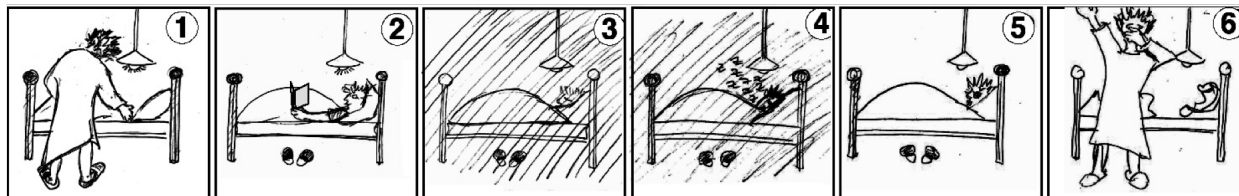
Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Entrevistador: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
Nº no Banco: \_\_\_\_\_

Você tem um horário regular de trabalho (também como dona(o) de casa, etc.)?

Sim  Se responder "SIM": quantos dias por semana? 1  2  3  4  5  6  7

Não



Use a escala das 24 horas, por exemplo, 23:00 em vez de 11:00!!

**Nos dias de trabalho** (incluindo a noite anterior ao primeiro dia de trabalho)

Figura 1: Vou para a cama às \_\_\_\_\_ horas.

Figura 2: Algumas pessoas permanecem algum tempo acordadas depois de se deitar!

Figura 3: Às \_\_\_\_\_ horas, estou pronto para ir dormir.

Figura 4: Necessito de \_\_\_\_\_ minutos para adormecer.

Figura 5: Acordo às \_\_\_\_\_ horas.

Figura 6: Passados \_\_\_\_\_ minutos, levanto-me.

Você usa um despertador nos dias de trabalho? Sim  Não

Se responder "SIM", você acorda regularmente antes do alarme tocar? Sim  Não

**Fora dos dias de trabalho** (incluindo a noite anterior ao primeiro dia de descanso ou lazer)

Figura 1: Vou para a cama às \_\_\_\_\_ horas.

Figura 2: Algumas pessoas permanecem um tempo acordadas depois que vão se deitar!

Figura 3: Às \_\_\_\_\_ horas, estou pronto para ir dormir.

Figura 4: Necessito de \_\_\_\_\_ minutos para adormecer.

Figura 5: Acordo às \_\_\_\_\_ horas.

Figura 6: Passados \_\_\_\_\_ minutos acordo.

Os horários que mencionou acima são dependentes do despertador mesmo fora dos dias de trabalho? Sim  Não

Há uma razão pela qual você não possa escolher livremente os seus horários de sono fora dos dias de trabalho? Criança ou animal doméstico  Hobbies  Outro motivo , por exemplo \_\_\_\_\_

## Luz

Em média, quanto tempo por dia você passa exposto à luz do dia (ao ar livre)?

**Nos Dias de Trabalho** \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**Fora dos dias de trabalho** \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos



# INVENTÁRIO BECK DE DEPRESSÃO

GRUPO DE PESQUISA EM CRONOBIOLOGIA

Testagem: \_\_\_\_\_  
Nº no Banco: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_

Leia todas as afirmações em cada grupo e marque aquela que melhor descreve a maneira como você tem se sentido.

#1

0. ( ) Não me sinto triste.  
1. ( ) Sinto-me melancólico(a) ou triste.  
2. ( ) Estou sempre triste e não consigo sair disso.  
3. ( ) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

#2

0. ( ) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.  
1. ( ) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.  
2. ( ) Acho que nada tenho a esperar.  
3. ( ) Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

#3

0. ( ) Não me sinto um fracasso.  
1. ( ) Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.  
2. ( ) Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.  
3. ( ) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

#4

0. ( ) Tenho tanto prazer em tudo como antes.  
1. ( ) Não sinto mais prazer nas coisas como antes.  
2. ( ) Não encontro um prazer real em mais nada.  
3. ( ) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

#5

0. ( ) Não me sinto especialmente culpado.  
1. ( ) Eu me sinto culpado às vezes.  
2. ( ) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.  
3. ( ) Eu me sinto sempre culpado.

#6

0. ( ) Não acho que esteja sendo punido.  
1. ( ) Acho que posso ser punido.  
2. ( ) Creio que vou ser punido.  
3. ( ) Acho que estou sendo punido.

#7

0. ( ) Não me sinto decepcionado comigo mesmo.  
1. ( ) Estou decepcionado comigo mesmo.  
2. ( ) Estou enojado de mim.  
3. ( ) Eu me odeio.

#8

0. ( ) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.  
1. ( ) Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.  
2. ( ) Eu me culpo sempre por minhas falhas.  
3. ( ) Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

#9

0. ( ) Não tenho quaisquer idéias de me matar.  
1. ( ) Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.  
2. ( ) Gostaria de me matar.  
3. ( ) Eu me mataria se tivesse oportunidade.

#10

0. ( ) Não choro mais do que habitual.  
1. ( ) Choro mais agora do que costumava.  
2. ( ) Agora, choro o tempo todo.  
3. ( ) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

#11

0. ( ) Não sou mais irritado agora do que já fui.  
1. ( ) Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.  
2. ( ) Atualmente me sinto irritado o tempo todo.  
3. ( ) Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

#12

0. ( ) Não perdi o interesse nas outras pessoas.  
1. ( ) Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.  
2. ( ) Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.  
3. ( ) Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

#13

0. ( ) Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.  
1. ( ) Adio minhas decisões mais do que costumava.  
2. ( ) Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  
3. ( ) Não consigo mais tomar decisões.

#14

0. ( ) Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.  
1. ( ) Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.  
2. ( ) Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  
3. ( ) Considero-me feio.

#15

0. ( ) Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.  
1. ( ) Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  
2. ( ) Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.  
3. ( ) Não consigo fazer nenhum trabalho.

#16

0. ( ) Durmo tão bem quanto de hábito.  
1. ( ) Não durmo tão bem quanto costumava.  
2. ( ) Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.  
3. ( ) Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

#17

0. ( ) Não fico mais cansado que de hábito.  
1. ( ) Fico cansado com mais facilidade do que costumava.  
2. ( ) Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.  
3. ( ) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

#18

0. ( ) Meu apetite não está pior do que de hábito.  
1. ( ) Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.  
2. ( ) Meu apetite está muito pior agora.  
3. ( ) Não tenho mais nenhum apetite.

#19

0. ( ) Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.  
1. ( ) Perdi mais do que 2,5 quilos.  
2. ( ) Perdi mais do que 5 quilos.  
3. ( ) Perdi mais do que 7,5 quilos.  
Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: ( ) sim ( ) não

#20

0. ( ) Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.  
1. ( ) Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.  
2. ( ) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.  
3. ( ) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

#21

0. ( ) Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.  
1. ( ) Estou menos interessado por sexo que costumava.  
2. ( ) Estou bem menos interessado em sexo atualmente.  
3. ( ) Perdi completamente o interesse por sexo.

---

**WHO – Bem estar (Versão 1998)**

**Por favor, marque a alternativa que melhor descreva como a Sra./Sr. tenha se sentido nas últimas duas semanas.**

Nas últimas duas semanas...	<b>O tempo todo</b>	<b>A maioria do tempo</b>	<b>Mais do que a metade do tempo</b>	<b>Menos do que a metade do tempo</b>	<b>Às vezes</b>	<b>Em nenhum momento</b>
... eu estava alegre e de bom humor	5	4	3	2	1	0
... me senti calmo e relaxado	5	4	3	2	1	0
... me senti disposto e renovado ao acordar	5	4	3	2	1	0
... me senti cheio de energia e ativo	5	4	3	2	1	0
... o meu dia foi cheio de coisas que me interessavam	5	4	3	2	1	0

---

Número:.....