



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**LUCAS HAINE GONZAGA**

**AVANÇOS RECENTES DO PERFIL METABOLÔMICO DA INSÔNIA: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

**Salvador – BA**

**2022**



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**LUCAS HAINE GONZAGA**

**AVANÇOS RECENTES DO PERFIL METABOLÔMICO DA INSÔNIA: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),  
apresentado ao curso de graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde Pública, para aprovação parcial no  
4ºano do curso de Medicina.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristina Salles.

**Salvador – BA**

**2022**

**LUCAS HAINE GONZAGA**

**AVANÇOS RECENTES DO PERFIL METABOLÔMICO DA INSÔNIA: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),  
apresentado ao curso de graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde Pública, para aprovação parcial no  
4ºano do curso de Medicina.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristina Salles.

Data de aprovação: \_\_\_/ \_\_\_/\_\_\_\_\_

Banca Examinadora

---

Cristina Salles – Orientadora

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> / EBMSP

---

Nome do 2º componente da banca

Titulação / Instituição

---

Nome do 3º componente da banca

Titulação / Instituição

Dedico esse trabalho a minha avó, Antônia Santos Haine, que apesar de ter falecido durante minha infância, sempre esteve comigo em meu coração. Dedico ainda aos meus pais, Ailton Gonzaga da Silva e Vanessa Haine Gonzaga, por sempre terem estado ao meu lado e por me apoiarem durante toda a minha vida. Sem eles esse trabalho não teria sido possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a minha orientadora, Prof. Dra. Cristina Salles, por todo acolhimento e auxílio durante essa caminhada. Foram anos de muito esforço e dedicação para a produção deste material, que não teria tanta excelência se a orientação dela não tivesse existido. Sou eternamente grato. Além disso, agradeço ao grupo de pesquisa “International Center of Clinical Sleep Medicine and Research” por todas as orientações e recomendações fornecidas. Agradeço ainda ao Dr. Miguel Meira e Cruz e a Dra. Michele dos Santos Gomes da Rosa que nunca deixaram de medir esforços para me ajudar e sanar minhas dúvidas.

Em minha família, sou muito grato aos meus pais, Ailton Gonzaga da Silva e Vanessa Haine Gonzaga, que a todo momento sempre me incentivaram e me deram forças para persistir na busca de meus objetivos. Tudo que eu sou e tudo que eu construir será devido a eles. Meu avô, Jailton Maciel Haine, também merece seu lugar nessa conquista, por sempre ter acreditado em mim.

## RESUMO

**Introdução:** A metabolômica possui uma vasta aplicabilidade clínica, constituindo uma poderosa ferramenta para avaliar variações metabólicas em indivíduos que sofrem de insônia. **Objetivo:** Avaliar a capacidade diagnóstica da análise metabolômica em adultos com insônia. **Metodologia:** A busca de artigos foi feita pelos bancos de dados eletrônicos MEDLINE/PubMed, Cochrane e BVS, por meio da combinação dos descritores do Medical Subject Headings (MeSH), incluindo publicações em inglês: Metabolomic, insomnia, adults. Critérios de inclusão: artigos que contemplavam análise metabolômica, pacientes de idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com insônia pelo Insomnia Severity Index (ISI), diário do sono ou pelos critérios da American Academy of Sleep Medicine. Critérios de exclusão: comorbidades, grávidas ou amamentando nos últimos 6 meses, resumos, anais de congresso, reuniões e simpósios e estudos do tipo crossover. Número de registro no PROSPERO: CRD42021221679. **Resultados:** Foram avaliados 791 estudos. Desses, 5 foram incluídos na revisão sistemática. As amostras variaram de 30 a 40 indivíduos (n total = 167). Um estudo identificou os metabólitos Isoleucina, Lisina, Acetato, Valine, Piruvato, 3-Hidroxitirato, Citrato, Dimetilamina, Dimetilglicina, Ornitina, Serine, Creatinina, Tirosina, Proline, Piroglutamato, Glutamina, Citrato, Creatina, Glicose e Frutose estão elevados em pacientes com insônia, enquanto que o 2-Hidroxiisovalerato, 2-Oxoisocaproato, 2-Oxovalerato, 3-Metil-2-Oxovalerato, Propilenoglicol, Metabólitos N-Acetil, Proline, Fenilalanina, P-Metilistidina, Lactato, Glutamato, Glicina, Triptofano, Isoleucina estão reduzidos nesses indivíduos. Enquanto isso, outro trabalho relatou que os níveis de glutamato/glutamina (Glx) são elevados em insones. Fora isso, foi notado que a fosfocreatina (PCr) estava reduzida na substância cinzenta, assim como a fosfocolina encontrava-se diminuída na substância branca em portadores de insônia. Em outro, os níveis de GABA no cérebro estavam 30% reduzidos nos pacientes com insônia em relação ao grupo controle. Apesar disso, outro trabalho afirmou que esse metabólito é 12% mais elevado região occipital, em insones. **Conclusão:** Através do presente estudo foi possível observar que muitos metabólitos foram capazes de caracterizar os indivíduos com insônia, especialmente a redução GABA a nível cerebral, da fosfocreatina na substância cinzenta, e a fosfocolina na substância branca. Apesar do potencial de alguns marcadores metabólicos em prever a insônia em adultos, serão necessários mais estudos, com definição de algoritmos dirigidos e que permitam a discussão de um eventual consenso para a sua aplicação prática.

**Palavras-chave:** Adulto. Distúrbios do Início e da Manutenção do Sono. Metabolômica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Metabolomics has a wide clinical applicability, constituting a powerful tool to evaluate metabolic variations in individuals suffering from insomnia. **Objective:** To evaluate the diagnostic ability of metabolomic analysis in adults with insomnia. **Methodology:** Articles were searched for using the MEDLINE/PubMed, Cochrane and VHL electronic databases by combining the Medical Subject Headings (MeSH) descriptors, including publications in English: Metabolomic, insomnia, adults. Inclusion criteria: articles that included metabolomic analysis, patients aged 18 years or older, diagnosed with insomnia by the Insomnia Severity Index (ISI), sleep diary or the American Academy of Sleep Medicine criteria. Exclusion criteria: comorbidities, pregnant or breastfeeding women in the last 6 months, abstracts, conference proceedings, meetings and symposia, and crossover studies. PROSPERO registration number: CRD42021221679. **Results:** 791 studies were evaluated. Of these, 5 were included in the systematic review. Samples ranged from 30 to 40 subjects (total n = 167). One study identified the metabolites Isoleucine, Lysine, Acetate, Valine, Pyruvate, 3-Hydroxybutyrate, Citrate, Dimethylamine, Dimethylglycine, Ornithine, Serine, Creatinine, Tyrosine, Proline, Pyroglutamate, Glutamine, Citrate, Creatine, Glucose and Fructose are elevated in patients with insomnia, while 2-Hydroxyisovalerate, 2-Oxoisocaproate, 2-Oxovalerate, 3-Methyl-2-Oxovalerate, Propylene glycol, N-Acetyl metabolites, Proline, Phenylalanine, P-Methylhistidine, Lactate, Glutamate, Glycine, Tryptophan, Isoleucine are reduced in these individuals. Meanwhile, another paper reported that glutamate/glutamine (Glx) levels are elevated in insomniacs. Other than that, it was noted that phosphocreatine (PCr) was reduced in the gray matter, as well as phosphocholine was decreased in the white matter in insomniacs. In another, GABA levels in the brain were 30% lower in insomniacs than in controls. However, another paper stated that this metabolite is 12% higher in the occipital region in insomniacs. **Conclusion:** Through the present study it was possible to observe that many metabolites were able to characterize individuals with insomnia, especially the reduction of GABA at the brain level, of phosphocreatine in the gray matter, and phosphocholine in the white matter. Despite the potential of some metabolic markers in predicting insomnia in adults, further studies will be necessary, with the definition of targeted algorithms and allowing the discussion of an eventual consensus for their practical application.

**Keywords:** Adult. Sleep initiation and maintenance disorders. Metabolomics.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	8
2	OBJETIVO.....	10
2.1	Geral.....	10
2.2	Específico .....	10
3	REVISÃO DE LITERATURA .....	11
4	MÉTODOS.....	14
4.1	Desenho do estudo .....	14
4.2	Estratégia de busca.....	14
4.3	Critérios de elegibilidade .....	14
4.4	Identificação e seleção dos estudos .....	15
4.5	Extração de dados .....	15
4.6	Avaliação da qualidade dos estudos .....	16
4.7	Protocolo.....	16
4.8	Metanálise.....	16
5	RESULTADOS.....	17
6	DISCUSSÃO.....	28
7	CONCLUSÃO .....	31
	REFERÊNCIAS .....	32
	APÊNDICE A - Formulário de coleta pré-definido .....	36
	ANEXO A - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses .....	39
	ANEXO B - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology .....	40
	ANEXO C – Diário do sono.....	41
	ANEXO D - Insomnia Severity Index.....	42
	ANEXO E – PROSPERO .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com dados divulgados pela Organização Mundial de Saúde, em 2019, 45% da população mundial sofria de algum distúrbio do sono. Tratando-se da insônia, devido a variabilidade dos sintomas, os dados epidemiológicos são muito destoantes, apresentando prevalências desde 5 até 50% da amostra analisada<sup>1</sup>. Apesar disso, sabe-se que esta apresenta-se como o distúrbio do sono mais prevalente na população geral<sup>2</sup>. Desse modo, por se tratar de uma condição que afeta muitas pessoas, o seu diagnóstico é de extrema necessidade. Assim, para o diagnóstico de Transtorno da insônia crônica, o paciente deve relatar insatisfação com a qualidade e quantidade do sono, associado a dificuldade para começar e sustentar o sono, assim como despertar adiantado ao amanhecer. Ademais, déficit do funcionamento social, profissional, comportamental ou de alguma esfera desse indivíduo. O desajuste para adormecer dessa condição acontecem pelo menos 3 vezes na semana, mesmo que em situações propícias para o sono, e possui cronologia mínima de 3 meses. Fora isso, o sintoma não está associado a nenhum outro transtorno do sono, mental, condições médicas ou uso de substâncias, de acordo com a *American Psychiatric Association*<sup>3</sup> e *American Academy of Sleep Medicine*<sup>4</sup>. O transtorno da insônia, também chamada de insônia primária, se diferencia do sintoma de insônia quanto a sua duração<sup>3</sup>.

Em relação as ciências ômicas, têm-se que estas são responsáveis pelo estudo da dinâmica celular bem como por suas alterações. Dessa forma, estão incluídas, a genômica, a proteômica, a transcriptômica e a metabolômica, sendo está última, associada com a análise dos metabólitos de um organismo<sup>5</sup>. Tendo-se isso em vista, definiu-se metabólitos como produtos gerados por meio do sistema de regulação celular, em que seu conjunto é denominado de metaboloma<sup>6,7</sup>. Assim, ao realizar uma investigação abrangente e quantitativa do metaboloma biológico, surge a metabolômica<sup>8</sup>. Esta, que começou a ser estudada em torno dos anos 2000, e que na atualidade é explorada por muitos grupos de pesquisa, possui crescente uso por deter um positivo panorama futuro, sendo uma forma interessante de se quantificar os metabólitos de um indivíduo, além de agregar à Biologia Sistêmica (*Systems Biology*)<sup>9</sup>.

Sobre a análise clínica, o conceito de que alterações em fluidos biológicos podem predizer doenças existe desde à Grécia antiga, sendo que no período da Idade Média, era comum o uso de “tabelas de urina”, em que existia uma associação de cores, odores e sabores, características causadas pela variação de metabólitos, com determinadas patologias<sup>10</sup>. Atualmente se sabe que

essa análise pode prever sobre certas condições, como doenças cardiovasculares, psiquiátricas e metabólicas<sup>10</sup>. E, em relação ao sono, a associação também existe<sup>11</sup>. Recentes estudos corroboram a ideia de que os processos metabólicos estão intimamente associados ao sono. Dessa forma, devido a perturbação homeostática provocada pela desregulação do relógio circadiano, o indivíduo torna-se mais propício para o desenvolvimento de comorbidades, como a obesidade e a diabetes<sup>11</sup>.

Os mecanismos biológicos causadores da insônia ainda são desconhecidos, apesar de já ser possível intuir que em comparação com bons dormidores, os insones apresentam uma dissincronia metabólica<sup>12</sup>. Diante da demanda para identificar os atributos biológicos responsáveis por essa condição, o estudo metabólico pode ser uma forte ferramenta, o qual já se mostrou muito útil ao proporcionar o entendimento de diversas doenças, possuindo grande aplicabilidade clínica<sup>5</sup>. Dessa forma, não existira uma dependência do autorrelato do paciente para se realizar o diagnóstico, o qual está sujeito a falhas na memória, vieses de resposta e ocorrência de informações equivocadas. Desse modo, como a metabólica trata-se de um método objetivo, seus dados representariam melhor a realidade, o qual seria independente do paciente e não estaria sujeito as dificuldades citadas. Assim, o maior entendimento sobre a fisiopatologia da insônia pode ser alcançado ao avaliar os metabólitos e identificar aqueles que se encontrem alterados nos pacientes com esse distúrbio do sono, configurando-se como uma maneira de diagnosticar essa patologia clínica.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Geral**

Avaliar a capacidade diagnóstica da análise metabolômica em adultos com insônia.

### **2.2 Específico**

Identificar biomarcadores específicos que se mostram alterados durante a insônia.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A homeostase dinâmica é uma característica do indivíduo que pode ser mutável conforme fatores externos, como dieta e ambiente, assim como internos, como interações farmacológicas e em estado de doença<sup>13</sup>. Para compreender as interações entre os sistemas de um ser vivo, de maneira universal, a biologia de sistemas é empregada<sup>13</sup>. Esta, atua por meio das ciências ômicas, composta pela genômica, transcriptômica, proteômica e a metabolômica. Estas áreas são responsáveis por investigar alterações, respectivamente, nos: genes, transcritos, proteínas e metabólitos<sup>5</sup>. Trata-se de uma temática em que o número de estudos vem aumentando, sobretudo quando se refere a metabolômica<sup>5</sup>, termo que foi criado por Oliver Fiehn, quando a definiu como a “análise abrangente e quantitativa de todos os metabólitos em um sistema”, no ano de 2001<sup>8</sup>.

As abordagens metabolômicas podem ser classificadas em alvo e global. Sobre a primeira, a análise é quantitativa, e os metabólitos são de uma classe ou rota metabólica específica, além de serem determinadas a priori. Sobre a classificação global, analisa-se qualitativamente uma grande quantidade de metabólitos, independentemente de sua classe química<sup>14</sup>. Portanto, a depender do tipo de trabalho, suas etapas são variadas. Quando se busca uma metabolômica alvo, a sequência de ações é: seleção de metabólitos, coleta e elaboração da amostra, análise instrumental, processamento dos dados, análise estatística e interpretação biológica. Se for a metabolômica global: Coleta e elaboração da amostra, análise instrumental, processamento dos dados, análise estatística, identificação dos metabólitos e por fim, a interpretação biológica<sup>5</sup>. Após obter as amostras metabolômicas, elas podem ser analisadas por diversas maneiras, destacando-se a técnica de espectrometria de massas (EM)<sup>15</sup> ressonância magnética nuclear (RMN)<sup>16</sup> e pela cromatografia gasosa e líquida, eletroforese capilar, as quais são capazes de evitar parte dos problemas de supressão de ionização que são identificados durante a análise por EM<sup>14</sup>. Destes, a EM consiste na ferramenta mais utilizada para este fim, por ser veloz e apresentar elevada sensibilidade e seletividade<sup>14</sup>. A RMN também é muito utilizada por ser rápida<sup>14</sup>, bastante seletiva e não destruir a amostra, apesar de possuir baixa sensibilidade<sup>17</sup>.

A análise dos fluidos é realizada desde a Grécia Antiga<sup>10</sup>, mas somente recentemente tem ganhado destaque e sendo amplamente aplicada em diversas áreas como no esporte, ambiente, toxicologia forense, patologia, alimentos e nutrição, na clínica e em muitas outras<sup>5</sup>. Sobre a clínica, por meio da análise metabolômica, foi possível desmistificar em nível molecular muitas

condições clínicas. Este tipo de estudo apresentou notoriedade quando inserido na oncologia<sup>18,19,20</sup>, na busca de biomarcadores de diabetes mellitus tipo 2<sup>21</sup>, em doenças neurológicas como o Alzheimer<sup>22</sup> e esclerose múltipla<sup>23</sup>, somado ao subsídio de análise de doenças cardiovasculares<sup>24</sup>. Portanto, é explícito a grande aplicabilidade clínica para diagnóstico<sup>25</sup>, identificação de biomarcadores<sup>26</sup> e tratamentos<sup>27</sup> utilizando a metabolômica.

Pensando sobre a insônia, tem-se que este é um dos sintomas mais relatados por pacientes nos consultórios médicos, o qual é responsável por mais de cinco milhões de consultas por ano nos Estados Unidos (EUA)<sup>28</sup>. Desses, grande parte das queixas são provenientes de idosos e mulheres, apesar de que o número de relatos dessa condição vem crescendo entre os indivíduos desempregados, divorciados, separados e com menor poder socioeconômico<sup>29</sup>. Além disso, não é incomum essa patologia estar associada com outros distúrbios médicos, psiquiátricos<sup>30</sup>, neurológicos<sup>31</sup> e do sono<sup>31,32</sup>, com destaque para a hipertensão<sup>33</sup>, diabetes<sup>33</sup>, dor crônica<sup>34</sup>, câncer, insuficiência cardíaca<sup>35</sup>, doença pulmonar<sup>33,36</sup> e apneia do sono<sup>31,32</sup>. A incidência da insônia é ainda maior em pacientes de idade avançada, mulheres, indivíduos com histórico familiar e naqueles que já tiveram ocorrências anteriores<sup>37,38</sup>.

A depender da duração da insônia, ela pode ser dividida em crônica e de curto prazo<sup>4</sup>. A segunda, ocorre por tempo inferior a três meses, desencadeada por fatores estressantes que são identificáveis<sup>4</sup>. Quando crônica, o diagnóstico é realizado quando existe a insatisfação com a duração ou qualidade do sono, somado a presença de pelo menos um dos seguintes sintomas sobre o sono: dificuldade para iniciar, para manter ou despertares precoces<sup>3</sup>. Ademais, o transtorno da insônia necessita comprometer esferas da vida do indivíduo, como ocupacional ou comportamental, a queixa de dificuldade para dormir existir a mais de três meses e acontecer no mínimo três vezes na semana, mesmo que em situações adequadas<sup>3</sup>. Por fim, é necessário que ela não possa ser atribuída ao uso de substâncias, nem transtornos mentais e que o transtorno da insônia seja a melhor explicação para o quadro do paciente<sup>3</sup>.

Além disso, em situações em que o paciente não é capaz de informar com clareza sobre a história de seu sono, é recomendado utilizar o diário do sono<sup>39</sup>, a qual permite o registro de dados sobre tempo, problemas e qualidade do sono (anexo C). Fora isso, o diagnóstico pode ser realizado por meio do *Insomnia Severity Index (ISI)* (anexo D), desenvolvido em 1993 por Charles M. Morin, em que o indivíduo responde perguntas específicas sobre seu sono e recebe

uma pontuação que varia de 0-28. Entre 0-7, não apresenta significância de insônia, 8-14, insônia subliminar, 15-21, clínica moderada de insônia e entre 22-28 clínica de insônia grave.

Recentes estudos apontam para a existência de uma associação entre medidas cardíacas, metabólicas e hormonais alteradas em pacientes com insônia crônica<sup>40</sup>. Ademais, certos trabalhos já foram capazes de apontar uma redução nos valores de GABA em pacientes com insônia quando comparado ao grupo controle<sup>41</sup>, e que nesses mesmos indivíduos existe uma elevada atuação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)<sup>42</sup>. Apesar disso, ainda não foi possível estabelecer quais metabólitos especificamente que estão alterados em pacientes insones, sendo o intuito da presente revisão sistemática com metanálise. Desse modo, ao estabelecer corretamente o diagnóstico de insônia, pode-se dar o melhor tratamento para aquele paciente além de prevenir consequências da insônia, que é fator de risco para doenças metabólicas<sup>43</sup>, cardiovasculares<sup>44</sup> e transtornos cognitivos<sup>45</sup>.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

O estudo trata-se de uma revisão sistemática com metanálise.

### 4.2 Estratégia de busca

A busca foi realizada entre os dias 9 e 23 de dezembro de 2020, orientada pelo método PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcome), nos bancos de dados da MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da Cochrane Library, sendo feita por meio das contrações de descritores e combinação dos descritores do Medical Subject Headings (MeSH). Foram incluídos estudos do idioma inglês e as palavras-chave foram: metabolomic; insomnia; adults. Os termos utilizados para a identificação dos artigos que foram analisados eram referentes a população desejada e ao objeto de estudo, assim: ("metabolomics"[MeSH Terms] OR "metabolomics"[All Fields] OR "metabolomic"[All Fields]) AND ("sleep initiation and maintenance disorders"[MeSH Terms] OR ("sleep"[All Fields] AND "initiation"[All Fields] AND "maintenance"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "sleep initiation and maintenance disorders"[All Fields] OR "insomnia"[All Fields]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields]). Além disso, foi realizada a busca manual das referências dos artigos selecionados como forma de enriquecer o trabalho. Fora isso, Experts no tema foram consultados assim como autores de artigos sobre a temática ainda não publicados. Por fim, o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>46</sup> foi utilizado para nortear a presente revisão sistemática.

### 4.3 Critérios de elegibilidade

**Os critérios de inclusão foram:** Artigos publicados até 9 de dezembro de 2020, de corte transversal, indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico de insônia, realizado pelo questionário Insomnia Severity Index (ISI) (Anexo D), pelo diário do sono ou pelos critérios da American Academy of Sleep Medicine<sup>4</sup>, que dizem que a insônia caracteriza-se por durar mais de três meses, o paciente se queixar de dificuldade para iniciar e manter o sono, apesar de contexto adequado para o sono e a ocorrência de sintomas diurnos. Além disso,

artigos que tenham realizado o estudo da metabolômica pela espectroscopia de massa, ressonância magnética ou por cromatografia líquida ou gasosa, em que a amostra foi obtida por fluidos biológicos, células ou tecidos.

**Os critérios de exclusão foram:** Presença de comorbidades na população estudada, mulheres que estavam grávidas ou amamentando nos últimos 6 meses, resumos, anais de congresso, reuniões e simpósios e estudos de crossover.

#### 4.4 Identificação e seleção dos estudos

Foram feitas duas duplas para que realizaram a busca de artigos por leitura do título e do resumo, de forma independente, para que assim, somente os artigos que respeitaram as regras de inclusão fossem selecionados. Em seguida, os artigos identificados foram lidos, separadamente, por 4 autores, para que se garanta que os critérios definidos fossem seguidos. Em casos de discordâncias, elas foram sanadas por discussão, estando presente um 5º autor.

#### 4.5 Extração de dados

Para a extração de dados, 3 autores ficaram responsáveis por coletar os dados por meio de um formulário pré-definido. Um outro autor, isoladamente, analisou os dados obtidos. Os **estudos** extraídos tinham: autores, data de publicação, título e origem geográfica. Sobre os **participantes**: número de participantes, idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e presença de grupo controle. Sobre a **metabolômica**: Tipo de amostra utilizada, técnica empregada, metabólitos analisados e comparação com valores normais. Sobre a **insônia**: método utilizado para realizar o diagnóstico e informações específicas do meio que o estudo escolheu para identificar a insônia. Assim, se ISI, pontuação obtida entre os participantes, sendo entre 0-7, não apresenta significância de insônia, 8-14, insônia subliminar, 15-21, clínica moderada de insônia e entre 22-28 clínica de insônia grave, ou se os critérios *American academy of sleep medicine*, duração da insônia, queixa de dificuldade para iniciar ou manter o sono, em situações ideais e se possui sintomas associados.

#### 4.6 Avaliação da qualidade dos estudos

Para isso, foi utilizada a ferramenta *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)<sup>47</sup>.

#### 4.7 Protocolo

Número de protocolo no PROSPERO da presente revisão sistemática - CRD42021221679.

Disponível em:

[https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021221679](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021221679) .

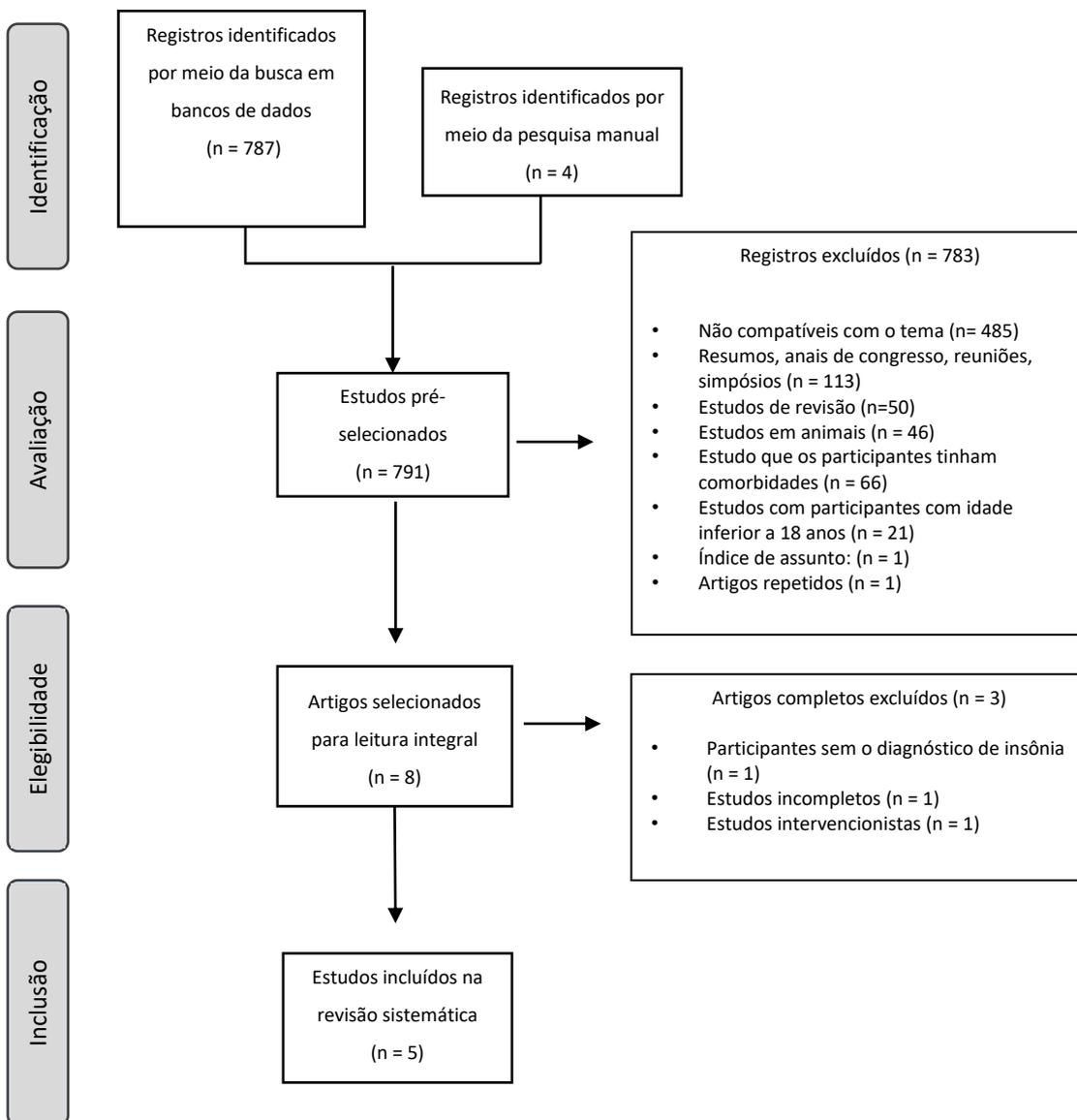
#### 4.8 Metanálise

A metanálise foi realizada utilizando um método de efeitos aleatórios (DerSimonian). O software R (R-Project, versão 3.1.2, 2014) foi usado para as comparações binárias. A heterogeneidade foi testada usando o teste  $\chi^2$  para um nível de significância de  $p < 0,05$ . As estimativas de efeito foram apresentadas em tabelas e em gráficos de *Forest Plot*.

## 5 RESULTADOS

Foram identificados 791 registros pela estratégia de busca, 787 por banco de dados (785 do Pubmed, 1 da BVS e 1 da Cochrane) e 4 por busca manual. Desse total, 8 artigos foram selecionados para leitura integral. Destes, 1 foi excluído por não ter deixado claro o diagnóstico de insônia nos participantes, 1 por ser apenas o projeto e 1 por ser um estudo intervencionista. Assim, 5 estudos alcançaram os critérios de inclusão na presente revisão sistemática (figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos:



Na figura 2, é evidenciado a avaliação da qualidade dos trabalhos incluídos por meio do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Nele, Gehrman et al.<sup>12</sup> e Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> tiveram dois itens que não ficaram claros ou foram atendidos, enquanto que Harper et al.<sup>49</sup>, Winkelman et al.<sup>41</sup> e Morgan et al.<sup>50</sup> tiveram 3 tópicos nessa condição.

**Figura 2.** Avaliação da qualidade dos estudos incluídos com base no Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE):

Tópico	Item	Gehrman <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Spiegelhalder <i>et al.</i> <sup>48</sup>	Harper <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Winkelman <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Morgan <i>et al.</i> <sup>50</sup>
<b>Título e Resumo</b>	1	●	●	●	●	●
<b>Introdução</b>						
Contexto/Justificativa	2	●	●	●	●	●
Objetivos	3	●	●	●	●	●
<b>Métodos</b>						
Desenho do Estudo	4	●	●	●	●	●
Contexto (setting)	5	●	●	●	●	●
Participantes	6	●	●	●	●	●
Variáveis	7	●	●	●	●	●
Fontes de dados/Mensuração	8	●	●	●	●	●
Viés	9	●	●	●	●	●
Tamanho do Estudo	10	●	●	●	●	●
Variáveis Quantitativas	11	●	●	●	●	●
Métodos Estatísticos	12	●	●	●	●	●
<b>Resultados</b>						
Participantes	13	●	●	●	●	●
Dados descritivos	14	●	●	●	●	●
Desfecho	15	●	●	●	●	●
Resultados principais	16	●	●	●	●	●
Outras Análises	17	●	●	●	●	●
<b>Discussão</b>						
Resultados principais	18	●	●	●	●	●
Limitações	19	●	●	●	●	●
Interpretação	20	●	●	●	●	●
Generalização	21	●	●	●	●	●
<b>Outras Informações</b>						
Financiamento	22	●	●	●	●	●

- Item integralmente atendido pelo Artigo
- Item parcialmente atendido pelo Artigo
- Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

As características gerais dos estudos incluídos nessa revisão sistemática estão evidenciadas na tabela 1. As amostras variaram de 30 a 40 indivíduos (n total = 167), em que todos apresentavam grupo controle. Todos os trabalhos tinham indivíduos do sexo masculino (n total = 74) e feminino (n total = 93), além disso, foram desenvolvidos em nos Estados Unidos da América, com exceção de Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> que foi originado da Alemanha. Eles foram publicados entre os anos de 2008 e 2018. Em relação a média das idades, entre os portadores de insônia, Gehrman et al.<sup>12</sup> mostraram serem detentores da menor ( $37 \pm 7,88$ ), enquanto Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> possuíam a maior ( $42,7 \pm 13,4$ ). Entre os bons dormidores, Gehrman et al.<sup>12</sup> continuam com a menor média ( $35,93 \pm 7,54$ ) e Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> com a maior ( $44,1 \pm 10,6$ ). Sobre o índice de massa corpórea (IMC), Gehrman et al.<sup>12</sup> não trouxeram uma média, mas disseram que todos os participantes tinham valores inferiores a 29. Portanto, Harper et al.<sup>49</sup> e Winkelman et al.<sup>41</sup> tiveram os menores valores de IMC em insones, ambos empatados com  $24,2 \pm 2,9$  e Morgan et al.<sup>50</sup> tiveram o maior ( $27 \pm 6$ ). Em relação aos grupos controles, Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> possuíam o menor IMC ( $23,4 \pm 3,3$ ) e Harper et al.<sup>49</sup> e Winkelman et al.<sup>41</sup> empatados também com o maior valor ( $25,5 \pm 4,2$ ).

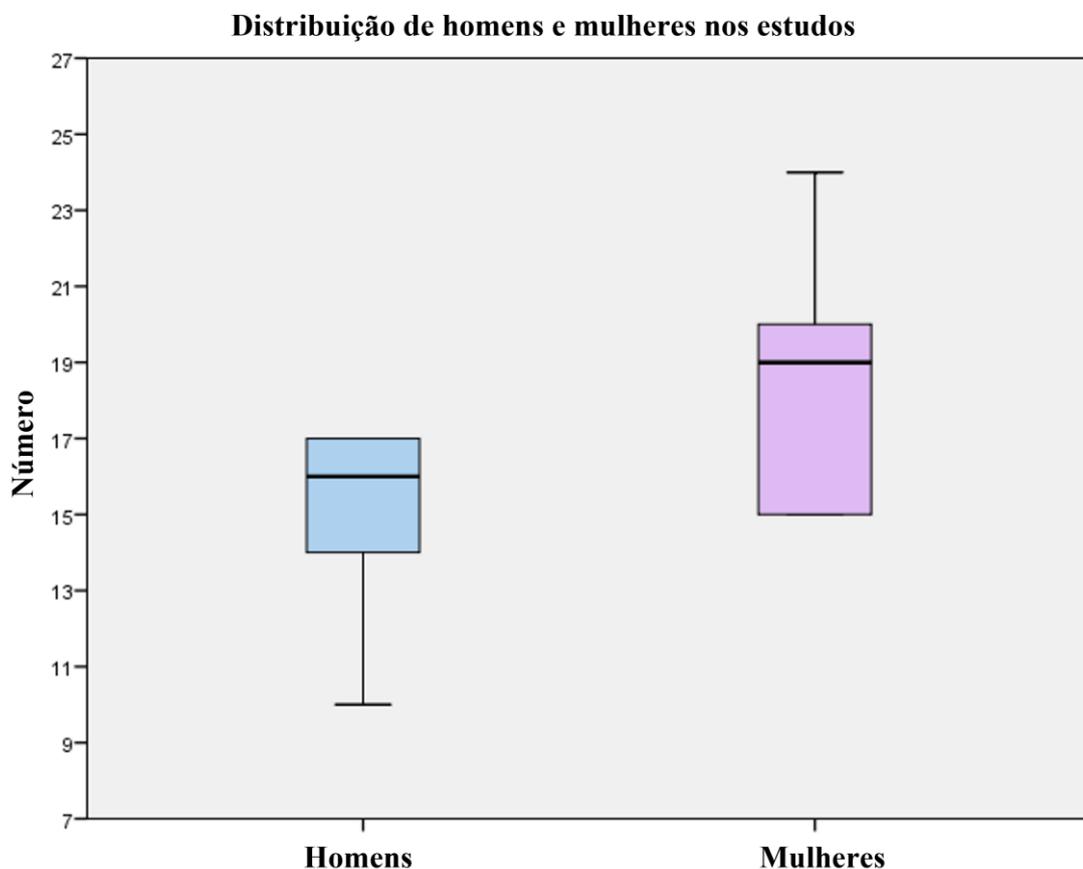
**Tabela 1.** Características gerais dos estudos incluídos na presente revisão sistemática:

Autor	Ano	País	Tamanho amostral	Média de idade (anos)	IMC
Gehrman et al. <sup>12</sup>	2018	EUA	30 (10H e 20M)	$37 \pm 7,88$ (IP); $35,93 \pm 7,54$ (controle)	$\leq 29$ (ambos os grupos)
Spiegelhalder et al. <sup>48</sup>	2016	Alemanha	40 (16H e 24M)	$42,7 \pm 13,4$ (IP); $44,1 \pm 10,6$ (controle)	$24,5 \pm 3,8$ (IP); $23,4 \pm 3,3$ (controle)
Harper et al. <sup>49</sup>	2013	EUA	32 (17H e 15M)	$37,2 \pm 8,4$ (IP); $37,6 \pm 4,7$ (controle)	$24,2 \pm 2,9$ (IP); $25,5 \pm 4,2$ (controle)
Winkelman et al. <sup>41</sup>	2008	EUA	32 (17H e 15M)	$37,3 \pm 8,1$ (IP); $37,6 \pm 4,5$ (controle)	$24,2 \pm 2,9$ (IP); $25,5 \pm 4,2$ (controle)
Morgan et al. <sup>50</sup>	2012	EUA	33 (14H e 19M)	$39 \pm 9$ (IP); $36 \pm 9$ (controle)	$27 \pm 6$ (IP); $24 \pm 3$ (controle)

Legenda: EUA: Estados Unidos da América; IP: Insônia primária; H: Homens; M: Mulheres; IMC: Índice de massa corpórea.

A Figura 3 mostra a distribuição dos homens e mulheres nos estudos, apresentando uma mediana de 19 indivíduos do gênero feminino e 16 do gênero masculino. O número máximo de mulheres foi de 24 e o mínimo de 15. Enquanto isso, para os homens, o máximo foi de 17 e o mínimo de 10. Como pode ser deduzido a partir do gráfico a maior parte dos envolvidos nos estudos eram do sexo feminino. Em percentagem, somando-se o total de sujeitos de todos os estudos analisados, tem-se 55,69% representado pelo gênero feminino e 44,31% representado pelo gênero masculino, de um total de 167 indivíduos envolvidos nos estudos.

**Figura 3.** Distribuição de homens e mulheres nos estudos:

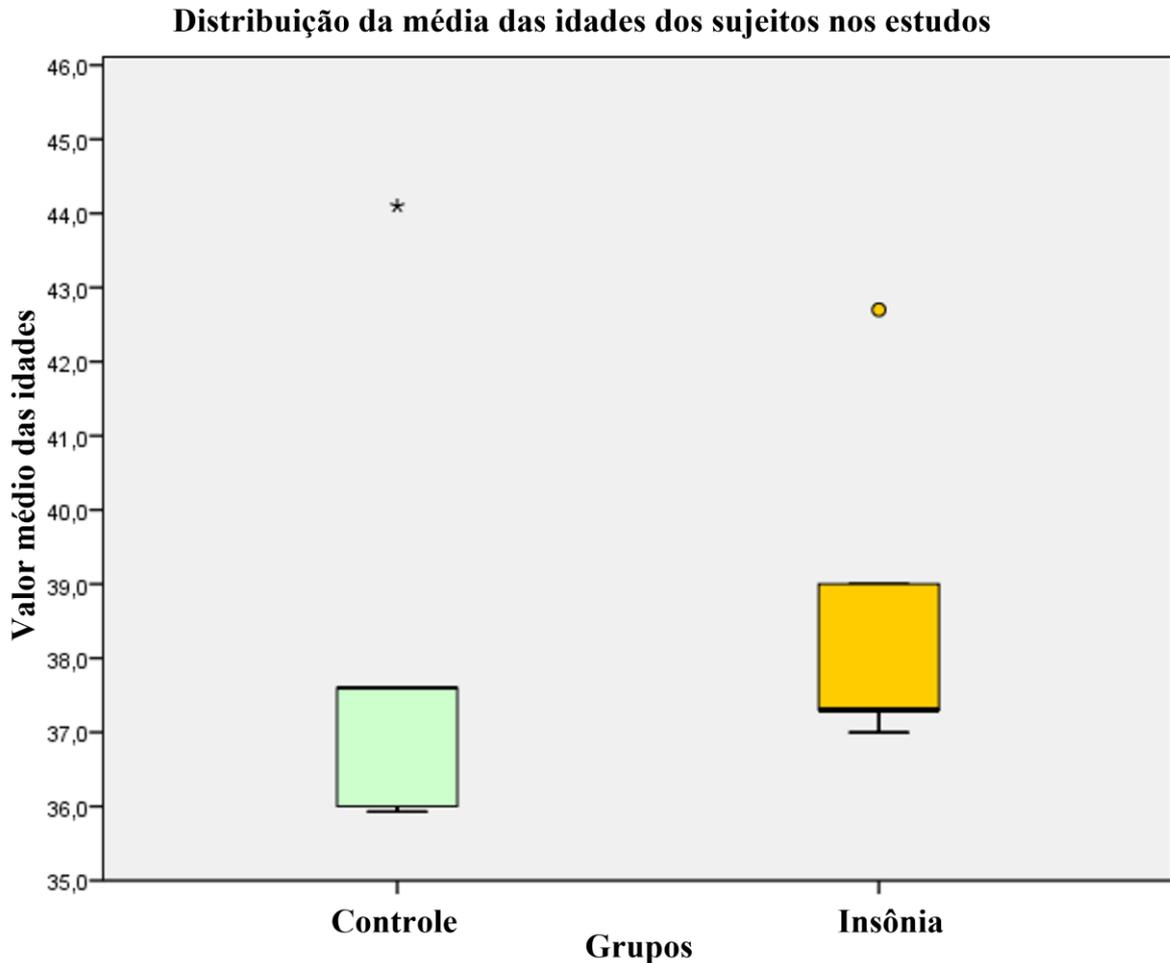


Fonte: Autoria do próprio autor.

Na Figura 4 é possível observar a distribuição média de idade dos sujeitos, e embora o grupo controle pareça ser composto com sujeitos mais jovens do que o grupo com insônia, a mediana de ambos é bastante semelhante. Para o primeiro, a mediana das idades é de  $37,6 \pm 4,5$  anos e para o segundo é de  $37,3 \pm 8,1$  anos. Existem valores *outliers* em ambos os grupos em relação aos valores máximos. No primeiro quartil, a distribuição foi  $36,0 \pm 9$  para o grupo controle e  $37,3 \pm 8,4$  para a grupo com insônia. Já no terceiro quartil, foi de  $37,6 \pm 4,7$  para o grupo

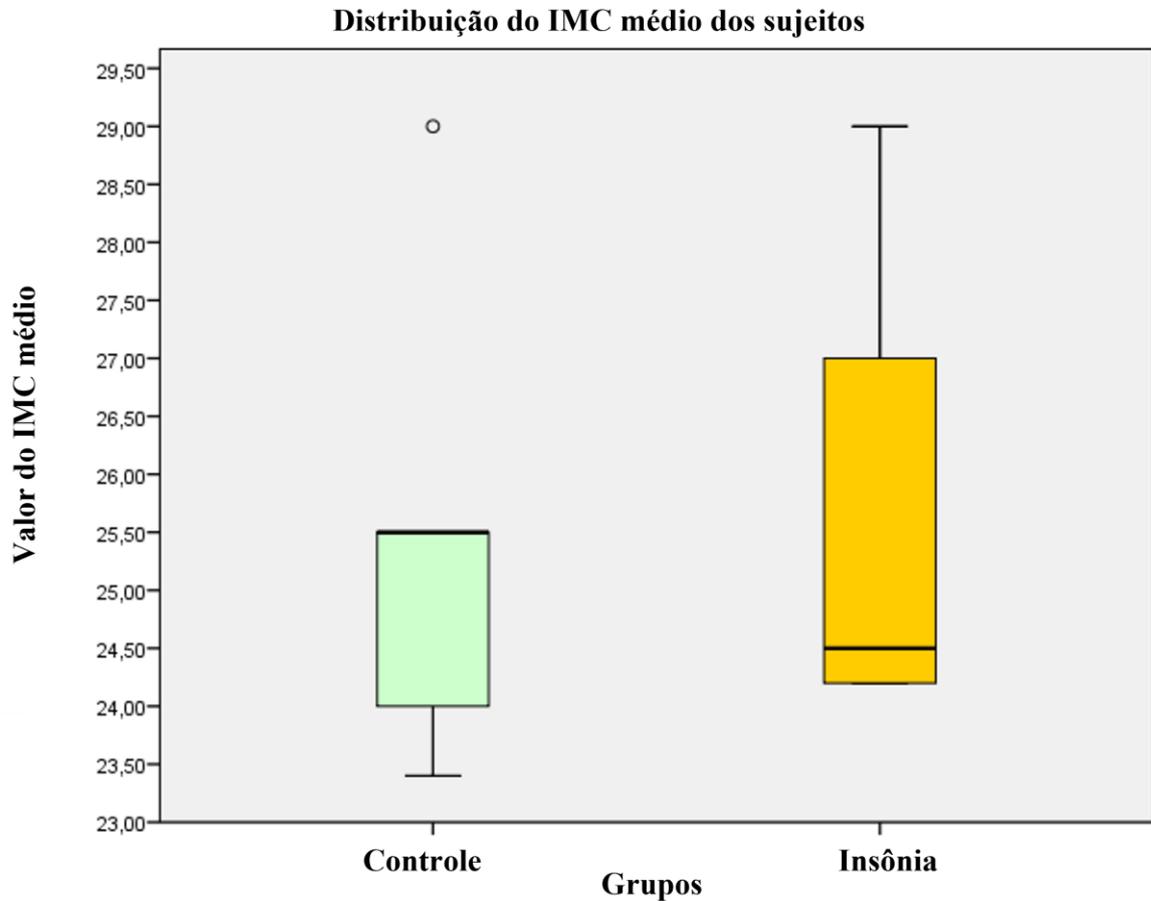
controle e  $39,0 \pm 9,0$  para o grupo insônia, o que torna os grupos similares ou pelo menos não muito diferentes.

**Figura 4.** Distribuição da média das idades dos sujeitos envolvidos nos estudos:



Fonte: Autoria do próprio autor.

Na Figura 5 é possível identificar a distribuição do IMC médio dos sujeitos. A mediana do grupo controle foi de  $25,5 \pm 4,2$ . Enquanto isso, no grupo com insônia foi de  $24,5 \pm 3,8$ , o qual possui uma distribuição do IMC mais alta quando comparada com o grupo controle, havendo um *outlier* no valor máximo do IMC no grupo de controle. Para o primeiro quartil da distribuição, o grupo controle pontuou  $24,0 \pm 3,0$  enquanto o grupo insônia teve o valor de  $24,2 \pm 2,9$ . Para o terceiro quartil,  $25,5 \pm 4,2$  para o controle e  $27,0 \pm 6,0$  para o grupo com insônia.

**Figura 5.** Distribuição do IMC médio dos sujeitos:

Legenda: IMC: Índice de Massa Corpórea.  
Fonte: Autoria do próprio autor.

Em relação aos metabólitos analisados em cada estudo, tem-se a tabela 2. Gehrman et al.<sup>12</sup> observaram que os metabólitos Isoleucina, Lisina, Acetato, Valine, Piruvato, 3-Hidroxiisovalerato, Citrato, Dimetilamina, Dimetilglicina, Ornitina, Serine, Creatinina, Tirosina, Proline, Piroglutamato, Glutamina, Citrato, Creatina, Glicose, Frutose encontram-se elevados em portadores de insônia. Além disso, eles notaram que os metabólitos 2-Hidroxiisovalerato, 2-Oxoisocaproato, 2-Oxovalerato, 3-Metil-2-Oxovalerato, Propilenoglicol, Metabólitos N-Acetil, Proline, Fenilalanina, P-Metilistidina, Lactato, Glutamato, Glicina, Triptofano, Isoleucina estão reduzidos em portadores de insônia. Ademais, Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> analisaram  $\gamma$ -ácido aminobutírico (GABA), glutamato / glutamina (Glx) e a Creatina. Como resultado, eles não identificaram dados que fundamentasse o GABA alterado em pacientes insones. Entretanto, eles perceberam que os níveis de GABA no córtex cingulado anterior (ACC) podem estar relacionados a duração habitual do sono em que seus valores reduzidos podem ser um marcador de distúrbios do sono. Ademais, Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> também identificaram que os

níveis de glutamato / glutamina (Glx) estão elevados em indivíduos portadores de insônia. Harper et al.<sup>49</sup> não relataram significância estatística entre os pacientes controle e aqueles portadores de insônia primária. Entretanto, quando eles avaliaram metabólitos energéticos, a fosfocolina (PCho), fosfoetanolamina (PEtn), glicerofosfocolina (GP-Cho) e o glicerofosfoetanolamina (GPEtn) isolados da substância cinzenta e branca notaram diferenças significativas nessas regiões. Harper et al.<sup>49</sup> observaram que a fosfocreatina (PCr) estava reduzida na substância cinzenta e uma diminuição da fosfocolina na substância branca. Ademais, Winkelman et al.<sup>41</sup> perceberam que os níveis de GABA no cérebro estavam 30% reduzidos nos pacientes com insônia em relação ao grupo controle. Enquanto isso, Morgan et al.<sup>50</sup> relataram que esse metabólito em região occipital era de 12% mais elevado do que em indivíduos sem insônia ( $P < 0,05$ ). Sobre as técnicas metabolômicas, Gehrman et al.<sup>12</sup> fizeram uso da Ressonância Magnética Nuclear e analisou o sangue dos participantes, Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> usaram a Espectroscopia de ressonância magnética em um scanner de ressonância magnética de 3 Tesla e avaliaram metabólitos do cérebro, Harper et al.<sup>49</sup> utilizaram a Espectroscopia de ressonância magnética de fósforo e também analisaram o cérebro. Já Winkelman et al.<sup>41</sup>, obtiveram seus dados pela espectroscopia de ressonância magnética de prótons por meio de um scanner de imagem por ressonância magnética / espectroscopia Varian Tesla 4. Eles analisaram os valores de GABA por meio de amostras das amostras nos gânglios da base, tálamo e substância branca e córtex temporal, parietal e occipital. Por fim, Morgan et al.<sup>50</sup> utilizaram a Espectroscopia de ressonância magnética de prótons e avaliaram o cérebro.

**Tabela 2.** Análise dos metabólitos dos estudos incluídos na presente revisão sistemática:

Autor	Técnica metabolômica	Material analisado	Metabólitos analisados		
			Aumentados na insônia	Reduzidos na insônia	Igual ao grupo controle
Gehrman <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Ressonância Magnética Nuclear	Fluido (sangue)	Isoleucina, Lisina, Acetato, Valine, Piruvato, 3-Hidroxiobutirato, Citrato, Dimetilamina, Dimetilglicina, Ornitina, Serine, Creatinina, Tirosina, Proline, Piroglutamato, Glutamina, Citrato, Creatina, Glicose, Frutose.	2-Hidroxiisovalerato, 2-Oxoisocaproato, 2-Oxovalerato, 3-Metil-2-Oxovalerato, Propilenoglicol, Metabólitos N-Acetil, Proline, Fenilalanina, P-Metilistidina, Lactato, Glutamato, Glicina, Triptofano, Isoleucina.	-
Spiegelhalder <i>et al.</i> <sup>48</sup>	Espectroscopia de ressonância magnética	Tecido cerebral	Glutamato / Glutamina (Glx), Creatina.	-	GABA
Harper <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Espectroscopia de ressonância magnética de fósforo	Tecido cerebral	-	Fosfocreatina, Fosfocolina, Glicero-fosfocolina	b-nucleosídeo trifosfato, Fosfoetanolamina, Glicero-fosfoetanolamina.
Winkelman <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Espectroscopia de ressonância magnética de prótons	Tecido cerebral	-	GABA	Colina, NAA, NAAG, Mioinositol, Taurina, Glutamato, Glutamina, Creatina, Glicina, Fósforo
Morgan <i>et al.</i> <sup>50</sup>	Espectroscopia de ressonância magnética de prótons	Tecido cerebral	GABA	-	aspartato, glutamato, glutamina, NAA, NAAG, creatina, fosfocreatina, mioinositol, colina, fosforilcolina, glicerosfosforilcolina e ciloinositol

Legenda: GABA:  $\gamma$ - ácido aminobutírico; NAA: N-acetil-asparte; NAAG: N-acetil-aspartil-glutamato.

Como pode ser observado na tabela 2, foram poucos os metabólitos que se mostraram presentes em mais de um trabalho. De todos, apenas a Glicina, Glutamato, Glutamina, Creatina,  $\gamma$ - ácido aminobutírico (GABA), N-acetil-asparte (NAA), N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG), Fosfocreatina, Mioinositol, Colina conseguiram. Isso é evidenciado pela tabela 3. Nela, pode-se identificar que os metabólitos Glutamato, Glutamina, Creatina estiveram presentes em todos os estudos com exceção de Harper *et al.*<sup>49</sup>.

**Tabela 3.** Metabólitos que se intersectam em cada um dos estudos incluídos:

Diagnóstico	Gehrman <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Spiegelhalter <i>et al.</i> <sup>48</sup>	Harper <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Winkelman <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Morgan <i>et al.</i> <sup>50</sup>
Glicina	S	N	N	S	N
Glutamato	S	S	N	S	S
Glutamina	S	S	N	S	S
Creatina	S	S	N	S	S
GABA	N	S	N	S	S
NAA	N	N	N	S	S
NAAG	N	N	N	S	S
Fosfocreatina	N	N	S	N	S
Mioinositol	N	N	N	S	S
Colina	N	N	N	S	S

Legenda: GABA:  $\gamma$ - ácido aminobutírico; NAA: N-acetil-asparte; NAAG: N-acetil-aspartil-glutamato; S: Sim; N: Não.

Sobre os participantes dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, os artigos divergiram sobre quais critérios levaram em conta para o diagnóstico de insônia primária, como pode ser observado na tabela 4. Gehrman et al. <sup>12</sup> observaram que ao aplicar o ISI nos indivíduos, aqueles com insônia pontuaram  $15,14 \pm 4,72$  e no grupo de sono bom foi de  $1,73 \pm 2,74$ . Além disso eles notaram que a única diferença estatisticamente significativa do sono pela PSG foi durante o sono REM (insones 21,5% vs. bons dormidores 19,7%). Spiegelhalter et al. <sup>48</sup> identificaram ISI em pacientes com insônia de  $12,8 \pm 3,1$  e de  $1,6 \pm 1,9$  no controle. Além disso, eles encontraram PSQI de  $10,0 \pm 3,5$  nos insones e  $2,6 \pm 1,8$  no controle. Harper et al. <sup>49</sup> notaram PSQI no grupo insônia de  $12,0 \pm 2,6$  e de  $2,0 \pm 1,2$  no grupo controle. Winkelman et al. <sup>41</sup> relataram os mesmo dados de Harper et al. <sup>49</sup> no PSQI, além de um ISI de  $5,7 \pm 4,8$  no grupo insônia. Por fim, Morgan et al. <sup>50</sup> notaram que seu grupo insônia tinha ISI de  $18 \pm 3$  e PSQI de  $12,2 \pm 0,7$ , enquanto seu grupo controle tinha ISI de  $0,7 \pm 0,9$  e PSQI de  $2,4 \pm 0,4$ .

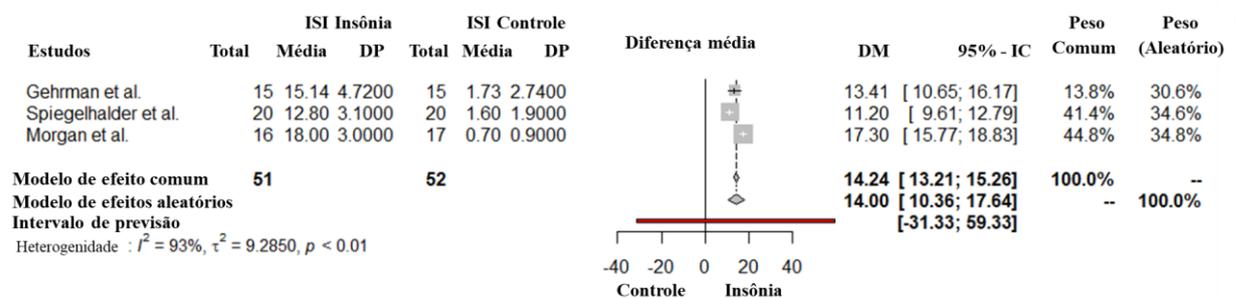
**Tabela 4.** Características dos estudos em relação ao diagnóstico da insônia primária:

Diagnóstico	Gehrman <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Spiegelhalter <i>et al.</i> <sup>48</sup>	Harper <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Winkelman <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Morgan <i>et al.</i> <sup>50</sup>
ISI	S	S	N	S	S
Diário do sono	N	N	S	S	S
<i>American academy of sleep medicine</i>	S	S	S	S	S
Polissonografia	S	S	S	S	S
Actigrafia	N	N	S	S	N
PSQI	N	S	S	S	S

Legenda: ISI: Insomnia Severity Index; S: Sim; N: Não, PSQI: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.

O *Forest Plot* da figura 6, mostra a comparação dos resultados médios do teste ISI nos estudos para os grupos controle e insônia. O grupo insônia mostra valores mais elevados, sendo, em alguns estudos, mais de dez vezes superior. O efeito comum dos valores foi de 14,24. Esse número leva em conta o peso de cada estudo através valor do número de sujeitos e do desvio padrão para cada estudo. O valor mais elevado para ISI foi mostrado em Morgan et al.<sup>50</sup>, que corresponde a  $18,0 \pm 3,0$  e embora o número de sujeitos tendo sido de 16 indivíduos (o mais elevado foi 20) foi mais representativo pois seu o desvio padrão ser inferior aos dos outros. 3 dos 5 estudos analisados mostram resultados do questionário ISI para os ambos os grupos.

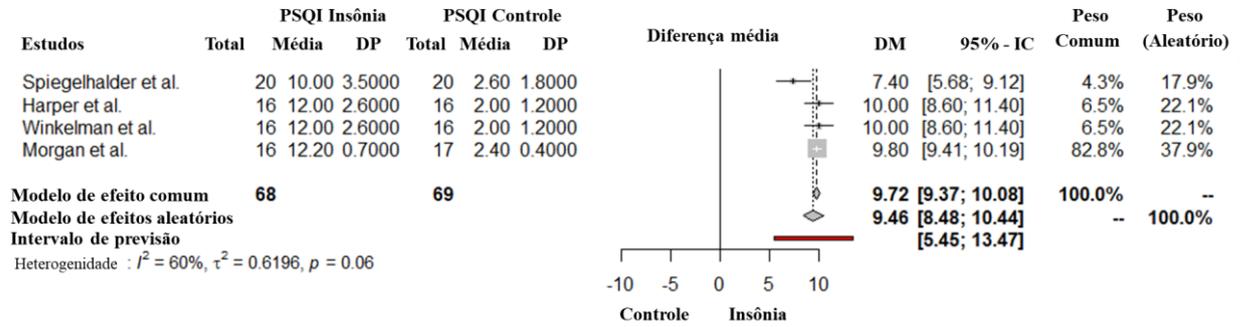
**Figura 6.** *Forest Plot* comparando os resultados médios do teste ISI nos estudos:



Fonte: Autoria do próprio autor.

Para os valores do PSQI a Figura 7 mostra a comparação dos resultados médios apresentados nos estudos. O grupo com insônia apresentou valores mais altos para este teste em comparação com o grupo controle, valores estes superiores mais de 5 vezes em quase todos os estudos. O valor do efeito comum do teste PSQI para estes estudos foi de 9,72, o qual leva em consideração o peso de cada estudo com base no número de sujeitos e do desvio padrão para cada estudo. O valor mais alto para o questionário PSQI foi mostrado em Morgan et al.<sup>50</sup>, de  $12,2 \pm 0,7$  e embora o número de sujeitos tendo sido de 16 (o mais alto foi de 20), possui um peso maior devido ao seu desvio padrão, que o menor quando comparado aos outros estudos. 4 dos 5 estudos mostraram resultados PSQI para os dois grupos.

**Figura 7.** Forest Plot comparando os resultados médios do teste PSQI nos estudos:



Fonte: A autoria do próprio autor.

## 6 DISCUSSÃO

A realização do diagnóstico de insônia atualmente é feita de maneira subjetiva<sup>51</sup>, pois ocorre através da dependência da veracidade das informações ofertadas pelos pacientes e cuidadores<sup>3</sup>. Nesse sentido, a metabolômica surge como uma técnica com potencial capacidade diagnóstica objetiva. Na presente revisão sistemática, Gehrman et al.<sup>12</sup> concluíram que os metabólitos acetato, alanina e succinato estavam associados a maior gravidade de distúrbio do sono, também constataram que os produtos catabólicos de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) estavam reduzidos durante a noite em insones quando comparado com indivíduos sem insônia, especificamente os oxo-ácidos. Gehrman et al.<sup>12</sup> ainda relataram uma elevação em cerca de 10% da glicose noturna em insones. Isso indica que existe uma diminuição da utilização desse produto durante a noite. Adicionalmente, Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> constataram que os valores de GABA podem se relacionar com a duração do sono, e que os níveis de glutamato/glutamina podem traduzir os valores de excitação ao longo do dia em insones. Esses autores observaram que o GABA no córtex cingulado anterior (ACC) estava relacionado positivamente ao tempo total de sono, em que quando esse metabólito encontra-se reduzido, pode indicar um distúrbio do sono. Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> evidenciaram ainda que os metabólitos glutamato/glutamina (Glx) são indicadores de valores elevados de excitação durante a noite em insones. Esses dados estão em acordo com os resultados de Meyerhoff et al.<sup>52</sup> ao estudarem uma amostra composta por indivíduos com transtorno de estresse pós-traumático, que observaram que os valores do ISI estavam associados a relação glutamato/glutamina noturnos<sup>52</sup>. Winkelman et al.<sup>41</sup> também foram autores que estudaram o GABA. Estes, identificaram uma redução de 30% desse metabólito em insones. Por outro lado, Morgan et al.<sup>50</sup> encontraram valores do GABA occipital 12% maior em indivíduos com insônia ( $P < 0,05$ ). Morgan et al.<sup>50</sup> concluíram que isso acontece por conta de uma resposta compensatória visando a alostase à hiperexcitação. Esse resultado contrasta com o obtido por Winkelman et al.<sup>41</sup> que evidenciou o GABA cerebral total diminuído na insônia. Contudo, ambos perceberam que o GABA é inversamente proporcional ao tempo acordado, depois de começar o sono em insones. Morgan et al.<sup>50</sup> também evidenciaram isso em pessoas sem insônia. Morgan et al.<sup>50</sup> e Winkelman et al.<sup>41</sup> tiveram algumas variações metodológicas que podem terem sido a causa dos resultados controversos entre eles. Enquanto o primeiro utilizou edição homonuclear com sequência de pulso de edição J, focado na região occipital, Winkelman et al.<sup>41</sup> usaram H-CSI associado a J-resolvido-MRS para avaliar o GABA em gânglios da base, tálamo, córtex temporal, parietal e occipital. Fora isso, em Winkelman et al.<sup>41</sup>, a metabolômica aconteceu em período não específico e variado

de 2 semanas da polissonografia. Enquanto isso, no de Morgan et al.<sup>50</sup>, ocorreu na noite do segundo dia de polissonografia. Ademais, Harper et al.<sup>49</sup> identificaram que portadores de IP tinham menores valores de fosfocreatina na substância cinzenta e de fosfocolina na substância branca, além de uma associação negativa entre a polissonografia e os níveis de beta-nucleosídeo trifosfato de substância cinzenta e fosfocolina de substância branca em insones.

Os estudos utilizaram critérios semelhantes para selecionar sua amostra populacional. Gehrman et al.<sup>12</sup> identificaram os indivíduos portadores de insônia por meio das características expostas no DSM-IV. Além disso, empregaram o ISI e a PSG, entretanto, ambos não mostraram diferenças entre os grupos quanto ao diagnóstico da insônia. Ademais, Spiegelhalder et al.<sup>48</sup> adotaram como critério de inclusão idade entre 18 e 65 anos e o diagnóstico de insônia. Os participantes foram submetidos a realização de exames como o eletrocardiograma (ECG), eletroencefalograma (EEG) e exame de sangue para excluir possíveis condições médicas. Fora isso, foi ainda realizada a polissonografia para excluir outros distúrbios do sono associados. Todos estavam livres de medicações psicoativas e estavam em abstenção de álcool, cafeína e cochilos durante o dia. Em Harper et al.<sup>49</sup>, adotou-se o diagnóstico de insônia pelo DSM-IV, diário do sono e pela actigrafia. Winkelman et al.<sup>41</sup> adotaram os mesmos de Harper et al.<sup>49</sup>, com o acréscimo da polissonografia. Os diários em Winkelman et al.<sup>41</sup> eram escritos pelos participantes, e informações adicionais eram coletadas por meio de ligações diárias na hora de dormir e de acordar nos portadores de IP. Por último, Morgan et al.<sup>50</sup> incluíram pacientes no grupo controle quando pontuavam valores inferiores a 4 no ISI. No grupo insônia, o critério era ter um ISI igual ou superior a 15 pontos, além dos critérios do DSM-IV, assim como início dos sintomas maiores ou iguais a 1 ano. Aqueles com histórico de dependência de substâncias, abusos deles recentes, ingestão de cafeína maior do que 3 xícaras diárias e uso de medicamentos neuroativos eram excluídos da pesquisa. Por último, Winkelman et al.<sup>41</sup> foram ainda capazes de evitar fatores de confusão relacionados a idade e sexo, pois foram proporcionais entre os grupos. Além disso, todos os insones nunca haviam feito uso de benzodiazepina (medicamento utilizado para tratamento de insônia), bem como foram selecionados sem ter nenhuma doença.

Sobre as limitações, Gehrman et al.<sup>12</sup> consideraram que os rígidos critérios de elegibilidade que eles adotaram produziu uma amostra livre de comorbidades e de uso de medicamentos. Assim, esses participantes podem não representar adequadamente a população de insones. Apesar disso, esse enfoque para a validade interna foi interessante pois excluiu possíveis fatores de confusão. Adicionalmente, em Spiegelhalder et al.<sup>48</sup>, a não significância estatística entre os

grupos pode ser explicada devido a sua limitação gerada da heterogeneidade da composição da amostra e dos métodos. Além disso, como o estudo foi elaborado para perceber tamanhos de efeito médio para a interação “grupo x tempo de medição”, seu poder foi bastante reduzido para avaliação entre indivíduos. Essa última é uma limitação muito comum na neurociência<sup>53</sup>. Ademais, como o desenho era transversal, não foi possível intuir sobre a causalidade. Além disso, a amostra desse estudo tinha um nível de gravidade de insônia considerado baixo, o que pode ter sido a causa da não significância dos resultados e o tempo entre as medições metabolômicas e os registros da polissonografia não foram os mesmos entre os participantes. Fora isso, os resultados podem ter sido afetados pela interrupção do uso de substâncias como o álcool e a cafeína para a realização da pesquisa. Por fim, muitos participantes foram excluídos da análise do GABA no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) por conta do limite inferior, o que reduziu o poder estatístico dessa avaliação.

Apesar desses resultados, ainda é cedo para tirar uma conclusão sobre quais metabólitos estão alterados na insônia em adultos. Isso acontece pois ainda existem poucos trabalhos que investigaram essa associação, e aqueles que existem, utilizaram além de técnicas diferentes, os metabólitos avaliados não foram os mesmos.

## **7 CONCLUSÃO**

A metabolômica tem grande capacidade diagnóstica para a insônia. É desafiador sintetizar dados precisos dessa grande área em relação a essa patologia, pois ainda existem poucos estudos que buscam essa associação. Os resultados obtidos nesta revisão sistemática com metanálise são animadores e promissores, os quais, a curto prazo vão permitir que mais estudos sejam realizados investigando metabólitos que já foram identificados em trabalhos anteriores, e a longo prazo será capaz de mudar a prática clínica da medicina do sono.

## REFERÊNCIAS

1. Junior, LCR; Bacelar, Andrea; Pinto MCR. Diagnóstico da insônia. In: Haddad FLM, Gregório LC, editors. Manual do Residente: Medicina do Sono. Barueri, SP; 2017. p. 147–61.
2. Souza JC, Reimão R. Epidemiology of the insomnia. *Psicol em Estud.* 2004;9(1):3–7.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. Washington; 2013. 991 p.
4. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–94.
5. Canuto GAB, Da Costa JL, Da Cruz PLR, De Souza ARL, Faccio AT, Klassen A, et al. Metabolomics: Definitions, state-of-the-art and representative applications. *Quim Nova.* 2018;41(1):75–91.
6. Fiehn O. Metabolomics - The link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol.* 2002;48(1–2):155–71.
7. Oliver SG, Winson MK, Kell DB, Baganz F. Systematic functional analysis of the yeast genome. *Trends Biotechnol.* 1998;16(9):373–8.
8. Fiehn O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks. *Comp Funct Genomics.* 2001;155–68.
9. Agroenergia E. “Encontro sobre Metabolômica.” 2012;
10. Jeremy K. Nicholson; John C. Lindon. *Metabonomics. Unraveling Expo A Pract View.* 2018;455(October):141–81.
11. Huang, Wenyu; Ramsey, Kathryn Moynihan; Marcheiva, Biliana; Bass J. circadian rhythms, Sleep, and metabolism. *Metab Basis Obes.* 2011;121(6):229–55.
12. Gehrman, P., Sengupta, A., Harders, E., Ubeydullah, E., Pack, A. I., & Weljie A. Altered diurnal states in insomnia reflect peripheral hyperarousal and metabolic desynchrony: a preliminary study. 2018;41.
13. Goh K Il, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabási AL. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(21):8685–90.
14. Kuehnbaum NL, Britz-Mckibbin P. New advances in separation science for metabolomics: Resolving chemical diversity in a post-genomic era. *Chem Rev.* 2013;113(4):2437–68.
15. de Raad M, Fischer CR, Northen TR. High-throughput platforms for metabolomics. *Curr Opin Chem Biol* [Internet]. 2016;30:7–13. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2015.10.012>
16. Beckonert O, Keun HC, Ebbels TMD, Bundy J, Holmes E, Lindon JC, et al. Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts. *Nat Protoc.* 2007;2(11):2692–703.
  17. Lindon JC, Nicholson JK. Analytical technologies for metabonomics and metabolomics, and multi-omic information recovery. *TrAC - Trends Anal Chem.* 2008;27(3):194–204.
  18. Spratlin JL, Serkova NJ, Eckhardt SG. Clinical applications of metabolomics in oncology: A review. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):431–40.
  19. Beger R. A Review of Applications of Metabolomics in Cancer. *Metabolites.* 2013;3(3):552–74.
  20. Olivares O, Däbritz JHM, King A, Gottlieb E, Halsey C. Research into cancer metabolomics: Towards a clinical metamorphosis. *Semin Cell Dev Biol [Internet].* 2015;43:52–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.09.008>
  21. Zhang A hua, Qiu S, Xu H ying, Sun H, Wang X jun. Metabolomics in diabetes. *Clin Chim Acta [Internet].* 2014;429:106–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.11.037>
  22. Trushina E, Mielke MM. Recent advances in the application of metabolomics to Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet].* 2014;1842(8):1232–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.06.014>
  23. Luque-Córdoba D, Luque de Castro MD. Metabolomics: A potential way to know the role of vitamin D on multiple sclerosis. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;136:22–31.
  24. Djekic D, Nicoll R, Novo M, Henein M. Metabolomics in atherosclerosis. *IJC Metab Endocr [Internet].* 2015;8:26–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcme.2014.11.004>
  25. Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in metabolomics-A review in human disease diagnosis. *Anal Chim Acta.* 2010;659(1–2):23–33.
  26. Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Wang X. Metabolomics for Biomarker Discovery: Moving to the Clinic. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
  27. Annalaura Mastrangelo, Emily G Armitage, Antonia García CB. Metabolomics as a tool for drug discovery and personalised medicine. A review. *Curr Top Med Chem.* 2014;
  28. Ford ES, Wheaton AG, Cunningham TJ, Giles WH, Chapman DP, Croft JB. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: Findings from the national ambulatory medical care survey 1999-2010. *Sleep.* 2014;37(8):1283–93.
  29. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6(2):97–111.

30. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2003;37(1):9–15.
31. Banno K, Kryger MH. Comorbid Insomnia. *Sleep Med Clin.* 2006;1(3):367–74.
32. Krell SB, Kapur VK. Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2005;9(3):104–10.
33. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 2007;30(2):213–8.
34. Tang NKY, McBeth J, Jordan KP, Blagojevic-Bucknall M, Croft P, Wilkie R. Impact of musculoskeletal pain on insomnia onset: A prospective cohort study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(2):248–56.
35. Katz, David A; MCHorney CA. Clinical Correlates of Insomnia in Patients With Chronic Illness. *Investig Orig.* 2015;158:1099–107.
36. George CFP, Bayliff CD. Management of insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2003;63(4):379–87.
37. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: A prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep.* 2014;37(8):1295–304.
38. Drake, C. L., Cheng, P., Almeida, D. M., & Roth T. Familial risk for insomnia is associated with abnormal cortisol response to stress. *J Gerontol A Biol sci Med Sci [Internet].* 2020;40:2008–10. Available from: 10.1093/gerona/gly169.
39. Bonnet, Michael; Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults - UpToDate. UpToDate [Internet]. 2021;1–25. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1)
40. Bonnet MH, Arand DL. Consequences of Insomnia. *Sleep Med Clin.* 2006;1(3):351–8.
41. Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, Benson KL, O'Connor SP, Wang W, et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: Preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep.* 2008;31(11):1499–506.
42. Richardson GS. Human physiological models of insomnia. *Sleep Med.* 2007;9–14.
43. Patel SR, Blackwell T, Redline S, Ancoli-Israel S, Cauley JA, Hillier TA, et al. The association between sleep duration and obesity in older adults. *Int J Obes.* 2008;32(12):1825–34.
44. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: A population study. *Circulation.* 2011;124(19):2073–81.

45. Fortier-Brochu É, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2012;16(1):83–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2011.03.008>
46. Itens P, Revis R, Uma P. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(2):335–42.
47. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, da Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559–65.
48. Spiegelhalter K, Regen W, Nissen C, Feige B, Baglioni C, Riemann D, et al. Magnetic resonance spectroscopy in patients with insomnia: A repeated measurement study. *PLoS One*. 2016;11(6):1–15.
49. Harper DG, Plante DT, Jensen JE, Ravichandran C, Buxton OM, Benson KL, et al. Energetic and cell membrane metabolic products in patients with primary Insomnia: A 31-Phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla. *Sleep*. 2013;36(4):493–500.
50. Morgan PT, Pace-Schott EF, Mason GF, Forselius E, Fasula M, Valentine GW, et al. Cortical GABA levels in primary insomnia. *Sleep*. 2012;35(6):807–14.
51. Insomnia IBC on. III Brazilian Consensus on Insomnia. 1°. São Paulo; 2013.
52. Meyerhoff DJ, Mon A, Metzler T, Neylan TC. Cortical gamma-Aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality. *Sleep*. 2014;37(5):893–900.
53. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, et al. Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2013;14(5):365–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3475>

## APÊNDICE A - Formulário de coleta pré-definido

### Formulário de coleta

Formulário desenvolvido para realizar a extração de dados nos artigos incluídos

**\*Obrigatório**

**Título do estudo \***

Sua resposta \_\_\_\_\_

**Data de publicação \***

Data

dd/mm/aaa:

**Origem geográfica de onde o estudo foi realizado \***

Sua resposta \_\_\_\_\_

**Número de participantes total \***

Sua resposta \_\_\_\_\_

<p>Número de participantes do sexo feminino *</p> <p>Sua resposta _____</p>
<p>Número de participantes do sexo masculino *</p> <p>Sua resposta _____</p>
<p>Tem grupo controle? *</p> <p><input type="radio"/> Sim</p> <p><input type="radio"/> Não</p>
<p>Índice de massa corporal (IMC) *</p> <p>Sua resposta _____</p>
<p>Fazem uso de medicamentos? *</p> <p>Sua resposta _____</p>
<p>Tipo de fluido utilizado para análise metabolômica *</p> <p>Sua resposta _____</p>
<p>Técnica utilizada *</p> <p><input type="radio"/> Espectroscopia de massa</p> <p><input type="radio"/> Ressonância magnética nuclear</p>
<p>Metabólitos analisados *</p> <p>Sua resposta _____</p>
<p>Metabólitos alterados em relação ao valor normal</p> <p>Sua resposta _____</p>
<p>Sobre a insônia, método utilizado para realizar o diagnóstico *</p> <p><input type="radio"/> Diário do sono</p> <p><input type="radio"/> Insomnia Severity Index (ISI)</p> <p><input type="radio"/> Critérios da American academy of sleep medicine</p>

Diário do sono (Horário que dormiu)

Horário

\_\_ : \_\_

Diário do sono (Horário que despertou)

Horário

\_\_ : \_\_

Diário do sono (Se fez uso de medicamentos, se sim, informar qual)

Sua resposta \_\_\_\_\_

Diário do sono (sintomas)

Sua resposta \_\_\_\_\_

ISI (classificação dos indivíduos com base na pontuação)

Sua resposta \_\_\_\_\_

American academy of sleep medicine (características da amostra)

Sua resposta \_\_\_\_\_

## ANEXO A - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>46</sup>

Seção/tópico	N. Item do checklist	Relatado na página n°
<b>TÍTULO</b>		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
<b>RESUMO</b>		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
<b>INTRODUÇÃO</b>		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecida.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
<b>MÉTODOS</b>		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex.: endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex.: anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificadas.
<b>RESULTADOS</b>		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
<b>DISCUSSÃO</b>		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
<b>FINANCIAMENTO</b>		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

## ANEXO B - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)<sup>47</sup>

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado. Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado.
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (setting)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles. Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 <sup>a</sup>	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 <sup>a</sup>	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados). Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo.
Dados descritivos	14 <sup>a</sup>	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total).

Continua



## ANEXO D - Insomnia Severity Index (ISI)

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

1. Please rate the current (i.e., last 2 weeks) **SEVERITY** of your insomnia problem(s).

	None	Mild	Moderate	Severe	Very
Difficulty falling asleep:	0	1	2	3	4
Difficulty staying asleep:	0	1	2	3	4
Problem waking up too early:	0	1	2	3	4

2. How **SATISFIED**/dissatisfied are you with your current sleep pattern?

Very Satisfied				Very Dissatisfied
0	1	2	3	4

3. To what extent do you consider your sleep problem to **INTERFERE** with your daily functioning (e.g. daytime fatigue, ability to function at work/daily chores, concentration, memory, mood, etc.).

Not at all Interfering	A Little	Somewhat	Much	Very Much Interfering
0	1	2	3	4

4. How **NOTICEABLE** to others do you think your sleeping problem is in terms of impairing the quality of your life?

Not at all Noticeable	Barely	Somewhat	Much	Very Much Noticeable
0	1	2	3	4

5. How **WORRIED**/distressed are you about your current sleep problem?

Not at all	A Little	Somewhat	Much	Very Much
0	1	2	3	4

**Guidelines for Scoring/Interpretation:**

Add scores for all seven items (1a+1b+1c+ 2+3+4+5) = \_\_\_\_\_

Total score ranges from 0-28

- 0-7 = No clinically significant insomnia
- 8-14 = Subthreshold insomnia
- 15-21 = Clinical insomnia (moderate severity)
- 22-28 = Clinical insomnia (severe)

Fig. 1. Insomnia Severity Index (Copyright, Charles M. Morin, 1993).

## ANEXO E – PROSPERO



**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

Home | About PROSPERO | How to register | Service information Search | Log in | Join

Click to **show your search history and hide search results**. Open the **Filters** panel to find records with specific characteristics (e.g. all reviews about cancer or all diagnostic reviews etc)

Click to **hide the standard search and use the Covid-19 filters**.

Q metabolomic insomnia

(page 1 of 1)

1 record found for **metabolomic insomnia**

Show checked records only | Export

<input type="checkbox"/>	Registered	Title	Type	Review status
<input type="checkbox"/>	08/01/2021	Metabolomics associated with insomnia in adults: a systematic review [CRD42021221679]		Review Ongoing