



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Sono e privação de sono – revisão focada na população médica

Carolina Mota Cordovil

MAIO'18



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Sono e privação de sono – revisão focada na população médica

Carolina Mota Cordovil

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

MAIO'18

Resumo:

A privação de sono é comum, tendo nas últimas décadas sugerido interesse sobre as funções, mecanismos e patologias do sono, deixando o sono de ser encarado como uma actividade passiva e cuja privação não tinha consequências. Recentemente tem surgido nova evidência que a privação provoca várias alterações funcionais e quais os mecanismos subjacentes as actividades que ocorrem durante o sono.

A profissão médica está tradicionalmente sujeita a horários que induzem privação de sono. O estudo e a controvérsia sobre a importância da privação de sono na qualidade dos cuidados de saúde expandiram-se em 1984 com o caso de *Libby Zion* e continuam a ser alvo de debate.

Noutro ponto, as recomendações sobre a duração e parâmetros da qualidade de sono continuam em actualização e são importantes para caracterizar de forma adequada o sono e guiar medidas destinadas a melhorar a qualidade e duração do sono na população médica.

Abstract:

Sleep deprivation is common and in the last decades there was a surge in the interest about sleep's functions, mechanisms and pathologies. Sleep ceased to be a passive activity whose deprivation was without consequences. Recently new evidence showed that sleep deprivation causes multiple functional alterations and the mechanisms underlying the activities that take place during sleep.

The medical profession is traditionally subjected to schedules that induce sleep deprivation. The study and controversy on sleep deprivation's importance on healthcare quality broadened in 1984 with Libby Zion's case and are still matter of discussion.

Additionally, the recommendations on sleep's duration and quality are in constant revision and are essential to characterize it adequately and guide policies destined to improve sleep's duration and quality in the medical population.

Sono; privação de sono; médicos; sleep; sleep deprivation;

O Trabalho Final exprime a opinião da autora e não da FML.

Índice

| | |
|--|----|
| Introdução..... | 3 |
| Importância do sono | 4 |
| Mecanismos e alterações que ocorrem com a privação de sono | 4 |
| Efeitos funcionais do sono e da privação | 7 |
| Estudos dirigidos à população médica | 14 |
| Métodos de avaliação do sono..... | 22 |
| Recomendações relativas à duração e parâmetros de qualidade do sono..... | 23 |
| Agradecimentos | 25 |
| Bibliografia..... | 26 |

Introdução

Esta revisão pretende ser o ponto de partida para definir de um plano de abordagem que visa caracterizar a qualidade do sono em médicos.

Desde modo a revisão vai abordar globalmente o sono em três pontos: a) importância do sono; b) mecanismos e alterações que ocorrem com a privação de sono; c) efeitos funcionais do sono e da privação.

Segue-se uma breve abordagem da temática do sono e da sua privação em concreto na população médica, bem como os efeitos nos doentes, sociedade e saúde dos próprios médicos.

A revisão terminará abordando sumariamente dois pontos relativos à caracterização da qualidade do sono: a) métodos de avaliação do sono; b) recomendações internacionais relativamente à duração e parâmetros da qualidade sono.

Importância do sono

O sono é uma função necessária à vida dos mamíferos, (1) constituindo, como a dieta e o exercício, uma parte vital da saúde física, cognitiva e emocional.(2) Um sono de boa qualidade é um preditor bem reconhecido de saúde física e mental, bem-estar e vitalidade global.(3)

Sendo uma função que ocupa um terço da vida dos humanos é considerado que deve representar uma vantagem evolutiva ou ser de fundamental importância para o funcionamento cerebral. (4) O sono é um processo fisiológico activo, altamente necessário para manter funções vitais, sendo necessário em quantidade suficiente para o funcionamento diurno óptimo, desempenho e bem-estar. (5)

Mecanismos e alterações que ocorrem com a privação de sono

O sono curto crónico (SCC), definido como menos de 7 horas de sono em 24 horas é altamente prevalente (6). Este padrão de sono leva em modelos animais à perda de neurónios de forma irreversível com efeitos duradouros no padrão de sono-vigília, provocando, a vigília prolongada, stress metabólico e apoptose de neurónios no *locus coeruleus*. (7) Num outro estudo, também em modelos animais, a exposição a padrão de sono curto intermitente levou a uma diminuição no número de neurónios do *locus coeruleus* e neurónios orexinérgicos (que se encontram activos no período de vigília), não reversível com um período de recuperação, sem restrição do sono. (8) Os animais deste estudo sujeitos ao padrão de sono curto intermitente apresentaram alterações crónicas do sono-vigília, com menos sono no período normal de sono e menos actividade no período normal de actividade, (8) algo semelhante ao padrão observado no final da vida, sugerindo que eventualmente o SCC pode lesar o cérebro e contribuir para as lesões do envelhecimento.(9) Neste mesmo estudo verificou-se que o sono curto intermitente se associou a uma diminuição da sirtuina (*silent mating type information regulation 2 homolog*) 1 (SirT1) e SirT3, que se manteve sem alterações estatisticamente significativas após 1 mês de sono de recuperação, (8) estando já previamente identificado que com o aumento da idade também se verifica uma diminuição da SirT1 (associada a sobrevivência neuronal (10)) e da SirT3 (importante na regulação do metabolismo mitocondrial (10)) (9).

Numa linha diferente de estudo, num paradigma de sono curto crónico intermitente verificou-se que ocorre uma normalização da sensação subjectiva de sonolência mais

precocemente que a normalização de alguns parâmetros fisiológicos de alteração da resposta ao *stress*, o que pode levar a perpetuar a repetição do padrão de restrição de sono, (11) com os consequentes efeitos já descritos de recuperação objectiva incompleta e disfunção neuronal.

Zhao et al. referem ainda que, colectivamente, a evidência sugere existir uma susceptibilidade diferente dependente da idade (parecendo os adolescentes necessitar de mais tempo de recuperação) e das tarefas cognitivas (parecendo a vigília especialmente sensível a SCC). (9)

Também o sono fragmentado induz alterações duradouras em ratinhos adultos (com diminuição dos neurónios orexinérgicos e do *locus coeruleus*, diminuição da vigília nos períodos típicos de maior actividade, aumento do stress oxidativo, diminuição da SirT3, aumento de TNF- α nos neurónios orexinérgicos e do *locus coeruleus*, (12) défice de aprendizagem e memória espacial). (13)

Ocorrem também a alterações morfológicas estando descritas, em modelos animais, alterações regenerativas a partir das 12 horas de privação total de sono, com alterações degenerativas a serem identificadas a partir das 36 horas de privação.(14) A morfométrica neuronal parece ser afectada pela privação de sono (quer total, quer crónica parcial) com as alterações verificadas a apresentarem uma relação com duração de sono perdida, parecendo afectar, a nível de organelos, predominantemente mitocôndrias e lisossomas. (9)

A nível da neurogénese, em modelos animais, objectivou-se uma diminuição mantida da produção de células progenitoras no hipocampo com privação de sono, que ocorre mesmo em ratinhos adrenalectomizados. (15) A neurogénese é tida como crítica para a aprendizagem e memória óptima do hipocampo (9) pelo que esta diminuição pode ter impacto nestas funções. Este efeito parece estar dependente do tempo de privação de sono: num estudo em ratinhos constatou-se que com 12 horas de privação de sono existe um aumento de 38% nas células marcadas com BrdU (identifica fase S do ciclo celular) no hipocampo (relativamente aos controlos), sem alteração noutros marcadores mais globais de ciclo celular (como Ki67), apoiando a hipótese de que a privação de sono acelera as células que se encontram em ciclo celular sem aumentar a população total de células progenitoras; observou-se ainda uma tendência, sem significado estatístico, de diminuição de 30% nas células marcadas com BrdU no hipocampo após 48 horas de

privação de sono, em relação aos controlos.(16) Este efeito dependente do tempo de privação parece ser semelhante ao exposto para as alterações morfológicas, supracitado. Está ainda descrito ainda, em modelos animais, o aumento do Brain Derived N Factor (BDNF) no hipocampo com privação parcial de sono. (17)

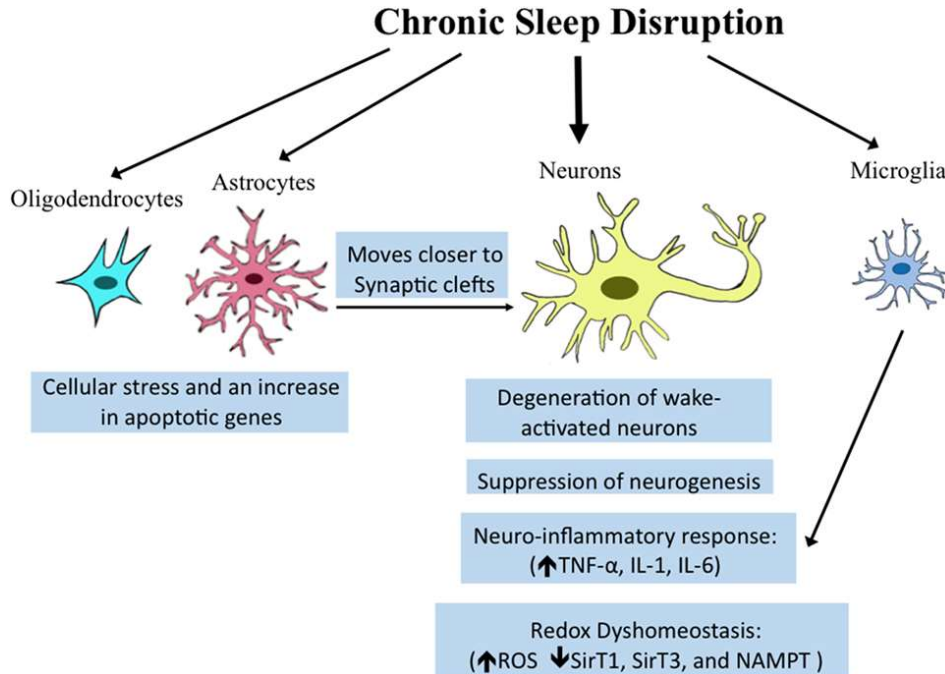


Figura 1 - “Visão geral dos efeitos reportados das perturbações sono/vigília nas células neuronais - A perturbação crónica do sono que inclui a privação parcial e total de sono, bem como a fragmentação do sono, pode influenciar diversos tipos celulares cerebrais. Respostas morfológicas e moleculares estabelecidas em tipos celulares específicos estão destacadas nas caixas azuis abaixo dos vários tipos celulares. A microglia partilha uma resposta pró-inflamatória, também observada em neurónios em resposta à privação de sono. Os efeitos da disrupção de sono nos astrócitos e fenda sináptica podem influenciar a função sináptica.” (9)

Durante a privação de sono ocorrem alterações estruturais plásticas variadas, que dependem do elemento estrutural, modulando as redes neuronais e o próprio sono. A privação aguda de sono tem um impacto diferenciado consoante as estruturas e sistemas neuronais. (1) O hipocampo é particularmente susceptível à privação de sono, ocorrendo uma perturbação do adequado processamento de informação no hipocampo através da desregulação da plasticidade estrutural e eficiência sináptica. Estas alterações parecem resultar em parte de alterações na sinalização através AMPc e nos processos transduccionais.(4)

A nível imagiológico é possível detectar alterações nas propriedades temporais de estados de conectividade específicos, sendo possível caracterizar alguns estados de conectividade associados à privação de sono e que se correlacionam provavelmente com a diminuição da vigilância induzida por esta. (18)

Efeitos funcionais do sono e da privação

Cardiovasculares/Metabólicos

O normal funcionamento dos processos metabólicos e hormonais, bem como a regulação do apetite dependem de uma duração e qualidade de sono adequadas. A privação crónica de sono altera os níveis de grelina e leptina e provoca desregulação neuroendócrina do apetite. Em estudos epidemiológicos a privação de sono foi considerada como factor de risco para aumento ponderal e obesidade, tendo efeitos deletérios no metabolismo de hidratos de carbono e aumentando o risco de diabetes. (19)

Um estudo em jovens, não obesos, saudáveis, com restrição de sono moderada aguda – redução à duração habitual de sono de 3 horas (h) a menos de 1h de sono, durante 3 noites – identificou diferenças, na concentração de insulina e índices de sensibilidade à insulina, que sugerem uma redução na sensibilidade à insulina, com base nos valores da prova de tolerância oral à glicose (PTGO) após a restrição de sono quando comparada com a PTGO após 3 noites de sono *ad libitum*. Todavia, os autores destacam que é incerto se estas alterações repetidas contribuem para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, que o período de restrição de sono foi curto (3 noites) e moderado (restrição de <1h a 3h à duração habitual de sono), tendo sido a restrição de sono auto-declarada e verificada por actigrafia e não havendo controlo objectivo sobre a dieta ou exercício, tendo sido recomendado aos participantes que mantivessem os padrões habituais. (20) A salientar ainda que a amostra deste estudo era relativamente pequena (n=15).

Outro estudo, na área de Chicago, procurou avaliar a associação entre as características do sono e factores de risco metabólico e cardiovascular. Numa população multi-étnica, com baixo risco de apneia de sono, o estudo detectou um aumento de 5% do risco de hipertensão por cada ponto percentual adicional na fragmentação de sono (determinada por actigrafia), no modelo ajustado para idade, sexo, etnicidade, educação, estado laboral, tabagismo, consumo de álcool e circunferência da cintura. Os autores destacam como limitações o desenho transversal do estudo que limita a determinação da temporalidade e o potencial para bidireccionalidade das associações detectadas. (21)

Uma revisão sobre o sono e a doença cardio-metabólica afirma que existe uma associação forte e consistente entre sono de curta duração e factores de risco cardio-metabólicos e *outcomes*, com alguns pontos que sugerem uma relação de causalidade, nomeadamente um efeito forte, consistente (verificado em vários estudos), com sequência

temporal (sono de curta duração precede *endpoints*), mecanismos biológicos potenciais e reversibilidade dos efeitos (a curto prazo em ensaios controlados). (5)

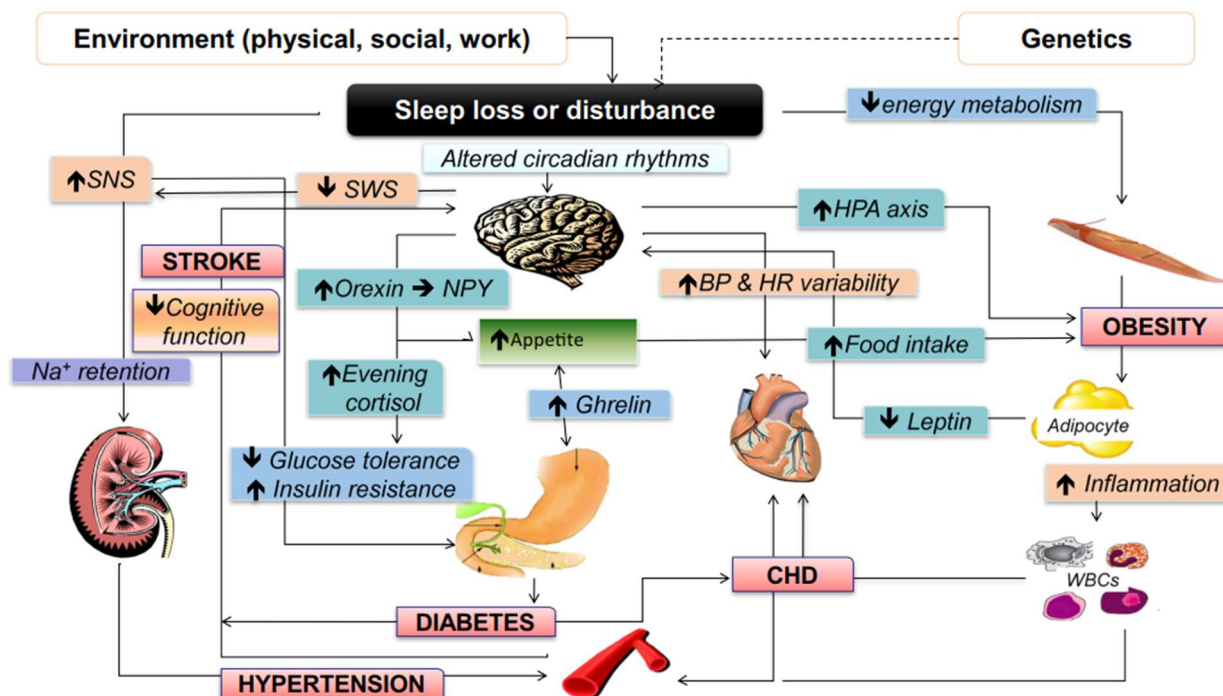


Figura 2 – “Possíveis vias mecânicas entre sono de curta duração e efeitos adversos na saúde cardiovascular. BP Pressão Arterial, HbA1c hemoglobina glicada, HDL colesterol lipoproteína de alta densidade, HR frequência cardíaca, LDL colesterol lipoproteína de baixa densidade, PAI-1 inibidor do ativador do plasminogênio, SNS – sistema nervoso simpático, SWS – sono de ondas lentas, Trigs triglicéridos. (Adaptado com permissão de Miller MA, Cappuccio FP. *J Hum Hyper* 2013; 27:583-588)” (5)

A revisão indica que o sono de curta duração se parece associar a um risco aumentado de obesidade em estudos transversais, com relação temporal ainda em análise em estudos longitudinais. (5) Relativamente à diabetes mellitus tipo 2, a revisão refere um estudo em que os indivíduos que dormem menos de 6 horas por noite têm um risco 28% superior de desenvolver diabetes tipo 2 quando comparados com os que dormem 6 a 8 horas (22). Outro importante factor de risco cardiovascular, a hipertensão parece ter um aumento de incidência com a redução de sono de ondas lentas (estadio N3) (23) e num estudo a extensão do sono parece apresentar algum efeito de redução da pressão arterial (comparação entre valores pré e pós-intervenção, sem efeito de intervenção estatisticamente significativo, comparação pré e pós intervenção entre grupos). A ausência de significado estatístico na comparação da intervenção entre grupos deve-se, segundo os autores, à amostra pequena (N=22). (24)

A nível de *outcomes* de saúde, verificou-se em estudos populacionais que os indivíduos que reportavam uma menor duração de sono tinham maior probabilidade de ter doença coronária (Risco Relativo [RR] 1.48), maior probabilidade de sofrer um

acidente vascular cerebral (RR 1.15), bem como um risco aumentado de mortalidade (RR 1.12). (25)

O sono afecta a também reactividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (EHHSR), de forma diferenciada de acordo com o parâmetro de caracterização do sono, bem como o tipo de *stressor* (sendo que os *stressores* psicossocial avaliativo imprevisto e físico desencadeiam maior resposta do que um *stressor* do tipo cognitivo). (26)

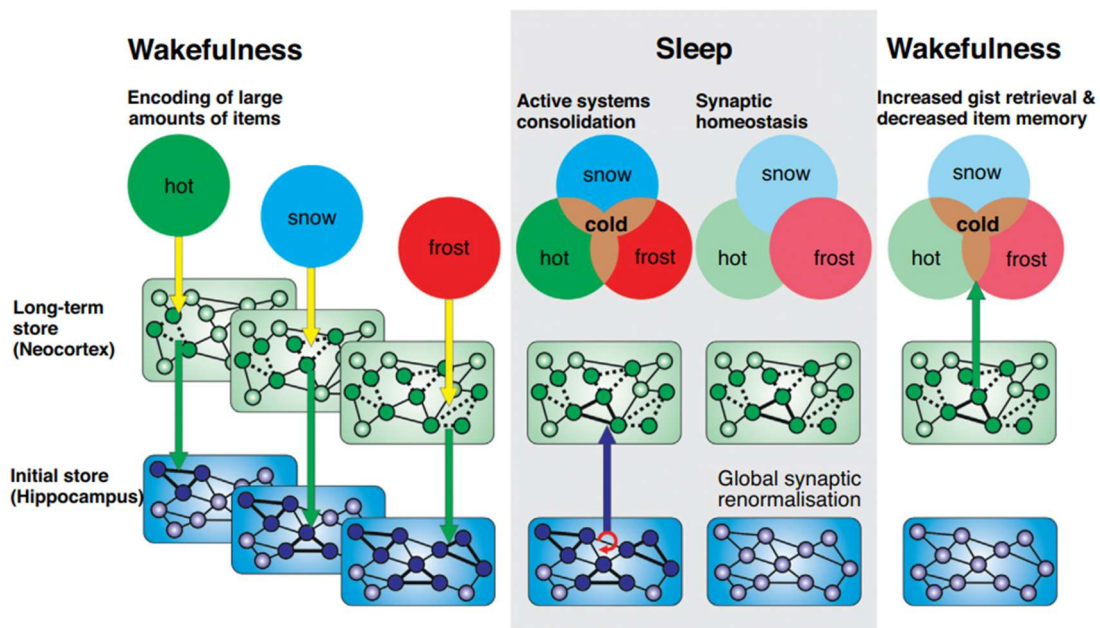
| Parâmetro do sono | Influência na reactividade do EHHSR |
|--|-------------------------------------|
| ↓ Objectiva da Qualidade de sono (Eficiência do Sono, Despertares e Arquitetura do sono) | ↑ |
| ↓ Subjectiva da Qualidade de sono | |
| Variações normais da duração de sono | Sem influência |
| Sonolência diurna excessiva | ↓ (resposta suavizada) |

Tabela 1 - Tabela-resumo da influência de vários parâmetros do sono na reactividade do EHHSR. (26)

Capacidades cognitivas e neurocomportamentais

O sono apresenta múltiplas funções neurocomportamentais e nas capacidades cognitivas. Possui uma importância fundamental na consolidação e esquecimento de memórias, nomeadamente através da formação de espinhas dendríticas e acoplamento oscilatório, que tem impacto na consolidação de memórias dependente do sono. O sono modifica ainda qualitativamente os traços de memória para representações mais generalizadas (Fig. 2). (27)

A nível de ambiente hormonal verifica-se que baixos níveis de cortisol e acetilcolina são essenciais para promover a interacção do hipocampo com o neocórtex e levar à transmissão das memórias retidas no hipocampo para a memória de longo-prazo. Níveis elevados de dopamina durante a codificação das memórias aumentam a repetição local no hipocampo durante o sono. (27)



Current Opinion in Neurobiology

Figura 3 – Processamento proposto da memória durante o sono em condições de sobrecarga de informação. Quando grandes quantidades de informação são codificadas durante a aprendizagem (setas amarelas e verdes) as representações no hipocampo sobrepõem-se. A capacidade limitada de repetição local (seta vermelha) durante o sono permite apenas que a informação sobreponível seja eficientemente processada sendo fortalecida no neocórtex (seta azul). A renormalização sináptica global concorrente apaga os vestígios de memória no hipocampo excluindo que mais tarde possa ajudar na repetição ou lembrança. Mais tarde apenas pode ser lembrada a memória essencial a partir do neocórtex. Este processo pode variar com a quantidade de informação codificada, esquemas pré-existent, processos de abstracção para memória essencial. (27)

O funcionamento do hipocampo parece estar dependente do esquecimento induzido pelo sono sendo a actividade renormalizada em fase REM, o esquecimento induzido pelo sono parece ocorrer apenas quando os indivíduos são expostos a grande quantidade de informação para codificação. (27)

Os efeitos funcionais da privação do sono nas funções executivas parecem ser complexos. A privação aguda total de sono parece afectar as medidas, de eficácia e tempo de resposta, de troca de objectivo da tarefa (componente essencial da flexibilidade cognitiva e que permite variar entre objectivos) e medidas de inibição de resposta, mas não a actualização da memória de trabalho. Segundo os autores, as alterações na troca de objectivo de tarefa após a privação de sono, com falhas no ajuste ou manutenção do objectivo da tarefa, podem ser uma das razões da deterioração do controlo cognitivo após privação de sono. (28)

Um outro estudo determinou que a privação total de sono afecta negativamente o desempenho de atenção dividida (desempenho com mais de uma tarefa em simultâneo), com interacção significativa entre a carga de tarefas e o tempo acordado, não tendo o esforço e envolvimento cognitivo sido suficientes para evitar os efeitos negativos da

privação de sono. Este achado pode, segundo os autores, ter impacto nos trabalhos que requerem longas horas e trabalho por turnos e em que a segurança é um ponto importante (cuidados de saúde, aviação, militares). (29)

A privação de sono parece ainda associar-se a uma menor eficácia e menor flexibilidade do controlo atencional “*top-down*”. Este controlo “*top-down*” é “usado quando a estrutura previsível do ambiente permite antecipar eventos futuros ou resultados das escolhas baseadas em expectativas” e ajudar a detectar a mudanças nas condições e actualizar objectivos. Assim, os autores do estudo alegam que esta evidência pode elucidar a origem da preservação e outros comportamentos desadaptativos observados na privação de sono, e ajudar a explicar os erros críticos induzidos pela privação de sono não atribuíveis a um défice de vigília. (30)

Outro ponto importante nas capacidades cognitivas é a capacidade de auto-monitorização. Um estudo avaliou a capacidade de auto-monitorizar o impacto de duas noites de privação de sono completa no desempenho de uma tarefa de Vigilância Psicomotora (TVP) e de uma tarefa aritmética. Neste estudo verificou-se que o desempenho das tarefas piorava durante a privação total de sono. Na tarefa aritmética os participantes subestimaram o seu desempenho, com maior diferença no primeiro dia de privação de sono. Segundo os autores, pode representar uma tendência para estimar de forma conservadora o desempenho enquanto privados de sono (o que pode permitir recorrer a estratégias compensatórias) ou resultar da expectativa de uma diminuição do desempenho durante a privação de sono. Na TVP a auto-monitorização tornou-se mais exacta durante a privação de sono o que sugere, segundo os autores, que os participantes tinham percepção dos seus défices no tempo de reacção. Após uma noite de recuperação os participantes recuperaram a sua capacidade de auto-monitorização exacta do desempenho na tarefa aritmética. Por outro lado, o desempenho na TVP foi sobrestimado em ambos os dias de recuperação, tendo os indivíduos estimado os seus tempos de reacção como mais rápidos do que o registado. Os autores indicam que esta sobrestimativa positiva se pode dever a terem pedido uma classificação global do nível de desempenho na tarefa aritmética, contrastando com a classificação comparativa com o nível de desempenho basal na TVP (e a melhoria após a noite de recuperação pode ter influenciado o desvio na classificação). Os autores fazem notar ainda que a capacidade alterada de auto-monitorização do tempo de reacção aconteceu apesar de ter sido dado *feedback* durante a tarefa o que pode sugerir a uma atitude comportamental de perseverança quando

privados de sono, mesmo que recebam *feedback*. Como limitações os autores salientam, entre outras, que o estudo foi realizado num laboratório e em contexto operacional a eficácia da auto-monitorização pode diferir, que o estudo se focou em privação de sono aguda e não na de privação de sono crónica ou trabalhos por turnos. (31)

Outra revisão sobre os efeitos neurocomportamentais da privação de sono menciona que as alterações incluem défices de atenção, memória e velocidade cognitiva, bem como aumento da fadiga e sonolência, salientando ainda que existe um fenótipo bem estabelecido de diferente vulnerabilidade nas respostas neuro-comportamentais à privação de sono. Como métodos compensatórios indicam que sono de recuperação, extensão do sono, cafeína e sestas constituem métodos bem-sucedidos para mitigar os défices da privação de sono. (32)

Sistema imunitário

Uma revisão sobre o impacto do sono e trabalho por turnos na imunidade concluiu que a privação de sono (quer aguda, quer crónica) se encontra associada a alterações imunitárias, sendo possível que um eventual compromisso da resposta imunitária inata e possivelmente da resposta imunitária adquirida justifiquem um aumento das infecções virais em trabalhadores por turnos. (33)

Acidentes de viação

Relativamente aos acidentes de viação, uma revisão sistemática com meta-análise de 2017 concluiu que experienciar sonolência durante a condução se associa a um risco aumentado de acidentes de viação (*Odds Ratio*= 2.51). Todavia os autores salientam que os estudos não avaliaram as diferentes categorias de estrada (auto-estrada, cidade, via rápida) o que podem influenciar a frequência de sonolência auto-declarada ao volante e o risco de acidentes, os métodos de recrutamento dos participantes, nos estudos utilizados, introduzem o risco de viés de selecção e a sonolência e o *outcome* (acidentes de viação) foram auto-declarados, podendo condicionar viés de memória. (34)

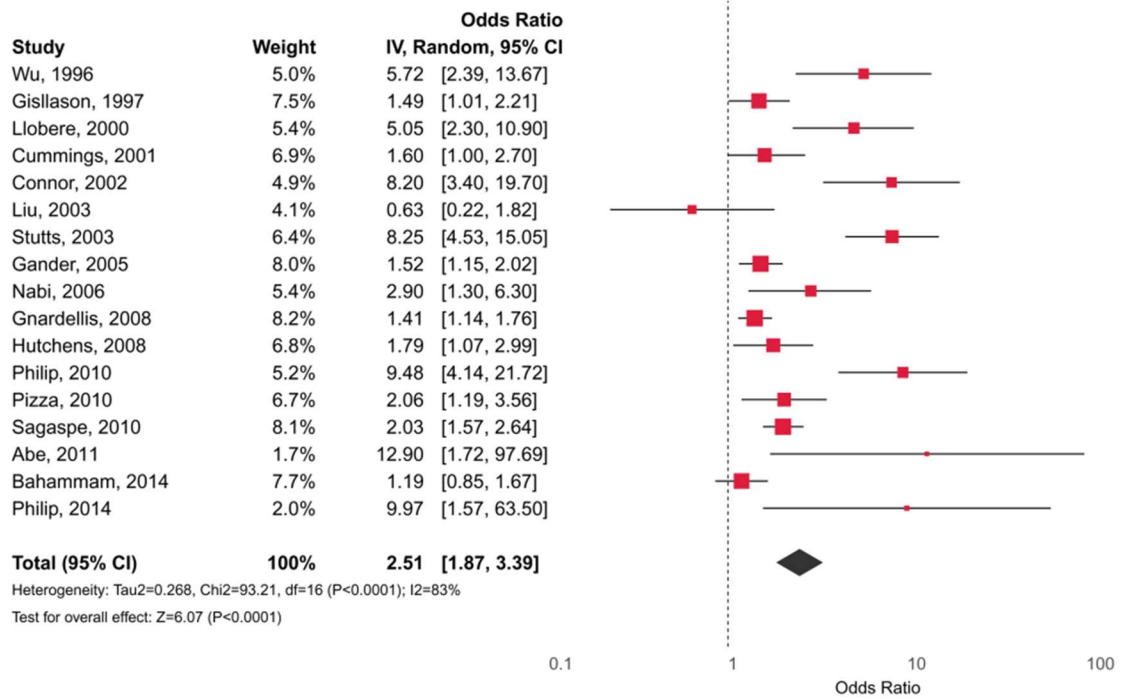


Figura 4 – Forest plot – Revisão sistemática com meta-análise sobre sonolência durante a condução e acidentes de viação.(34)

Estudos dirigidos à população médica

Em Março de 1984 *Libby Zion* (L.Z.), uma americana de 18 anos recorreu ao serviço de urgência (SU) do Hospital de Nova Iorque, por febre, mialgias e artralgias, onde foi observada por um interno júnior (*Junior Resident*) que apurou parcialmente o uso de medicação recente e ao qual negou o consumo de cocaína. Foi internada, realizaram-se exames complementares e no internamento foi examinada por dois médicos internos. Por se apresentar agitada foi medicada com petidina. O quadro de agitação agravou com confusão, tendo sido medicada com haloperidol e colocada sob contenção física. L.Z. ficou mais calma e foram removidas as contenções físicas. Pouco depois das 6:00 registou-se temperatura de 42°C, tendo sido aplicadas medidas de arrefecimento. Às 6:30 entrou em paragem respiratória e não foi possível reanimá-la. Como causa de morte foi declarada Broncopneumonia Bilateral. (35, 36)

O caso de *Libby Zion* sensibilizou a opinião pública para a ocorrência de erros médicos. *Sydney Zion*, pai de L.Z., advogado e escritor no *The New York Times* afirmou que a filha tinha recebido cuidados inadequados de médicos sobrecarregados e sub-supervisionados, tendo persuadido o Procurador de Nova Iorque a começar um *Grand Jury*, de modo a investigar se haveria base para procedimentos criminais. Não houve indicação de responsabilidades criminais, o júri indicou 5 razões que tinham contribuído para a morte de *Libby Zion*: a) a avaliação no SU por um interno júnior não tendo sido examinada por nenhum especialista – foi recomendado que o pessoal do SU tivesse completado pelo menos 3 anos do programa de internato e tivesse formação específica para avaliar e cuidar de doentes em situação de emergência; b) foi colocada no internamento sobre a responsabilidade de um interno – foi recomendada a supervisão directa e contemporânea dos internos por um membro do pessoal que tivesse completado pelo menos 3 anos do programa de internato e se definissem em que condições os internos poderiam praticar sem supervisão directa; c) foi admitida e colocada ao cuidado de internos que estavam a trabalhar há 18 horas – foi recomendada a regulamentação de um limite de horas de trabalho consecutivas para internos; d) foi colocada sob medidas de contenção física sem uma re-avaliação presencial – foi recomendada a definição de critérios para aplicar medidas de contenção física bem como de re-avaliação nos doentes com estas medidas; e) foi administrada petidina apesar da história de terapêutica com fenelzina (que contra-indica o uso de petidina) – foi recomendado o estudo de um sistema computadorizado para verificar interações farmacológicas contra-indicadas. (35, 36)

Na sequência do caso, o Hospital de Nova Iorque foi multado em 13 milhões de dólares pela Departamento de Estado da Saúde e os pais de L.Z. receberam uma compensação acordada com o Hospital por sofrimento infligido à mesma. (36)

Na sequência de um estudo do departamento da saúde, de *Andrew Stein*, que sugeria que muitas mortes nos hospitais nova-iorquinos se deviam a erros, foi formada, pelo comissário do Departamento da Saúde do estado de Nova Iorque, a comissão de aconselhamento dos Serviços de Emergência. Chefiada por *Bertrand Bell* e constituída por nove eminentes médicos de Nova Iorque, a comissão reviu o relatório do *Grand Jury* sobre o caso L.Z. e emitiu em Junho de 1987, numa declaração preliminar, recomendações no sentido de limitar as horas de trabalho (12 horas de limite de trabalho no SU, 16 para médicos a trabalhar fora do SU e com pelo menos 8 horas de descanso entre turnos) e melhorar a supervisão.

No entanto, após ouvir várias partes interessadas (Conselho de Acreditação da Educação Médica Graduada - ACGME na sigla inglesa; Colégio Americano dos Médicos; Colégio Americano dos Cirurgiões; Associação Médica Americana; Associação Americana de Colégios Médicos; Associação de Directores de Programas de Medicina Interna, Comité de Internos, Associação de Hospitais da Grande Nova Iorque e Corporação Saúde e Hospitais) relativamente a problemas de implementação e custos associados às limitações de horas, o Comité alterou a declaração preliminar e emitiu 19 recomendações para o Departamento da Saúde do Estado de Nova Iorque (com recomendações sobre supervisão no SU e unidade de cuidados intensivos, utilização de medidas de contenção física e estudo de sistemas de verificação de interacções farmacológicas, melhoria das condições de trabalho e apoio aos internos). Quanto a limitação de horas o comité substituiu as recomendações da declaração preliminar por outras mais flexíveis (80 horas semanais na média de 4 semanas, sem turnos de mais de 24 horas e 1 período de 24 horas sem trabalho por semana). (35)

Em 1989, a Regra 405.4 do Código de Saúde do Estado de Nova Iorque tornou lei a limitação das horas consecutivas de trabalho e número médio de horas por semana para internos a prestar cuidados a doentes internados. Em 2003 o ACGME estabeleceu requisitos para o programa de formação acreditada abrangendo a supervisão dos internos, as horas de serviço, actividades de chamada, “*moon lighting*” (actividades extra-formativas pagas), supervisão e excepções às horas de serviço. (36) A implementação destes requisitos foi pouco efectiva com um estudo um ano após a entrada da

regulamentação em vigor a reportar que 85.4% dos internatos não cumpria pelo menos uma das regras. (37)

Ainda relativamente ao erro médico, em 1999, o Instituto de Medicina reportou uma estimativa de 44 000 mortes anuais nos hospitais por erros médicos. (36) Todavia, alguns autores declararam que este número seria exagerado, afirmando que seria precipitado concluir que era o erro médico a causa da morte quando num estudo se verificou uma taxa de mortalidade semelhante entre um grupo com elevada probabilidade de evento adverso e a amostra de casos. Acrescentando ainda que o estudo em que se tinham baseado para a estimativa apenas tinha revisto os processos de doentes que tinham morrido, procurando efeitos adversos o que aumentava a proporção de mortes por efeito adverso.(36, 38)

Uma estimativa publicada em 2016 coloca o erro médico como a 3ª causa de morte mais frequente nos Estados Unidos em 2013, atrás apenas da doença cardíaca e do cancro. No entanto é salientado que os dados devem ser encarados com a necessária ponderação uma vez que foram calculados a partir de estudos sobre o erro médico e o número de admissões hospitalares nos Estados Unidos em 2013 não sendo dados directos e não havendo um sistema de codificação que permita obter dados de melhor qualidade. (39)

O documento apresenta ainda um modelo de redução de erros baseado na partilha de responsabilidade pelo indivíduo e pelo sistema em três pontos: tornar os erros mais visíveis, responder aos erros e tornar os erros menos frequentes:(39)

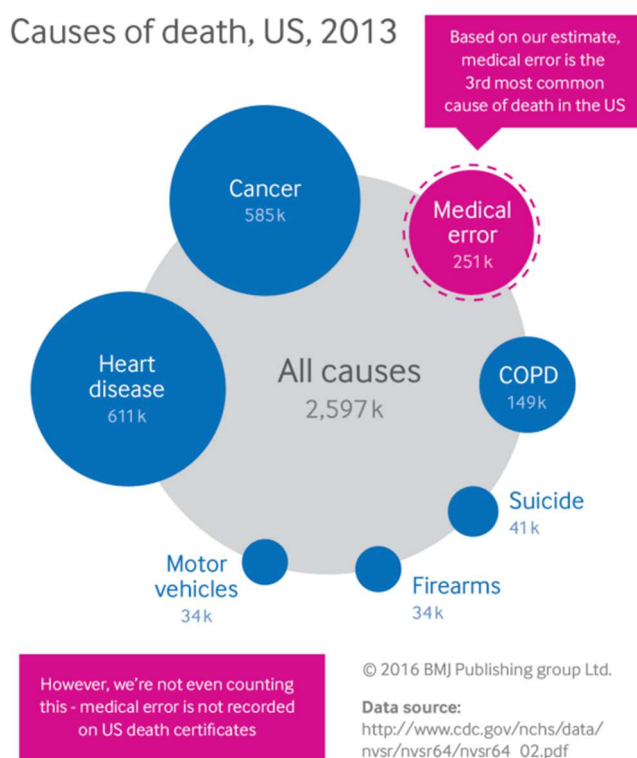


Figura 5 – Causas de morte nos Estados Unidos em 2013 – estimativa que coloca o erro médico como 3ª causa de morte mais frequente. (39)

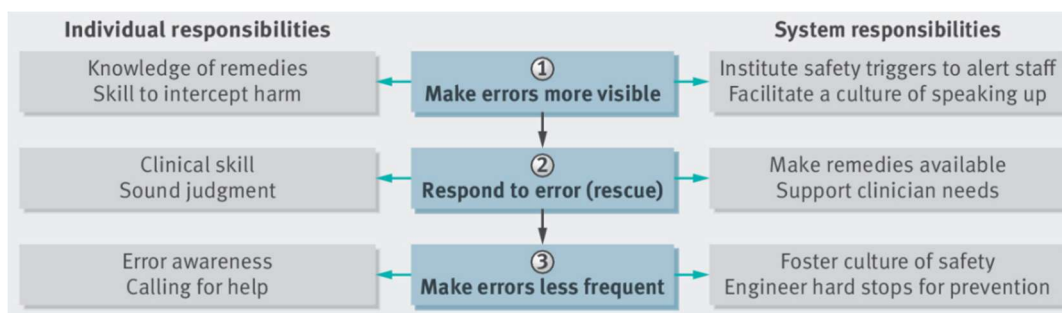


Figura 6- “Modelo para reduzir danos para o doente a partir de erros individuais e do sistema nos cuidados de saúde” (39)

Em 2004 *Watcher*, salientou que tinha havido pouca melhoria no âmbito dos erros médicos, (40) citando um estudo sobre erros na Unidade de Cuidados Intensivos que declara que a maioria dos erros se devem sobretudo a erros de comunicação (41), e detalhando que quatro pontos seriam as limitações essenciais para melhorar a segurança dos doentes: (a) um modelo mental ultrapassado sobre os erros médicos, (b) falta de atenção colectiva para a segurança dos doentes, (c) um sistema de reembolso que fornecia pouco ou nenhum incentivo para a segurança e (d) uma estrutura organizacional fragmentada. (40)

Kramer salienta, na sua revisão sobre o erro médico e a privação de sono em médicos, que a maior parte da restrição das horas de trabalho dos internos foram baseadas na presunção de que os erros médicos são significativamente determinados pela quantidade de horas de sono do interno. (36) Afirma ainda que já tinha sido previamente levantadas dúvidas sobre se a regulamentação das horas de trabalho conseguiria resolver a privação de sono e resultantes limitações reportadas pelos internos (42), mencionando ainda limitações que poderiam trazer problemas como o aumento das passagens de turno com aumento do número de erros, uma visão menos continuada da progressão da situação clínica, interrupção da relação médico-doente, diminuição das oportunidades de aprendizagem e prejuízo da vertente profissional dos médicos ao transformarem-se em trabalhadores à hora. (36)

Kramer refere que questionários aplicados após a implementação da limitação de horas pela ACGME parecem revelar benefícios para a saúde dos internos (menor exaustão emocional, menos sintomas depressivos e despersonalização, maior qualidade de vida), mas salienta que fica por demonstrar a correlação entre a qualidade de vida dos internos e a qualidade de cuidados prestados aos doentes. Reforça ainda que as limitações das

horas de trabalho levantam preocupações, nomeadamente na qualidade da educação dos internos e no seu profissionalismo. (36)

Este ano foram publicados os resultados parciais do grupo de estudos iCOMPARE sobre os impactos na educação da regulamentação da ACGME de 2011. Os resultados revelam que não existem diferenças significativas na proporção de tempo passado em cuidados directos aos doentes e em educação, nem nos resultados dos testes padronizados entre o grupo com horários flexíveis (sem limite para duração de turno ou descanso obrigatório entre turnos) e o grupo com horários de acordo com as regras ACGME 2011. Os internos com horário flexível tinham maior tendência para reportar insatisfação com a qualidade global da educação e bem-estar global. (43)

Uma revisão sistemática no jornal *Annals Of Internal Medicine* salienta que 24 em 33 estudos (72,7%) evidenciam que turnos mais curtos se associam a menos erros médicos, menos acidentes de viação e menos lesões percutâneas. A evidência sobre tempos protegidos de sono é insuficiente para permitir concluir sobre o benefício das sextas para internos e doentes. Os autores salientam que a fraca metodologia, o viés de publicação, a heterogeneidade de evidência, estudos observacionais, com múltiplas intervenções, com comparadores subjectivos ou não especificados (“turno padrão” ou “sistema tradicional de chamada”), sem adesão documentada e uni-institucionais limitam a qualidade e poder

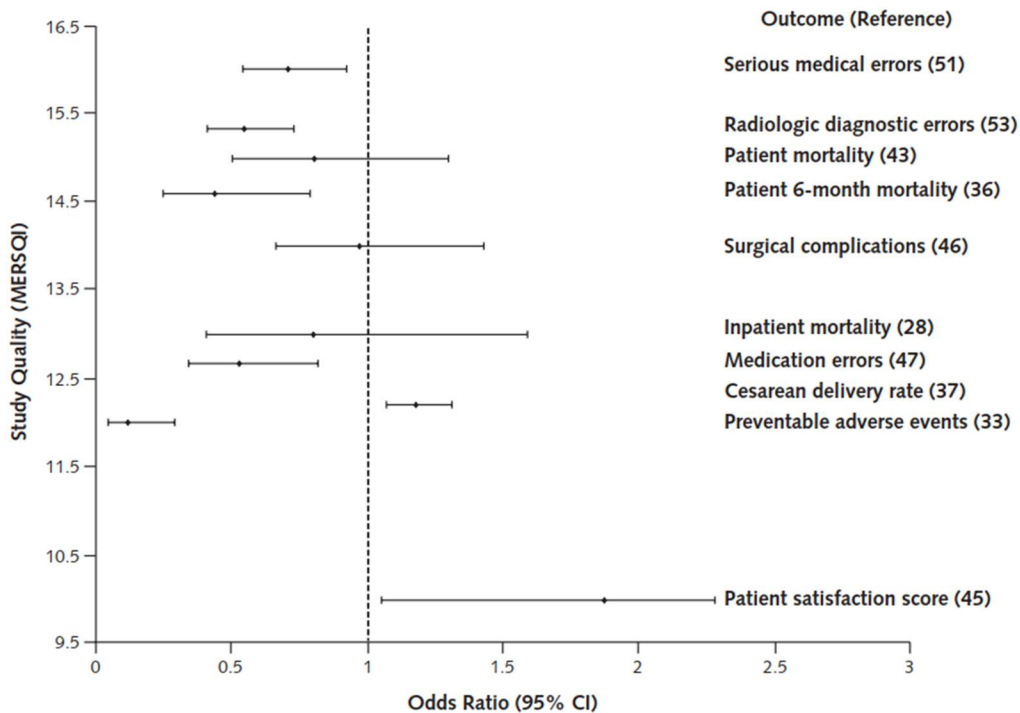


Figura 7 – Tamanho de efeito e qualidade em estudos que examinam associações entre duração do turno e cuidado ao doente. (MERSQI -Medical Education Research Study Quality Instrument). (44)

das conclusões. Mencionam, por fim, a necessidade de estudos futuros para esclarecer a exequibilidade, aceitação e sustentabilidade das soluções, em estudos multi-institucionais. (44)

A nível das capacidades não técnicas, um estudo sobre o impacto na privação de sono nestas capacidades em internos de anestesia, num cenário de simulação de situação de crise no bloco operatório, revelou que as capacidades não técnicas estão reduzidas, com significado estatístico, no grupo com privação de sono (particularmente a nível do trabalho em equipa). Este grupo apresenta ainda, no estudo, um aumento da sonolência e diminuição da confiança nas capacidades anestésicas.(45)

Por outro lado, nas capacidades técnicas, um estudo avaliou o efeito da privação de sono e estar de chamada na noite anterior na qualidade das colonoscopias de rastreio, em doentes de risco médio, sem sintomas ou doenças colo-rectais, história de cancro ou lesões pré-cancerígenas. Verificou-se uma percentagem significativamente inferior de adenomas detectados nos doentes rastreados por endoscopistas que tinham realizados procedimentos emergentes na noite de chamada comparados com os controlos (30 vs. 39%; $P=0.0043$); apurou-se ainda que os procedimentos eram mais prolongados na fase de retirada do colonoscópio (fase de detecção de alterações) quando comparados com os controlos, quer nos procedimentos em que foram detectados pólipos, quer nos em que não se detectaram ou removeram pólipos (o tempo de intubação cecal foi semelhante). Na comparação entre procedimentos realizados por endoscopistas que estiveram de chamada, mas não realizaram procedimentos emergentes não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de doentes em que foram detectados adenomas.(46)

A diminuição na taxa de adenomas detectados tem o potencial para levar a um aumento do número de cancros colo-rectais por progressão de lesões pré-malignas. Os autores salientam que o objectivo primário de reconhecer o impacto da privação de sono é melhorar a segurança do doente e do médico, e sugerem algumas medidas: não marcar colonoscopias de rastreio para um endoscopista no dia seguinte a uma noite de chamada, ter um endoscopista para realizar os procedimentos emergentes nocturnos, ter um médico de reserva para realizar os procedimentos de rastreio se o médico de chamada tiver realizado procedimentos emergentes na noite de chamada. (46)

Para além das longas horas a que são sujeitos os médicos encontram-se ainda sujeitos a outras influências que podem diminuir a sua qualidade de sono e podendo assim afectar, como os estudos anteriores sugerem, a sua capacidade de prestação de cuidados.

Um estudo realizado na China detectou uma prevalência de violência no local de trabalho (VLT) de 83,4%, associando a exposição a VLT a uma menor qualidade subjectiva de sono ($r=-0.281$, $p<0.001$) e a um maior stress psicológico ($r=0.382$, $p<0.001$), sendo este último em parte o mediador entre a VLT e a fraca qualidade subjectiva de sono. (47)

Um estudo realizado em Portugal, em internos, identificou que o grupo sujeito a privação de sono tinha maior sonolência diurna na Escala de Sonolência de *Epworth*, mais omissões e piores resultados de concentração, maior latência de resposta e mais erros a estímulos simples nos testes psicomotores, menor índice de perfeição no teste de instrução. Os autores salientam na conclusão que “a prática médica implica uma quantidade significativa de privação de sono e que muitos profissionais não estão alertados para os efeitos nefastos, para os próprios e para os doentes, ameaçando a boa prática clínica”. (48)

Ainda que *Kramer* refira, na sua revisão de 2010 sobre as causas do erro médico, que não existe evidência consistente que um longo período de vigília se associe a mais erros médicos graves na clínica (36), o impacto da privação de sono na saúde da população médica deve ser tida em conta.

Baldwin refere, no seu estudo por questionário aos internos, em 2004, que menos horas de sono se associam de forma significativa a défices em várias variáveis (profissionais, educacionais e de saúde) – correlação negativa entre o número de horas de sono reportado e: a) erros médicos; b) conflitos com os assistentes, outros internos e pessoal de enfermagem; c) ser nomeado num processo de negligência; d) trabalhar em condições alteradas; e) nível de stress; f) doença; g) acidentes pessoais ou lesões; h) uso de álcool; i) alteração significativa de peso; j) toma de medicação para permanecer acordado e lidar com o internato. (42)

Nos últimos anos a saúde da população médica tem sido alvo de interesse, a título de exemplo a preocupação suscitada pela elevada taxa de *burnout* (49). Esta inquietação foi materializada formalmente num dos três novos pontos integrantes da Declaração de Genebra (na revisão aprovada a 14 de Outubro de 2017, em Assembleia Geral da

Associação Médica Mundial - AMM ou WMA na sigla inglesa). Na nova declaração consta a promessa “Cuidarei da minha saúde, bem-estar e capacidades para prestar cuidados da maior qualidade” (50) reforçando a obrigação ética do cuidado da própria saúde de modo garantir a prestação de cuidados da maior qualidade.

Embora exista evidência controversa, a decisão de políticas para regulamentação das horas de trabalho, descanso e rotação de turnos deve ter em conta o interesse de todos os envolvidos, ser fundamentada em evidência de excelente qualidade com estudos de exequibilidade e sustentabilidade, não esquecendo a avaliação dos custos decorrentes de erros médicos e da diminuição de produtividade ou faltas ao trabalho (decorrentes por exemplo do aumento da susceptibilidade a infecções virais, como previamente visto). A ponderação ética não poderá ser descuidada nesta avaliação, devendo levar a considerar se é correcto prejudicar a saúde dos profissionais de saúde por uma questão de eficiência económica.

Métodos de avaliação do sono

Na comparação entre as medidas de caracterização do sono os questionários subjectivos apresentam menor associação com a polissonografia e actigrafia em doentes com maiores níveis de hostilidade, mais sintomas depressivos e pior percepção global da saúde. No questionário retrospectivo e diário do sono os indivíduos reportam mais horas de sono do que as registadas pela polissonografia (que regista, em média, menos 20 a 30 minutos do que nas estimativas). A polissonografia apresenta uma relação modesta com a duração do sono habitual auto-declarada retrospectiva (menos de 2% de variância sobreponível). (51)

O estudo que retira estas conclusões excluiu indivíduos com trabalho por turnos e grávidas, recrutando exclusivamente indivíduos de meia idade (45 a 78 anos, com média de idades de 60 anos), excluindo uma faixa etária considerável da população médica.(51)

Continuam a ser desenvolvidos instrumentos para avaliar o sono, tendo a *National Sleep Foundation* (NSF) recentemente desenvolvido o *Sleep Health Index* (SHI) um questionário de 14 perguntas para avaliar a saúde do sono na população em geral em três áreas – duração, qualidade e patologia. (52)

Recomendações relativas à duração e parâmetros de qualidade do sono

A duração do sono e qualidade de sono são parâmetros importantes como já elucidado. Salientam-se das recomendações da *National Sleep Foundation* (NSF) os grupos que constituíram a maioria da população médica activa. Para os jovens entre os 18 e 25 anos recomendam-se 7 a 9 horas de sono, podendo ser apropriadas 6 ou 10 a 11 horas de sono consoante a variabilidade inter-individual, não devendo ser inferior a 6 ou superior a 11 horas. Para adultos dos 26 aos 64 anos a NSF recomenda 7 a 9 horas de sono, podendo ser apropriadas 6 ou 10 horas, consoante a variabilidade inter-individual, não devendo ser inferior a 6 ou superior a 10 horas. Para adultos mais velhos, com 65 ou mais anos são recomendadas 7 a 8 horas de sono, podendo ser apropriadas 5 a 6 ou 9 horas, consoante a variabilidade inter-individual, não devendo ser inferior a 5 ou superior a 9 horas. De notar que pode ocorrer um viés para maiores durações de tempo de sono, uma vez que as recomendações se basearam em dados reportados e o tempo real de sono é geralmente inferior ao tempo passado na cama. (2)

| Duração Do Sono | Grupo Etário: | Adequada | Pode Ser Adequada | Inadequada |
|-----------------|-------------------------|----------|-------------------|------------|
| | Jovem Adulto (18 a 24a) | 7 a 9h | 6h; 10 a 11h | <6h; >11h |
| | Adulto (25 a 64) | 7 a 9h | 6h; 10h | <6h; >10h |
| | Adulto + velho (≥65a) | 7 a 8h | 5 a 6h; 9h | <5h; >9h |

Tabela 2 - Tabela-resumo das recomendações da NSF relativas à duração de sono nos grupos etários dos adultos (jovens a adultos mais velhos).(2)

Quanto aos parâmetros de qualidade do sono a NSF considerou a latência de sono, despertares superiores a 5 minutos, tempo acordado após o início do sono, eficiência do sono, medidas arquitecturais do sono (REM, N1, N2, N3), medidas relativas a sestas (sestas em 24 horas, duração das sestas, e frequência das sestas). Os dados podem ser observados no quadro abaixo. Globalmente a NSF considerou que latências de sono inferiores, menos despertares, menos tempo acordado após início do sono e uma eficiência de sono elevada como indicadores de boa qualidade de sono.

Na avaliação dos dados a NSF salienta que os indicadores de arquitectura do sono geraram menos consenso por falta de evidência e que poderá ser mais útil usar uma medida compósita relacionando os diferentes componentes e não através de uma avaliação individual. Salientam ainda que a literatura utilizada não diferenciou sestas planeadas e não planeadas pelo que não foi possível distinguir a influência destas como

indicadores da qualidade de sono. Salientam ainda que o sono varia com a idade, sexo e que não se diferenciaram os períodos pré e pós-menopáusicos. (3)

| Parâmetro da Qualidade do Sono | Grupo Etário: | Indicador de Sono de: | | | |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|-------|
| | | Boa Qualidade | Não de Boa Qualidade | Má Qualidade | |
| Latência do Sono | Jovem Adulto (18 a 24a) | ≤ 15m; 16 a 30m | | 45 a 60m | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | >60m | |
| Eficiência do Sono | Jovem Adulto (18 a 24a) | ≥85% | ≤ 64% | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | ≤ 74% |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | |
| Despertar >5m | Jovem Adulto (18 a 24a) | ≤ 1 | ≥4 | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | ≤ 2 |
| Tempo Acordado Após Início do Sono | Jovem Adulto (18 a 24a) | ≤20m | ≥41 | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | ≥51 |
| REM | Jovem Adulto (18 a 24a) | 21 a 30% | ≥41% | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | |
| N1 | Jovem Adulto (18 a 24a) | ≤ 5% | ≥20% | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | ≥26% |
| N2 | Jovem Adulto (18 a 24a) | | ≥81% | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | |
| N3 | Jovem Adulto (18 a 24a) | 16%-20% | ≤ 5% | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | |
| Nº Sestas em 24h | Jovem Adulto (18 a 24a) | 0 | ≥3 | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | ≥4 |
| Duração das Sestas (min) | Jovem Adulto (18 a 24a) | | ≥100 min | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | |
| Frequência das Sestas/semana | Jovem Adulto (18 a 24a) | 0 | | | |
| | Adulto (25 a 64) | | | | |
| | Adulto + velho (>=65a) | | | | |

Tabela 3 - Tabela-resumo das recomendações da NSF relativas à qualidade de sono nos grupos etários dos adultos (jovens a adultos mais velhos). (3)

Agradecimentos

Agradeço as pessoas que permitiram que este trabalho fosse concluído:

Ao Professor Doutor Óscar Dias pela orientação e apoio permanente mesmo apesar das dificuldades que foram surgindo ao longo da realização da tese.

Ao Dr. Marco Simão pela orientação.

À Clínica Universitária de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

À minha irmã pelos conselhos e a toda a família pelo apoio que foi permitindo, de diversas formas, que o trabalho fosse concluído.

À Inês e à Rita pelo apoio, pelos conselhos e por partilharem a aventura que os últimos 6 anos têm sido.

Bibliografia

1. Areal, C. C., Warby, S. C., and Mongrain, V. (2017) Sleep loss and structural plasticity. *Current Opinion in Neurobiology* 44: 1-7
2. Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., Hazen, N., Herman, J., Katz, E. S., Kheirandish-Gozal, L., Neubauer, D. N., O'Donnell, A. E., Ohayon, M., Peever, J., Rawding, R., Sachdeva, R. C., Setters, B., Vitiello, M. V., Ware, J. C., and Adams Hillard, P. J. (2015) National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation* 1: 40-43
3. Ohayon, M., Wickwire, E. M., Hirshkowitz, M., Albert, S. M., Avidan, A., Daly, F. J., Dauvilliers, Y., Ferri, R., Fung, C., Gozal, D., Hazen, N., Krystal, A., Lichstein, K., Mallampalli, M., Plazzi, G., Rawding, R., Scheer, F. A., Somers, V., and Vitiello, M. V. (2017) National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation* 3: 6-19
4. Raven, F., Van der Zee, E. A., Meerlo, P., and Havekes, R. (2017) The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function. *Sleep Medicine Reviews* 39:3-11
5. Cappuccio, F. P., and Miller, M. A. (2017) Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Current Cardiology Reports* 19: 110
6. (CDC), C. f. D. C. a. P. (2011) Effect of short sleep duration on daily activities--United States, 2005-2008. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 60: 239-242
7. Zhang, J., Zhu, Y., Zhan, G., Fenik, P., Panossian, L., Wang, M. M., Reid, S., Lai, D., Davis, J. G., Baur, J. A., and Veasey, S. (2014) Extended wakefulness: compromised metabolics in and degeneration of locus ceruleus neurons. *Journal of Neuroscience* 34: 4418-4431
8. Zhu, Y., Fenik, P., Zhan, G., Somach, R., Xin, R., and Veasey, S. (2016) Intermittent Short Sleep Results in Lasting Sleep Wake Disturbances and Degeneration of Locus Coeruleus and Orexinergic Neurons. *Sleep* 39: 1601-1611
9. Zhao, Z., Zhao, X., and Veasey, S. C. (2017) Neural Consequences of Chronic Short Sleep: Reversible or Lasting? *Frontiers in Neurology* 8: 235
10. Haigis, M. C., and Guarente, L. P. (2006) Mammalian sirtuins--emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes & Development* 20: 2913-2921
11. Simpson, N. S., DiIombi, M., Scott-Sutherland, J., Yang, H., Bhatt, V., Gautam, S., Mullington, J., and Haack, M. (2016) Repeating patterns of sleep restriction and recovery: Do we get used to it? *Brain, Behavior, and Immunity* 58: 142-151
12. Zhu, Y., Fenik, P., Zhan, G., Xin, R., and Veasey, S. C. (2015) Degeneration in Arousal Neurons in Chronic Sleep Disruption Modeling Sleep Apnea. *Frontiers in Neurology* 6: 109
13. Ramesh, V., Nair, D., Zhang, S. X., Hakim, F., Kaushal, N., Kayali, F., Wang, Y., Li, R. C., Carreras, A., and Gozal, D. (2012) Disrupted sleep without sleep curtailment induces sleepiness and cognitive dysfunction via the tumor necrosis factor- α pathway. *Journal of Neuroinflammation* 9: 91
14. Abushov, B. M. (2010) Morphofunctional analysis of the effects of total sleep deprivation on the CNS in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 40: 403-409
15. Mueller, A. D., Pollock, M. S., Lieblisch, S. E., Epp, J. R., Galea, L. A., and Mistlberger, R. E. (2008) Sleep deprivation can inhibit adult hippocampal

- neurogenesis independent of adrenal stress hormones. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 294: R1693-1703
16. Junek, A., Rusak, B., and Semba, K. (2010) Short-term sleep deprivation may alter the dynamics of hippocampal cell proliferation in adult rats. *Neuroscience* 170: 1140-1152
 17. Fujihara, H., Sei, H., Morita, Y., Ueta, Y., and Morita, K. (2003) Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor. *Journal of Molecular Neuroscience* 21: 223-232
 18. Xu, H., Shen, H., Wang, L., Zhong, Q., Lei, Y., Yang, L., Zeng, L. L., Zhou, Z., Hu, D., and Yang, Z. (2017) Impact on resting-state dynamic functional connectivity following 36 hours of total sleep deprivation. *Brain Research* 1688: 22-32
 19. Van Cauter, E., Spiegel, K., Tasali, E., and Leproult, R. (2008) Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Medicine* 9 Suppl 1: S23-28
 20. Wang, X., Greer, J., Porter, R. R., Kaur, K., and Youngstedt, S. D. (2016) Short-Term Moderate Sleep Restriction Decreases Insulin Sensitivity in Young Healthy Adults. *Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation* 2: 63-68
 21. Montag, S. E., Knutson, K. L., Zee, P. C., Goldberger, J. J., Ng, J., Kim, K. A., and Carnethon, M. R. (2017) Association of sleep characteristics with cardiovascular and metabolic risk factors in a population sample: the Chicago Area Sleep Study. *Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation* 3: 107-112
 22. Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P., and Miller, M. A. (2010) Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33: 414-420
 23. Fung, M. M., Peters, K., Redline, S., Ziegler, M. G., Ancoli-Israel, S., Barrett-Connor, E., Stone, K. L., and Group, O. F. i. M. R. (2011) Decreased slow wave sleep increases risk of developing hypertension in elderly men. *Hypertension* 58: 596-603
 24. Haack, M., Serrador, J., Cohen, D., Simpson, N., Meier-Ewert, H., and Mullington, J. M. (2013) Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: a pilot study. *Journal of Sleep Research* 22: 295-304
 25. Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P., and Miller, M. A. (2010) Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 33: 585-592
 26. van Dalsen, J. H., and Markus, C. R. (2017) The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 39: 187-194
 27. Feld, G. B., and Born, J. (2017) Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Current Opinion in Neurobiology* 44: 20-27
 28. Slama, H., Chylinski, D. O., Deliens, G., Leproult, R., Schmitz, R., and Peigneux, P. (2017) Sleep deprivation triggers cognitive control impairments in task-goal switching. *Sleep* 41
 29. Chua, E. C., Fang, E., and Gooley, J. J. (2017) Effects of total sleep deprivation on divided attention performance. *PLoS One* 12: e0187098
 30. Whitney, P., Hinson, J. M., Satterfield, B. C., Grant, D. A., Honn, K. A., and Van Dongen, H. P. A. (2017) Sleep Deprivation Diminishes Attentional Control Effectiveness and Impairs Flexible Adaptation to Changing Conditions. *Scientific Reports* 7: 16020
 31. Boardman, J. M., Bei, B., Mellor, A., Anderson, C., Sletten, T. L., and Drummond, S. P. A. (2017) The ability to self-monitor cognitive performance during

- 60 h total sleep deprivation and following 2 nights recovery sleep. *Journal of Sleep Research*
32. Goel, N. (2017) Neurobehavioral Effects and Biomarkers of Sleep Loss in Healthy Adults. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 17: 89
 33. Almeida, C. M., and Malheiro, A. (2016) Sleep, immunity and shift workers: A review. *Sleep Science* 9: 164-168
 34. Bioulac, S., Franchi, J. M., Arnaud, M., Sagaspe, P., Moore, N., Salvo, F., and Philip, P. (2017) Risk of Motor Vehicle Accidents Related to Sleepiness at the Wheel: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep* 40
 35. Asch, D. A., and Parker, R. M. (1988) The Libby Zion case. One step forward or two steps backward? *New England Journal of Medicine* 318: 771-775
 36. Kramer, M. (2010) Sleep loss in resident physicians: the cause of medical errors? *Frontiers in Neurology* 1: 128
 37. Landrigan, C. P., Barger, L. K., Cade, B. E., Ayas, N. T., and Czeisler, C. A. (2006) Interns' compliance with accreditation council for graduate medical education work-hour limits. *Journal of the American Medical Association* 296: 1063-1070
 38. McDonald, C. J., Weiner, M., and Hui, S. L. (2000) Deaths due to medical errors are exaggerated in Institute of Medicine report. *Journal of the American Medical Association* 284: 93-95
 39. Makary, M. A., and Daniel, M. (2016) Medical error-the third leading cause of death in the US. *British Medical Journal* 353: i2139
 40. Wachter, R. M. (2004) The end of the beginning: patient safety five years after 'to err is human'. *Health Affairs Suppl Web Exclusives*, W4: 534-545
 41. Donchin, Y., Gopher, D., Olin, M., Badihi, Y., Biesky, M., Sprung, C. L., Pizov, R., and Cotev, S. (1995) A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 23: 294-300
 42. Baldwin, D. C., and Daugherty, S. R. (2004) Sleep deprivation and fatigue in residency training: results of a national survey of first- and second-year residents. *Sleep* 27: 217-223
 43. Desai, S. V., Asch, D. A., Bellini, L. M., Chaiyachati, K. H., Liu, M., Sternberg, A. L., Tonascia, J., Yeager, A. M., Asch, J. M., Katz, J. T., Basner, M., Bates, D. W., Bilimoria, K. Y., Dinges, D. F., Even-Shoshan, O., Shade, D. M., Silber, J. H., Small, D. S., Volpp, K. G., Shea, J. A., and Group, i. R. (2018) Education Outcomes in a Duty-Hour Flexibility Trial in Internal Medicine. *New England Journal of Medicine*
 44. Reed, D. A., Fletcher, K. E., and Arora, V. M. (2010) Systematic review: association of shift length, protected sleep time, and night float with patient care, residents' health, and education. *Annals of Internal Medicine* 153: 829-842
 45. Neuschwander, A., Job, A., Younes, A., Mignon, A., Delgoulet, C., Cabon, P., Mantz, J., and Tesniere, A. (2017) Impact of sleep deprivation on anaesthesia residents' non-technical skills: a pilot simulation-based prospective randomized trial. *British Journal of Anaesthesia* 119: 125-131
 46. Benson, M., Grimes, I., Gopal, D., Reichelderfer, M., Soni, A., Benson, H., Austin, K., and Pfau, P. (2014) Influence of previous night call and sleep deprivation on screening colonoscopy quality. *American Journal of Gastroenterology* 109: 1133-1137
 47. Sun, T., Gao, L., Li, F., Shi, Y., Xie, F., Wang, J., Wang, S., Zhang, S., Liu, W., Duan, X., Liu, X., Zhang, Z., Li, L., and Fan, L. (2017) Workplace violence, psychological stress, sleep quality and subjective health in Chinese doctors: a large cross-sectional study. *BMJ Open* 7: e017182

48. Sanches, I., Teixeira, F., dos Santos, J. M., and Ferreira, A. J. (2015) Effects of Acute Sleep Deprivation Resulting from Night Shift Work on Young Doctors. *Acta Médica Portuguesa* 28: 457-462
49. Vala, J., Pinto, A. M., Moreira, S., and Lopes, R. C. (2016) Burnout na Classe Médica. In: Lisboa, I. d. C. S. d. U. d., and Médicos, C. N. E. d. O. d., eds.
50. WMA. WMA Declaration of Geneva. 8th WMA General Assembly, World Medical Association, Chicago, United States
51. Matthews, K. A., Patel, S. R., Pantesco, E. J., Buysse, D. J., Kamarck, T. W., Lee, L., and Hall, M. H. (2018) Similarities and differences in estimates of sleep duration by polysomnography, actigraphy, diary, and self-reported habitual sleep in a community sample. *Sleep Health* 4: 96-103
52. Knutson, K. L., Phelan, J., Paskow, M. J., Roach, A., Whiton, K., Langer, G., Hillygus, D. S., Mokrzycki, M., Broughton, W. A., Chokroverty, S., Lichstein, K. L., Weaver, T. E., and Hirshkowitz, M. (2017) The National Sleep Foundation's Sleep Health Index. *Sleep Health* 3: 234-240