

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UFMG

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Wagner José Martorina

Duração do Sono e Controle Glicêmico em Pacientes com
***Diabetes mellitus* tipo 2**

Belo Horizonte

2019

Wagner José Martorina

Duração do Sono e Controle Glicêmico em Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Neurociências

Orientador: Professor: Dr. Almir Ribeiro Tavares Junior

Belo Horizonte

2019

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a todos os pacientes que participaram desta pesquisa. Sem o voluntarismo, interesse, carinho e paciência deles para responder aos extensos questionários deste projeto, não seria possível realiza-lo com êxito. Muito obrigado!

Agradeço ao meu orientador, o Dr. Almir Tavares, por ter acreditado em minha capacidade de realizar este trabalho e, também, por ter me orientado exaustivamente em encontros semanais, sempre apontando com extrema cordialidade a melhor direção.

Agradeço à minha esposa Luciana Charchar por ter me apoiado na árdua tarefa de conduzir e executar este projeto. Um mestrado demanda intensa dedicação em diversas etapas: elaboração do projeto, aprovações, disciplinas em finais de semana, coleta de dados, análises e muitos outros afazeres. Tamanho desafio só é possível com o devido apoio.

Agradeço à minha mãe, ao meu irmão e à amiga Nágila, pelo orgulho demonstrado e por entenderem a ausência que a dedicação a esse projeto impôs em vários momentos.

Agradeço à Pia e ao Eduardo pelo carinho e apoio de sempre.

Por fim, agradeço enormemente aos meus amigos por tornarem as nossas vidas mais leves e cheias de sentido. Muito obrigado!

Tudo aquilo que o homem ignora, não existe para ele. Por isso o universo de cada um se resume ao tamanho de seu saber.

Albert Einstein

RESUMO

A importância do sono adequado para a saúde humana tem sido mostrada pelas ciências há vários anos. A duração do sono (DS), quando inadequada (curto ou longo), está associada a um risco aumentado de doenças como obesidade, *diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer e maior mortalidade. Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2), alguns estudos têm sugerido uma associação entre DS longa e curta e um pior controle glicêmico (CG). Entretanto, há muitas controvérsias, do ponto de vista metodológico, relacionadas a esses trabalhos. Isso decorre do fato de que tal associação é complexa, bidirecional e apresenta muitas possíveis variáveis mediadoras e de confusão, nem sempre consideradas simultaneamente nesses trabalhos. Diante disso, este trabalho visou responder à seguinte pergunta: existe uma associação independente entre DS curta / longa e CG em pacientes externos com DMT2 em comparação com a DS intermediária? Usando definições atualizadas de DS, consideramos simultaneamente todos os fatores de confusão e mediadores que emergiram mais recentemente na literatura: idade, gênero, dieta, atividade física, obesidade, dor noturna, noctúria, qualidade do sono, cronótipo, apneia obstrutiva do sono (AOS), sintomas depressivos, álcool, cafeína, tabagismo, número de consultas anuais com endocrinologista, história familiar de DMT2 e medicação para o sono. O desenho do estudo foi transversal, participaram 140 pacientes externos com DMT2, com idades entre 40 e 65 anos e meta glicêmica estimada pela glicohemoglobina (HbA1c) menor do que 7%. Avaliou-se, assim, quais variáveis, incluindo HbA1c, associaram-se significativamente com DS curta (<6 horas) ou longa (>8 horas), quando comparada a DS intermediária (6-8 horas). Os nossos resultados mostraram que níveis maiores de HbA1c aumentaram a probabilidade de pertencer ao grupo de DS curta ($p < 0,001$) e que um melhor escore de qualidade do sono, noctúria e maior tendência a matutuidade aumentaram a probabilidade de pertencer ao grupo de DS longa ($p < 0,05$). Concluímos que há uma associação independente entre DS curta e maiores níveis de HbA1c e que a associação entre DS longa e HbA1c pode ser um viés relacionado a variáveis não incluídas em estudos prévios, principalmente a AOS. Estudos prospectivos poderão elucidar se intervenções no CG poderiam estender a duração do sono e melhorar a qualidade de vida de pacientes com DS curta e também se intervenções na DS seriam uma nova ferramenta para melhorar o controle glicêmico de pacientes com DMT2.

Palavras-chaves: curta duração do sono; *diabetes mellitus* tipo 2; glicohemoglobina; controle glicêmico; viés.

ABSTRACT

For several years, science has been pointing to the importance of an adequate sleep for human health. Sleep duration (SD), when inadequate (short or long), is associated with an increased risk of diseases such as obesity, *diabetes mellitus*, cardiovascular diseases, some cancers and higher mortality. In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), some studies have suggested an association between long and short sleep duration and worse glycemic control (GC). However, there are many controversies, from a methodological point of view, regarding these works. This is due to the fact that such association is complex, bidirectional and presents many possible mediating and confounding variables, not always considered simultaneously in these works. In view of this, this work aimed to answer the following question: is there an independent association between short / long SD and GC in outpatients with T2DM compared to intermediate SD? Using updated definitions of SD, we simultaneously considered all the confounding factors and mediators that emerged most recently in the literature: age, gender, diet, physical activity, obesity, night pain, nocturia, sleep quality, chronotype, obstructive sleep apnea (OSA), depressive symptoms, alcohol, caffeine, tobacco, number of annual consultations with endocrinologists, family history of T2DM and sleep medication. The study design was transversal; 140 outpatients with T2DM participated in the study, with ages ranging from 40 to 65 and glycohemoglobin (HbA1c) estimated glycemic target below 7%. The authors evaluated which variables, including HbA1c, were significantly associated with short (<6 hours) or long (> 8 hours) SD when compared to intermediate SD (6-8 hours). Results showed that higher levels of HbA1c increased the probability of belonging to the short SD group ($p < 0.001$) and that a better sleep quality score, nocturia and greater tendency to maturity increased the probability of belonging to the long SD group ($p < 0.05$). Based on the results, it was possible to conclude that there is an independent association between short SD and higher levels of HbA1c and that the association between long SD and HbA1c may be biased due to variables not included in previous studies, especially OSA. Prospective studies could elucidate whether interventions in glycemic control could extend SD and improve the quality of life of patients with short SD, and also whether interventions in SD would be a new tool to improve the CG of patients with T2DM.

Keywords: short duration of sleep; type 2 diabetes mellitus; glycohemoglobin; glycemic control; bias

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos e epidemiológicos: 140 pacientes com DMT2 39

Tabela 2 - Razão de prevalência para sono curto e longo comparado ao sono intermediário. Variáveis com $p \leq 0,2$ na análise univariada Log-binomial..... 40

Tabela 3 - Resultado do modelo log-binomial multivariado para sono curto 41

Tabela 4 - Resultado do modelo log-binomial multivariado para sono longo 41

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Diabetes
AOS	Apneia obstrutiva do sono
CG	Controle glicêmico
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DMT2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
EEG	Eletroencefalograma
Elza	Estudo longitudinal de saúde do adulto
HbA1c	Glicohemoglobina
IDF	Federação Internacional de Diabetes
NHANES	<i>National Health and Nutritional Examination Survey</i>
NREM	Movimento não rápido dos olhos
MEQ	<i>Morningness-Eveningness Questionnaire</i>
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire 9</i>
PSQI	Índice de qualidade do sono de Pittsburgh
PRIME-MD	<i>Primary Care Evaluation of Mental Disorders</i>
REM	Movimento rápido dos olhos
STOP BANG	<i>Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference, and Gender</i>
TFEQ-21	<i>Three factor Questionnaire - 21</i>
UKPDS	<i>UK Prospective Diabetes Study</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 (DMT2)	10
1.1.1 A meta glicêmica no DMT2	12
1.2 O sono	14
1.2.1 Distúrbios da duração do sono	15
1.3 Sono e DMT2	17
1.3.1 Duração do sono e DMT2	17
1.3.2 Apneia Obstrutiva do Sono e DMT2	19
1.3.3 Qualidade do sono e DMT2	20
1.3.4 Cronótipos humanos e DMT2	21
1.3.5 Sonolência excessiva diurna e DMT2	22
1.4 Controle glicêmico no DMT2 e duração do sono: uma associação complexa e bidirecional	23
1.4.1 Bidirecionalidade	23
1.4.2 Complexidade	24
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo geral	24
2.2 Objetivos específicos	25
3 MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1 Delineamento do estudo e aspectos éticos	25

3.2 Amostra	26
3.3 Participantes	27
3.3.1 Critérios de inclusão	27
3.3.2 Critérios de exclusão	27
3.4 Coleta de dados	27
3.5 Instrumentos	28
3.5.1 Questionário de matutividade e vespertividade de Horne & Ostberg	28
3.5.2 Questionário de qualidade do sono de Pittsburgh	29
3.5.3 Estimativa da duração do sono.....	30
3.5.4 Escala de sonolência excessiva diurna de Epworth	31
3.5.5 Questionário de STOP BANG - risco de apneia do sono.....	31
3.5.6 Sintomas depressivos: <i>Patient Health Questionnaire-9</i>	32
3.5.7 Avaliação da dieta pelo <i>Three factor Questionnaire 21</i>	33
3.5.8 Variáveis obtidas durante entrevista clínica	35
3.5.9 Variáveis obtidas pelo exame físico e exames laboratoriais	35
4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA	36
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO	48
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
9 APÊNDICES	57

10 ANEXOS	69
------------------------	-----------

1 Introdução

1.1 *Diabetes mellitus* tipo 2

O *diabetes mellitus* é uma doença caracterizada por hiperglicemia crônica. Há vários tipos de *diabetes mellitus* (*diabetes mellitus* tipo 1, *diabetes mellitus* tipo 2, *diabetes mellitus* gestacional, *diabetes* monogênico, *diabetes mellitus* secundário ao uso de drogas). A distinção entre esses subtipos é baseada na evolução e na fisiopatologia da doença. O *diabetes mellitus* tipo 1, por exemplo, é uma doença autoimune com surgimento agudo de hiperglicemia. Já o DMT2, tema desse trabalho, é uma doença relacionada ao estilo de vida e cuja hiperglicemia surge de forma lenta e insidiosa (Skyler et al., 2017).

A maior incidência e prevalência de DMT2 ocorre em adultos a partir da quarta década de vida, embora se descreva em alguns países um aumento da incidência entre crianças e adultos jovens (Skyler et al., 2017). Trata-se de uma doença poligênica, hereditária e relacionada a fatores ambientais. Dentre eles, destacam-se hábitos dietéticos inadequados e sedentarismo que contribuem para o seu principal fator de risco: a obesidade (DeFronzo et al., 2015). Outros fatores são o envelhecimento, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes gestacional e a presença de componentes da síndrome metabólica como dislipidemia e hipertensão arterial (Lucio Vilar, 2009).

A fisiopatologia do DMT2 envolve resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, aumento da lipólise e redução da síntese e secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Nos últimos anos, outros mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela hiperglicemia, como o aumento da reabsorção tubular renal de glicose e a deficiência na produção intestinal de incretinas, foram elucidados (DeFronzo et al., 2015). O entendimento da fisiopatologia dessa doença, portanto, ainda não está completo e sim em evolução.

Apesar dos recentes avanços na fisiopatologia do DMT2, as estimativas atuais preveem um aumento do número de casos nas próximas décadas. Dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) de 2015, apontavam que 415 milhões de pessoas conviviam com essa doença no mundo, sendo que a previsão para 2040 é de que esse número aumente para 642 milhões

(Ogurtsova et al., 2017). No Brasil, dados do estudo longitudinal de saúde do adulto (Elza) de 2014 apontavam que 19,4 % da população apresentava esse diagnóstico. A maioria dos casos, mais de 90%, eram de DMT2 (Schmidt et al., 2014). O aumento da prevalência de DMT2 tem sido associado a vários fatores, como: urbanização rápida, estilo de vida sedentário, aumento do número de casos de obesidade, crescimento e envelhecimento populacional e maior sobrevivência dos indivíduos que já apresentam a doença (Hu, 2011). Mais recentemente, um novo fator de risco tem sido relacionado ao aumento da incidência de DMT2: os distúrbios da DS (Cespedes et al., 2016; Han et al., 2016; Kim, Chang, Sung, & Ryu, 2017; Maskarinec et al., 2018; Nuyujukian et al., 2016; Shan et al., 2015).

O aumento da incidência dessa doença é preocupante, pois representa uma elevação dos custos financeiros, individuais e coletivos, relacionados à saúde. Para os pacientes e suas famílias há um aumento dos gastos com medicações e insumos necessários para o adequado manejo da doença. Para os sistemas de saúde há uma elevação dos custos relacionados a internações para o manejo de complicações crônicas: insuficiência renal crônica dialítica, doença arterial periférica (responsável por amputações de extremidades), e doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Além disso, há também elevação dos custos sociais relacionados ao absenteísmo e baixa produtividade no trabalho, decorrentes das comorbidades citadas (Zhuo, Zhang, & Hoerger, 2013).

Podemos dividir as complicações crônicas do DMT2 em macrovasculares e microvasculares. Entre as complicações macrovasculares estão a doença arterial periférica (principal causa de amputação não traumática de membros inferiores), o acidente vascular encefálico e a doença arterial coronariana (essas duas últimas são as principais causas de mortalidade em pacientes com DMT2). Já as complicações microvasculares compreendem a retinopatia diabética (principal causa de cegueira no mundo), a neuropatia e a nefropatia diabética (principal causa de doença renal terminal no mundo). Há também outras comorbidades associadas ao DMT2 não classificadas nem como micro nem como macrovasculares: maior risco de câncer (cólon e pâncreas), maior incidência de doenças musculoesqueléticas, disfunção cognitiva e depressão (Harding, Pavkov, Magliano, Shaw, & Gregg, 2018).

A única forma de se prevenir essas complicações e a mortalidade associada a elas é o rígido controle dos níveis glicêmicos, lipídicos e da pressão arterial dos pacientes com DMT2.

Dados do estudo *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES) demonstram que, apesar do aumento do número de casos da doença, os pacientes já diagnosticados têm apresentado um melhor controle dos níveis glicêmicos nos últimos 10 anos. A média glicêmica desses pacientes, aferida pela HbA1c, caiu de 7,6% para 7,2% nesse período (Ali et al., 2013). Isso tem resultado em um melhor desfecho em termos de complicações microvasculares. O melhor conhecimento da fisiopatologia e o surgimento de um novo arsenal terapêutico nos últimos anos pode ter contribuído para isso. Entretanto, o número de pacientes que mantêm um nível de HbA1c acima da meta ($\geq 7\%$) ainda é alto: 33 a 49 % (Ali et al., 2013). Há várias razões para que o controle glicêmico não seja alcançado entre esses pacientes: esquema de tratamento inadequado, não aderência à dieta, sedentarismo, depressão, etilismo, ausência de apoio multidisciplinar e fatores sociais adversos.

Nos últimos anos, alguns trabalhos científicos têm sugerido que distúrbios de duração e qualidade do sono, respiratórios (AOS), e características individuais do sono relacionadas ao ciclo circadiano (vespertinidade) poderiam interferir negativamente no alcance dessa meta glicêmica (Gozashti, Eslami, Radfar, & Pakmanesh, 2016; Knutson, Ryden, Mander, & Van Cauter, 2006; Ohkuma et al., 2013; Tang et al., 2014). Desses distúrbios, entretanto, aquele relacionado à DS vem se destacando como um dos principais fatores para a piora do CG, mesmo quando outros distúrbios do sono já estão presentes.

1.1.1 A meta glicêmica no DMT2

Um dos principais parâmetros laboratoriais para se definir que um paciente com DMT2 apresenta um CG dentro da meta é a dosagem sérica da HbA1c. Trata-se do produto de uma reação não enzimática entre a glicose e o grupo amino terminal de um resíduo de valina na cadeia beta da hemoglobina. A HbA1c, dada em porcentagem, nos informa o CG referente aos últimos 3 meses antes de sua dosagem. Para harmonizar a metodologia de dosagem da HbA1c nas diversas partes do mundo, foi criado nos Estados Unidos o *National Glycohemoglobin Standardization Program* (Lucio Vilar, 2009). Esse programa objetivou tornar os métodos disponíveis comparáveis e equivalentes àqueles usados nos dois principais estudos sobre CG em pacientes com diabetes mellitus: o *Diabetes Control and Complications Trial* ("The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group," 1986) que avaliou pacientes com

diabetes mellitus tipo 1 e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* ("UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance," 1991) que avaliou pacientes com DMT2. Um dos métodos de dosagem da HbA1c usado nesses estudos e em nosso trabalho foi a cromatografia líquida de alta eficiência.

Segundo a Associação Americana de diabetes (ADA) níveis de HbA1c inferiores a 7% indicam CG adequado. Esse valor de referência é baseado nos dados do DCCT e do UKPDS. Nesses trabalhos, uma HbA1c inferior a 7% foi protetora em relação às complicações microvasculares da doença. Apesar dessa orientação, dado o fato de que o tratamento do DMT2 implica em risco de hipoglicemia, a ADA sugere que alguns grupos de pacientes (insuficiência renal crônica, idosos frágeis, pacientes sem um sistema de apoio à sua doença) podem ter sua meta flexibilizada para valores mais elevados de HbA1c, pois apresentam maior risco de hipoglicemia e maior chance de complicações graves relacionadas a esse evento. Além disso, sugere-se que a meta glicêmica também seja flexibilizada em pacientes que não se beneficiarão de um controle mais rígido. Enquadram-se nesse contexto pacientes com baixa expectativa de vida e pacientes que já apresentam comorbidades importantes e não mais reversíveis com um CG estrito (American Diabetes, 2018b).

Os maiores desafios para se alcançar a meta glicêmica são a não aderência ao tratamento e a inércia terapêutica (Chatterjee, Khunti, & Davies, 2017). A não aderência ao tratamento refere-se à não adesão às medidas não farmacológicas e farmacológicas. As medidas não farmacológicas incluem mudanças no estilo de vida, tais como: redução do peso, dieta saudável, atividade física regular, redução do consumo de álcool e cessação do tabagismo. As medidas farmacológicas referem-se ao uso pelo paciente das medicações conforme a prescrição médica. Já a inércia terapêutica refere-se à relutância do profissional de saúde em buscar através de medidas farmacológicas e não farmacológicas o alvo glicêmico daquele paciente. Esse fato pode estar relacionado à falta de conhecimento, ao medo de efeitos adversos, como hipoglicemia, e à percepção errada de que o paciente não aceitará a intensificação do tratamento.

A partir de 2017, visando aumentar o número de pacientes dentro da meta glicêmica, a ADA passou a recomendar em seu *guideline* anual uma medida não farmacológica no cuidado aos pacientes com diabetes mellitus: a avaliação da DS (American Diabetes, 2018a). Essa recomendação baseou-se naqueles estudos que demonstraram a influência do sono tanto no surgimento quanto no CG do DMT2. Apesar de haver poucos e controversos trabalhos sobre esse tema, a alta prevalência de distúrbios do sono nesses pacientes e a possibilidade de que isso possa impactar o CG foram suficientes para recomendar pelo menos uma observação desse

aspecto. Este trabalho visa avaliar com rigor metodológico em um estudo de vida real se essa associação é verdadeira e, portanto, ratificar ou não a recomendação da ADA. Parte do ceticismo que motivou este trabalho é proveniente não somente de alguns estudos que contrariaram a existência dessa associação (Cooper et al., 2015; Williams, Hu, Patel, & Mantzoros, 2007), mas também dos estudos que a confirmaram (S. W. H. Lee, Ng, & Chin, 2017; Ohkuma et al., 2013) sem, contudo, incluir uma série de variáveis de confusão já estabelecidas em literatura prévia sobre o tema DMT2 e sono.

1.2 O sono

Uma definição simples do sono seria: “um estado comportamental reversível de desengajamento perceptível e falta de resposta ao meio externo e um complexo amalgama de processos fisiológicos e comportamentais” (Casrkardon, 2017).

Podemos dividir o sono em dois estados distintos: movimento rápido dos olhos (REM) e movimento não rápido dos olhos (NREM). Esses dois estados se alternam em um padrão cíclico com duração de aproximadamente 90 minutos. Esses estados existem em praticamente todos os mamíferos e aves e são tão diferentes um do outro como são em relação ao estado de vigília (Winni F. Hofman, 2015).

O sono NREM apresenta uma mínima atividade cerebral. Uma definição do sono NREM seria “um cérebro relativamente ativo, mas ativamente regulador, em um corpo móvel”. O sono NREM era anteriormente subdividido em quatro estágios definidos pelo eletroencefalograma (EEG). Os estágios 1, 2, 3 e 4 representavam um espectro contínuo de profundidade do sono com os limiares de excitação geralmente mais baixos no estágio 1 e os mais altos e mais sincronizados no estágio 4 (Hori et al., 2001). Desde 2007, porém, a Academia Americana de Medicina do Sono tem subdividido o sono NREM em três períodos: N1, N2 e N3. Este último passou a compreender os antigos estágios 3 e 4 (sono de ondas lentas)(Berry et al., 2012).

Uma definição simples para o sono REM seria um cérebro ativo em um corpo paralisado (Dement, 2017). O sono REM é definido pela ativação do EEG, pela atonia muscular e por surtos episódicos de movimentos oculares rápidos. Mecanismos do tronco encefálico medeiam a supressão do tônus motor postural no sono REM, que não apresenta subdivisões. A intensa atividade mental no sono REM humano está relacionada ao sonho. Isso é baseado na memória relatada em 80% dos despertares durante esse estado (Winni F. Hofman, 2015) .

O bom funcionamento dessas fases do sono é fundamental para a saúde, incluindo as nossas funções cerebrais, regulação do apetite, sistema imunológico, cardiovascular e hormonal. Um sono normal é caracterizado por duração suficiente, boa qualidade e regularidade. Estima-se que 70 milhões de pessoas nos estados unidos e 45 milhões de pessoas na Europa tenham alguma desordem crônica do sono. Há em torno de 100 desordens do sono já classificadas, porém as mais importantes estão associadas à falha em se obter a quantidade e qualidade adequada (Medic, Wille, & Hemels, 2017).

Há diversos fatores que podem perturbar o sono normal: genéticos, sociais, psicológicos e biológicos. Fatores relacionados ao estilo de vida incluem consumo excessivo de cafeína e bebidas alcoólicas. Os relacionados ao trabalho incluem a alternância de turnos, a excessiva exposição à luz e circunstâncias estressantes. Há também aqueles relacionados a doenças do sono que são classificados pela Academia Americana de Medicina do Sono como: distúrbios respiratórios do sono, distúrbios de hipersonolência central, distúrbios do ciclo circadiano e as parassomias (Dinges, 2014).

Há várias explicações fisiopatológicas que ligam os distúrbios do sono a outras doenças. Durante os despertares do sono tem sido verificada uma elevação do metabolismo através do aumento de consumo de oxigênio e do consumo de gás carbônico. Um aumento dos níveis de catecolaminas também tem sido correlacionado a essa fragmentação do sono. Além disso, a insônia crônica tem sido associada à elevação dos níveis de cortisol. Já foi demonstrado também que a supressão do sono de ondas lentas está associada à redução da sensibilidade à insulina sem que haja um aumento compensatório dos níveis desse hormônio. Uma outra mudança metabólica seria a alteração nos níveis de hormônios relacionados à fome (elevação da grelina) e à saciedade (redução da leptina) o que pode explicar a associação entre sono de duração curta e maior risco de obesidade. São descritas também várias alterações no sistema imunológico, principalmente em citocinas pró inflamatórias como fator de necrose tumoral, interleucina 1 e 6 e proteína C reativa, geralmente associadas a um sono de duração curta (Medic et al., 2017).

1.2.1 Distúrbios da duração do sono

A duração do sono capaz de promover uma boa saúde ainda é motivo de controvérsias na literatura. É razoável a afirmativa de que o tempo de sono adequado seria aquele necessário para se prevenir a sonolência excessiva diurna (SED). Entretanto, mesmo sendo o sono restaurador, a redução da sua duração tem sido associada à elevação de marcadores inflamatórios e riscos à saúde. No estudo de Patel et al., 2009 foi mostrado que a redução do

tempo de sono auto-relatada se correlacionava com a elevação do fator de necrose tumoral alfa. Esses dados foram ajustados para AOS, obesidade e não correlacionados a hipersonolência diurna. A elevação de marcadores inflamatórios é uma possível explicação para a relação entre distúrbios da duração do sono, maior risco de mortalidade, doença coronariana, obesidade e diabetes (Patel et al., 2009). A instituição *National Sleep Foundation* tem recomendado um tempo de sono mínimo e máximo conforme a faixa etária, para se obter uma boa saúde. Os benefícios documentados do sono suficiente para o desempenho cognitivo, segurança e saúde geral, entretanto, não têm sido suficientes para aumentar o número de pessoas que relatam dormir um tempo suficiente. Pesquisas atuais indicam que 35% a 40% da população adulta dos EUA dorme menos do que o recomendado nas noites de segunda a sexta feira (Dinges, 2014).

O encurtamento da duração do sono resulta de vários fatores, incluindo condições médicas gerais (por exemplo: dor, etilismo, doenças crônicas como DM2, doença renal terminal e doenças respiratórias), distúrbios do sono (AOS, insônia crônica e síndrome das pernas inquietas) características do sono (vespertinidade), demandas de trabalho (incluindo jornadas e turnos prolongados) e uma privação de sono voluntária, não intencional e relacionada a atividades como: assistir um filme até mais tarde da noite, ler um livro, permanecer ao celular ou no computador (Ferrie, Kumari, Salo, Singh-Manoux, & Kivimaki, 2011).

Ambos os tipos de restrição do sono (aguda ou crônica) podem afetar a saúde. Como resultado de um período curto de sono podem ocorrer sintomas de stress; sintomas psicossomáticos; distúrbios do humor, da memória e da cognição; e problemas comportamentais. Esses distúrbios podem se amplificar com a cronificação do quadro, resultando em um maior risco de erros e lesões no local de trabalho, acidentes de trânsito, conflitos pessoais, queixas de saúde e uso de drogas e álcool. Outros problemas decorrentes da restrição crônica do sono, conforme estudos epidemiológicos, incluiriam um maior risco de obesidade, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, mortalidade por todas as causas e até mesmo alguns tipos de câncer, como o colorretal (Itani, Jike, Watanabe, & Kaneita, 2017).

A duração longa do sono também tem sido associada a desfechos negativos para a saúde: doença arterial coronariana, *diabetes*, obesidade e mortalidade (Krittanawong et al., 2017; Tan, Chapman, Cedernaes, & Benedict, 2017). Embora a fisiopatologia permaneça desconhecida, sabe-se que uma longa duração do sono pode ser secundária a um sono de qualidade ruim, não reparador. Uma qualidade do sono ruim, por sua vez, pode ser decorrente de transtornos como ansiedade, depressão, OSA e insônia crônica. Um sono longo, portanto, parece ser um marcador dessas doenças que, por sua vez, podem aumentar o risco de outras doenças como obesidade,

diabetes e doenças cardiovasculares. Os mecanismos fisiopatológicos que ligariam um sono longo a doenças como *diabetes* e obesidade seriam, portanto, indiretos. A AOS, por exemplo, é uma doença frequentemente associada a um sono longo e de qualidade ruim. Uma maior resistência à insulina decorrente do quadro inflamatório decorrente da hipoxemia intermitente típica da AOS explicaria parte do maior risco de DMT2 em pacientes com sono longo. Além disso, uma qualidade do sono inadequada por outras causas tem sido associada à elevação desses marcadores inflamatórios que podem piorar não somente a resistência à ação da insulina como a sua secreção, favorecendo um maior risco de DMT2 (Rajan & Greenberg, 2015).

Grandner e Drumond avaliaram o potencial risco de mortalidade associado a uma duração longa do sono. Para esses autores, há potenciais limitações metodológicas nos estudos epidemiológicos sobre DS longa e riscos à saúde: diferentes definições de longa duração do sono (> 8, > 9, > 10 horas), DS auto relatada, amostras pequenas, desenhos observacionais e ausência de fatores mediadores e de confusão. Esses autores concluem que mais estudos, incluindo os potenciais fatores de confusão presentes na relação entre duração longa do sono e risco de mortalidade, são necessários para investigar essa associação (Stamatakis & Punjabi, 2007).

Nesse sentido, é fundamental que estudos futuros que analisem os riscos à saúde relacionados à longa duração do sono incluam também variáveis como AOS, depressão e outras doenças, pois o sono longo pode ser apenas uma consequência, um marcador dessas, não tendo correlação direta com maior incidência de DMT2, CG no DMT2, obesidade e risco cardiovascular.

1.3 Sono e *diabetes mellitus* tipo 2

1.3.1 Duração do sono e *diabetes mellitus* tipo 2

Os primeiros estudos epidemiológicos sobre esse tema mostravam que indivíduos saudáveis com DS curta ou longa apresentavam um maior risco de desenvolver DMT2. Posteriormente, surgiram outros estudos que relacionavam a DS (curta ou longa) ao mau CG de pacientes que já apresentavam DMT2 (Gozashti et al., 2016; Knutson et al., 2006; Ohkuma et al., 2013; Tang et al., 2014). O desenho transversal desses estudos tem gerado uma grande discussão sobre a relação de causa e efeito entre DS e CG no DMT2. A hipótese principal,

entretanto, é a de que haja uma associação bidirecional entre distúrbios da DS e CG em pacientes com DMT2. Ou seja, o mau CG pode interferir na DS e distúrbios da DS podem interferir negativamente no CG.

Há algumas hipóteses para explicar como o CG ruim pode interferir na DS. Primeiramente, a hiperglicemia pode encurtar o tempo de sono por motivos como a neuropatia diabética dolorosa. Essa é uma conhecida complicação crônica do *diabetes mellitus* que pode, porém, ser exacerbada ou se manifestar de forma aguda durante a hiperglicemia. A principal forma de neuropatia diabética é a polineuropatia diabética sensitivo-motora simétrica distal, cuja interferência na DS ocorre pelo fato de manifestar-se com dor noturna em membros inferiores. A noctúria é outra forma pela qual o mau controle glicêmico no *diabetes mellitus* pode interferir na DS. A hiperglicemia noturna por mecanismos osmóticos pode levar ao aumento da frequência e volume de diurese durante a noite interferindo na qualidade e na duração do sono (Lamond, Tiggemann, & Dawson, 2000). Além disso, condições comumente associadas ao DMT2 também podem interferir na DS: hipertensão arterial, AOS, depressão e ansiedade.

A curta DS, por outro lado, pode interferir no CG de pacientes com DMT2. Estudos experimentais em seres humanos saudáveis e estudos clínicos em pacientes com diabetes mellitus têm proposto alguns mecanismos fisiopatológicos. Um estudo experimental com 11 voluntários saudáveis demonstrou que a restrição do sono para 5,5 horas em relação a um sono de 8,5 horas determinou uma maior resistência à insulina e intolerância à glicose (Nedeltcheva, Kessler, Imperial, & Penev, 2009). Esse trabalho avaliou a resistência à insulina pelo teste oral de tolerância à glicose, que não é o padrão ouro para essa finalidade. Entretanto, em outro estudo com 20 voluntários saudáveis do sexo masculino, a restrição da DS para 5 horas durante a noite resultou em redução da sensibilidade à insulina aferida pelo *clamp euglicêmico* hiperinsulinêmico, um método considerado padrão ouro para avaliação de resistência à insulina (Buxton et al., 2010). Spiegel et al., (2004) avaliaram o impacto da restrição do sono nos níveis de grelina e leptina em 11 homens saudáveis. Nesse trabalho, a restrição do sono foi associada a um aumento nos níveis do hormônio anorexígeno leptina. Essa alteração pode determinar uma menor sensação de saciedade o que implicaria em uma maior ingesta de alimentos e, conseqüentemente, em uma piora do CG (Spiegel, Leproult, et al., 2004). Um outro estudo avaliou o impacto da restrição do sono na atividade física de pacientes com história familiar de DMT2. Nesse estudo, uma restrição do sono para 5,5 horas em relação a um sono de 8,5 horas determinou uma redução na quantidade e intensidade da atividade física dos participantes

(Spiegel, Leproult, & Van Cauter, 1999). Uma redução na atividade física seria mais uma explicação para uma piora dos níveis glicêmicos de pacientes com DMT2 e sono curto.

A associação entre sono longo e CG no DMT2 é menos entendida. Uma possível explicação para um pior CG em pacientes com sono longo seria o fato de que esses pacientes apresentariam uma qualidade do sono ruim. A extensão do sono seria apenas uma forma de compensar um sono de má qualidade secundário a comorbidades como OSA, insônia crônica e depressão, doenças que podem piorar o controle glicêmico.

1.3.2 Apnea obstrutiva do sono e diabetes mellitus tipo 2

A AOS é caracterizada por instabilidade das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em obstrução completa ou parcial dessas vias e interrupção parcial ou total do fluxo aéreo. Esses eventos de apneia (obstrução total) e hipopneia (obstrução parcial) geralmente resultam em alterações da pressão intratorácica e aumento dos esforços respiratórios levando a um breve despertar e restauração da permeabilidade das vias aéreas superiores com o término do evento de apneia / hipopneia. Essas mudanças cíclicas na pressão intratorácica resultam em fragmentação e ruptura da arquitetura do sono (perda do sono profundo e sono REM) contribuindo para a sonolência diurna excessiva observada em pacientes com AOS. Além das alterações mencionadas acima, os eventos de apneia/hipopneia estão frequentemente associados a alterações cíclicas da pressão arterial, da frequência cardíaca e da atividade simpática (Tahrani, 2017). O sintoma mais comum associado à AOS é o ronco. Entretanto, esse sintoma apresenta um baixo valor preditivo positivo, pois muitos roncoadores noturnos não apresentam AOS. Para o diagnóstico, então, deve-se realizar o exame padrão ouro que é a polissonografia, um exame considerado de alto custo. Isso motivou o surgimento de vários questionários de *screening* para indicação da polissonografia, sendo o mais importante deles o STOP-BANG. O diagnóstico e tratamento dessa doença têm grande importância, pois a AOS se associa não somente a um pior metabolismo glicêmico, mas a doenças cardiovasculares e acidentes de trânsito (Attal & Chanson, 2010).

A associação entre AOS e o surgimento de DMT2 tem sido sugerida em vários estudos longitudinais. Tal fato parece ser independente do quadro de obesidade, fator de risco tanto para AOS quanto para DMT2. Os mecanismos propostos para essa associação estariam relacionados ao *stress* oxidativo e à inflamação causados pelos períodos de hipoxemia intermitente durante o sono em pacientes com AOS e também à curta duração e má qualidade do sono desses

pacientes. Esses fatores gerariam aumento da resistência à insulina e disfunção da célula beta pancreática (Attal & Chanson, 2010).

A AOS também tem sido relacionada ao mau CG de pacientes que já apresentam DMT2. Entretanto, faltam ainda estudos longitudinais que comprovem essa associação. O possível impacto da AOS na HbA1c, principal parâmetro de controle glicêmico de pacientes com DMT2, tem variado entre 0,7 e 3,69% em estudos transversais. Essa variação tem sido atribuída a diferenças metodológicas dos estudos sobre esse tema. Uma crítica frequente a esses estudos tem sido a metodologia para se avaliar a presença e gravidade da AOS. A polissonografia, padrão ouro para esse diagnóstico, nem sempre tem sido usada. Em alguns trabalhos, nem mesmo questionários validados para se definir risco de AOS como o STOP BANG têm sido usados, mas sim o auto relato de roncos noturnos (Tahrani, 2017).

Estudos com CPAAP tentado demonstrar os efeitos do tratamento da OSA no controle glicêmico de pacientes com DMT2 têm sido realizados, mas os resultados são variáveis (Labarca, Reyes, Jorquera, Dreyse, & Drake, 2018).

Dada a alta prevalência de AOS em pacientes com DMT2 e o fato de que esse distúrbio respiratório pode afetar o tempo de sono e também o metabolismo glicêmico, é fundamental que a AOS seja incluída em estudos sobre duração do sono e DMT2, pois pode se comportar não apenas como fator confundidor dessa associação, mas também como um fator mediador.

1.3.3 Qualidade do sono e diabetes mellitus tipo 2

A qualidade do sono avaliada de forma subjetiva também tem sido relacionada a alterações no metabolismo glicêmico. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a dificuldade de iniciar o sono, manter-se dormindo, a fragmentação do sono, a sonolência excessiva diurna ou escores gerais indicando má qualidade do sono em questionários específicos como o de Pittsburgh estão associados à hiperglicemia (Cappuccio, D'Elia, Strazzullo, & Miller, 2010). Um maior risco de surgimento de DMT2 ou o descontrole glicêmico em pacientes que já apresentam DMT2 têm sido sugeridos em pacientes com má qualidade do sono (J. A. Lee et al., 2016; Sakamoto et al., 2018). Os mecanismos implicados são semelhantes àqueles que relacionam a curta duração do sono ao descontrole glicêmico de pacientes com DMT2: piora da resistência à insulina por aumento de hormônios contra-reguladores (cortisol, catecolaminas, hormônio do crescimento), quadro inflamatório por aumento de interleucinas, aumento da atividade simpática com consequente redução da

produção de insulina, e alterações de hormônios relacionados à saciedade (leptina) e fome (grelina). Outras doenças também podem mediar um pior controle glicêmico em pacientes com qualidade do sono ruim. Citamos como exemplo doenças e características que pioram a qualidade do sono e que também interferem negativamente no controle glicêmico: AOS, depressão, vespertinidade e insônia crônica. Larcher et al. (2015) sugerem, ainda, a existência de um mecanismo relacionado ao componente hedônico da dieta, que pode interferir no controle glicêmico. Um sono de qualidade ruim levaria a uma escolha de alimentos não saudáveis, mais gordurosos e calóricos, além de comportamentos sedentários, o que acabaria aumentando o risco de obesidade e, conseqüentemente, de DM2 ou de um pior controle glicêmico naqueles já que já apresentam essa doença.

Em 2017, a ADA sugeriu em suas orientações anuais que pacientes com *diabetes mellitus* tivessem aferida na prática diária sua qualidade do sono. Essa recomendação baseou-se em evidências que mostraram uma associação entre distúrbios do sono e mau controle glicêmico. Entretanto, faltam ainda evidências na literatura de que a melhora da qualidade do sono traria benefícios para o CG. Essa é, portanto, uma área promissora em termos de pesquisas científicas sobre diabetes mellitus e sono.

1.3.4 Cronótipos humanos e diabetes mellitus tipo 2

O interesse pelo estudo dos cronótipos humanos como forma de compreender a organização temporal dos processos regulatórios do corpo tem aumentado nos últimos anos. O termo cronótipo refere-se à fase circadiana individual de cada ser humano. Essas fases revelam a que horas do dia as funções físicas do indivíduo, os níveis hormonais, a temperatura corporal, as funções cognitivas e os padrões de comer, dormir, acordar e se exercitar estão ativos. As diferenças de fases, aferidas ao longo de um período de 24 horas, refletem diferentes preferências entre os indivíduos. Essas preferências de fase apresentam uma distribuição normal na população geral, independentemente da região geográfica, dos aspectos culturais ou do instrumento usado para avaliar essa tipologia (Levandovski, Sasso, & Hidalgo, 2013).

Em relação às preferências circadianas pelos horários de dormir e levantar e realizar as tarefas do dia a dia há 3 tipos de cronótipos: os intermediários, os matutinos e os vespertinos. Essa classificação é baseada no escore do questionário de matutividade e vespertinidade desenvolvido por Horne & Ostberg (Horne & Ostberg, 1976). Os matutinos têm preferências

circadianas diurnas, os vespertinos preferências noturnas e os intermediários não se enquadram em uma preferência específica.

A associação entre diabetes mellitus e o tipo de cronótipo humano tem sido estudada por alguns autores. Nesses trabalhos tem sido mostrado que a vespertinidade ou simplesmente um maior escore no questionário de Horne & Ostberg (que significa mais características de vespertinidade) está associado a um maior risco de DMT2 ou a um pior controle glicêmico em pessoas que já apresentam essa doença (Anothaisintawee et al., 2017; Iwasaki et al., 2013; Reutrakul et al., 2013).

A fisiopatologia envolvida nessa associação ainda é pouco compreendida. Trabalhos que analisaram o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus têm testado a hipótese de que os vespertinos, ao dormirem mais tarde conforme sua preferência circadiana e acordarem mais cedo em função das obrigações sociais, poderiam apresentar uma pior qualidade do sono ou redução de sua duração, mediando assim um pior controle glicêmico. Entretanto, a análise multivariada desses trabalhos tem verificado que a associação entre controle glicêmico e cronótipos é independente. Tem sido sugerido ainda uma associação entre comer mais tarde à noite e pior controle glicêmico. Essa associação foi demonstrada, mas ainda não explica o pior controle glicêmico desses pacientes (Iwasaki et al., 2013).

Alguns dados sobre essa associação ainda são controversos. Reutrakul et al. (2015) não encontraram uma associação entre vespertinidade e controle glicêmico em pacientes com DMT2 na Tailândia, mas conseguiram demonstrar que o hábito de dormir mais tarde nos finais de semana correlacionava-se com pior controle glicêmico. Esse hábito é uma característica de pacientes vespertinos. Nesse trabalho, entretanto, essa associação foi completamente mediada por uma curta duração do sono na análise logística hierárquica (Reutrakul et al., 2015), sugerindo uma maior importância do tempo de sono para o controle glicêmico do que características de vespertinidade.

1.3.5 Sonolência excessiva diurna e diabetes mellitus tipo2

A sonolência diurna excessiva (SED) é altamente frequente na prática clínica. Em níveis epidemiológicos, a SED atinge até 30% da população. Entretanto, a sua etiologia e fisiopatologia ainda são pouco compreendidas. Estudos transversais mostraram que a SED está associada a distúrbios psiquiátricos (depressão), cardiometabólicos (obesidade) e do sono (AOS, restrição do sono e qualidade do sono ruim). Apesar de sua alta prevalência e correlatos

médicos significativos, a história e a incidência da SED na população geral ainda é pouco documentada (Fernandez-Mendoza et al., 2015).

A SED pode ser aferida por um questionário desenvolvido em 1991 pelo médico australiano Dr. John W. Murra: a escala de sonolência de Epworth. O objetivo inicial dessa escala era avaliar a propensão para dormir em oito situações diferentes (exemplo: assistindo TV, sentado e lendo, sentado em local público, etc.) e, assim, determinar o grau de sonolência diurna sem estabelecer uma causa. Atualmente, esse questionário é usado para avaliar o risco de doenças relacionadas à SED como a AOS (Johns, 1993).

Em pacientes com DMT2 a presença de SED pode estar associada a distúrbios do sono, frequentes nesses pacientes. Destes distúrbios a AOS é particularmente importante dada sua alta prevalência no DMT2. Entretanto, é possível que a SED esteja presente em pacientes com diabetes por outras razões como depressão, obesidade e neuropatia diabética. Em um estudo recente foi mostrada uma associação entre SED e DMT2 em pacientes sem AOS sugerindo que a hiperglicemia por mecanismos desconhecidos pode ser uma causa de hipersonolência diurna nesses pacientes (Iqbal, Thomson, & Idris, 2007). Já alguns autores sugerem o mecanismo inverso, ou seja, que a SED, não importando a sua causa, interfere no controle glicêmico de pacientes com DMT2. Isso ocorreria por um menor engajamento desses pacientes com hipersonolência diurna no autocuidado com a sua doença (Keskin et al., 2015).

A SED, portanto, pode ser uma consequência de comorbidades associadas ao DM2, ser decorrente da própria hiperglicemia e também ser um fator que afeta diretamente a adesão ao tratamento do *diabetes mellitus*, contribuindo para o seu controle glicêmico inadequado.

1.4 Controle glicêmico no DMT2 e duração do sono: uma associação complexa e bidirecional

1.4.1 Bidirecionalidade

Uma associação é considerada bidirecional quando a variável independente pode influenciar a variável dependente e quando, ao mesmo tempo, a variável dependente pode influenciar a variável independente. Essa condição está presente quando analisamos a associação entre controle glicêmico no DMT2 e DS.

Um paciente com diabetes mellitus mal controlado, hiperglicêmico, pode ter alguns sintomas que reduzirão a sua quantidade de sono durante a noite, como noctúria e neuropatia diabética. Entretanto, se pensarmos na duração do sono em 24 horas, esse paciente poderá ter até mesmo um sono longo nesse período. Isso por que um sono curto durante a noite poderá representar um sono de qualidade ruim, gerando SED o que levaria à extensão do sono em outros horários do dia.

Ao mesmo tempo, uma DS inadequada pode ser deletéria ao CG. Os mecanismos sugeridos são aqueles relacionados à elevação da resistência à insulina, redução da secreção de insulina, menor atividade física e piora da dieta, conforme já mencionamos. Uma teoria para relacionar um sono longo a um pior CG seria a redução do tempo diário de atividade física. Portanto, essa associação apresenta duas direções que podem ocorrer simultaneamente em um ciclo que desfavorece tanto o sono quanto o controle glicêmico.

1.4.2 Complexidade

A conclusão de que a duração do sono (curto ou longo) está associada ao controle glicêmico de pacientes com DMT2 e de que essa associação ocorre de forma independente deve ser avaliada com cautela, pois há diversas variáveis de confusão que devem ser consideradas; ou seja, variáveis que podem tanto afetar a duração do sono quanto o controle glicêmico ao mesmo tempo. Podemos citar a AOS, a vespertinidade, a depressão e a qualidade do sono ruim. Quando essas variáveis não são controladas, o resultado final pode representar apenas uma associação espúria. Por exemplo: a associação entre maiores níveis de HbA1c e curta DS pode ocorrer simplesmente pela presença da AOS, que como analisamos, pode restringir ou aumentar a duração do sono e piorar o metabolismo glicêmico. Esse raciocínio é semelhante para vespertinidade, depressão e qualidade do sono ruim. A simples inclusão ou ajuste para essas variáveis nos estudos pode evitar esse tipo de erro metodológico.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

O principal objetivo desse estudo foi avaliar se há uma associação independente entre controle glicêmico de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e duração do sono curta ou longa em um período de 24 horas.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar se há associação entre um sono de duração curta ou longa e as seguintes variáveis: (a) obesidade; (b) etilismo; (c) tabagismo; (d) apneia obstrutiva do sono; (e) qualidade do sono; (f) comportamento da dieta; (g) atividade física; (h) sonolência excessiva diurna; (i) cronótipos; (j) sintomas de hiperglicemia como neuropatia diabética e noctúria; (k) pressão arterial sistólica e diastólica; (l) obesidade; (m) uso de insulina.

3 Materiais e Métodos

3.1 Delineamento do estudo e aspectos éticos

O projeto que deu origem a esse estudo foi desenvolvido durante o ano de 2016. Inicialmente, o objetivo principal era avaliar a associação entre cronótipos humanos e controle glicêmico de pacientes com DMT2. Nessa proposta inicial, um dos objetivos secundários do projeto era avaliar se a duração do sono, curta ou longa, quando comparada a uma duração intermediária do sono, estaria associada ao controle glicêmico de pacientes com DMT2. Essa proposta foi submetida e, após análise, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP-UFMG (CAAE: 63951317500005149) em 09/03/2017 (Anexo I). Após a aprovação do COEP- UFMG, os pacientes foram convidados por telefone ou pessoalmente a participarem desse projeto. Foi esclarecido que, em uma próxima consulta de rotina do acompanhamento da sua doença DMT2, o projeto seria detalhado e ele poderia decidir pela participação ou não. Durante uma consulta de rotina desses pacientes, então, foi lido e explicado detalhadamente o termo de consentimento desse projeto. Após isso, tendo o paciente decidido pela sua participação, foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). Após essa assinatura, foi realizada a consulta com coleta de dados clínicos, exame físico e exames laboratoriais de rotina desses pacientes.

Durante o período de coleta e análises dos dados e, também, após ampla revisão da literatura, o estudo da associação entre duração do sono e controle glicêmico se mostrou mais impactante e significativo do que a associação entre cronótipos e controle glicêmico. Diante disso, foi decidido mudar o objetivo principal do estudo que passou a ser a análise da associação entre duração do sono e o CG de pacientes com DMT2.

3.2 Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em dados encontrados na literatura sobre sono e DMT2. Os métodos estatísticos utilizados foram os *software Medcalc* versão 12.2.1.0 e *G-Power* versão 3.1.9.2. Para cada objetivo do trabalho, foi calculado o tamanho da amostra. O tamanho final da amostra foi baseado no maior tamanho de amostra encontrado, que foi de 140. Os valores utilizados para o cálculo amostral foram: nível de significância de 0,05 e poder do teste de 0,80. Esse cálculo foi realizado com base no projeto inicial sobre a relação entre cronótipos humanos e controle glicêmico de pacientes com DMT2. Entretanto, como o objetivo principal do projeto foi alterado, um novo cálculo foi realizado para saber o poder da nossa amostra.

Considerando a distribuição do tempo de sono, a categoria de referência (sono intermediário) apresentou 70% das observações. Uma amostra de 140 indivíduos, com prevalência de 70%, significância de 5% e uma diferença de 10% (diferença que se espera conseguir captar entre os grupos) tem um poder de 0,7197.

```
. tab TEMPOSONO3
```

TEMPOSONO3	Freq.	Percent	Cum.
0	31	22.14	22.14
1	98	70.00	92.14
2	11	7.86	100.00
Total	140	100.00	

3.3 Participantes

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo pacientes com diagnóstico de DMT2 há mais de 1 ano. O tempo de diagnóstico superior a um ano foi necessário para selecionar apenas aqueles pacientes com controle glicêmico já estável. Visou-se, assim, evitar a entrada no estudo de pacientes recém diagnosticados e sem qualquer abordagem terapêutica, o que impediria, por exemplo, associar um controle glicêmico inadequado à duração do sono. Nesse caso, o mais provável seria que o mau controle glicêmico ocorre simplesmente pela ausência de qualquer tratamento prévio. Outro critério de inclusão foi a idade. Selecionamos apenas pacientes com idade de 40 a 65 anos. Esse critério teve dois objetivos: evitar a entrada no estudo de pacientes com outros tipos de diabetes mellitus, já que há uma maior prevalência DMT2 após os 40 anos, e unificar a meta de controle glicêmico, pois pacientes acima de 65 anos podem ter uma meta glicêmica mais flexível.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos desse estudo pacientes gestantes, pacientes em uso recente de corticoide (menos de 3 meses) ou outras medicações, pacientes em condições que alterem significativamente o controle glicêmico ou a meta glicêmica (como pode ocorrer com idosos frágeis, e em casos de insuficiência renal, síndrome coronariana aguda recente e outras doenças como câncer, insuficiência hepática, entre outras). Evitou-se, assim, incluir no estudo pacientes com diferentes metas glicêmicas, não comparáveis. Foram excluídos, ainda, pacientes que se recusaram a participar dessa pesquisa em algum momento. A avaliação quanto ao diagnóstico de DMT2 foi realizada por um endocrinologista.

3.4 Coleta de dados

Os dados deste estudo foram coletados em uma consulta de rotina dos pacientes com DMT2. Os participantes foram aqueles já acompanhados ou que iniciariam o acompanhamento com o médico endocrinologista e pesquisador desse projeto Wagner José Martorina. A coleta dos dados incluiu anamnese, exame físico, anotação dos exames laboratoriais de rotina

(Apêndice B) e questionários específicos desse projeto (Anexos A -E). Essa coleta foi realizada em um consultório privado após o paciente assinar o termo de consentimento livre e esclarecido concordando com a sua participação nesta pesquisa.

3.5 Instrumentos

3.5.1 *Questionário de matutividade e vespertividade de Horne & Ostberg (Anexo A)*

O primeiro questionário validado para classificar os indivíduos conforme as suas preferências de fase pelo ritmo circadiano foi o *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ). Este questionário foi desenvolvido pelos autores Horne & Ostberg em 1976 (Horne & Ostberg, 1976). As preferências de fases pelos ritmos circadianos foram baseadas nas respostas a esse questionário dadas pelos participantes. Através de um escore desse questionário com pontos de corte específicos, os indivíduos foram caracterizados como tipos matutinos, vespertinos ou intermediários. O MEQ compreende 19 perguntas com respostas de múltipla escolha. As perguntas avaliam o horário em que as pessoas se levantam ou vão para a cama, os horários preferidos para atividade física e mental e também o estado de alerta subjetivo do indivíduo. As questões são subjetivas e relacionam os horários de sono e atividades a um ritmo pessoal de “sentir-se melhor”, aos hábitos dos outros (por exemplo, “Levanto-me mais tarde que a maioria das pessoas”) ou a situações hipotéticas (por exemplo: você estava totalmente livre para planejar seu dia?). O MEQ é expresso em uma pontuação que vai de 16 a 86. Quanto maior a pontuação, maior a preferência matutina. Originalmente foi validado para uma população adulta jovem (18-32 anos) e estudos subsequentes descobriram que a distribuição dos resultados nessa faixa etária apresentava um viés em direção ao anoitecer. Na primeira validação objetiva, a temperatura corporal atingiu um pico significativamente mais cedo para os matutinos em relação aos vespertinos e ficou entre os dois extremos para tipos intermediários. De acordo com Horne & Ostberg, os vespertinos tendem a ir para a cama 99 minutos mais tarde do que os tipos matutinos, em média, e os tipos matutinos acordam uma média de 114 minutos mais cedo do que os vespertinos. Desde então, o escore MEQ tem sido correlacionado com ritmos comportamentais e fisiológicos, por exemplo: temperatura, melatonina e cortisol (Levandovski et al., 2013). Taillard et al. (2004) revisaram o sistema de pontuação MEQ para uma população de meia-idade. Os resultados desse estudo indicaram, por exemplo, que dormir às 23:30 pode ser indicativo de uma matutividade em uma população jovem, mas é indicativo de vespertividade em adultos de meia idade (Taillard, Philip, Chastang,

& Bioulac, 2004). Em nosso trabalho, como nossa população apresentou idade entre 40 e 65 anos, utilizamos os pontos de corte de Tailard et al. (2004) para classificar os pacientes como matutinos, vespertinos ou intermediários. Estes foram os valores considerados para a classificação: (a) Matutinos: ≥ 65 ; (b) Intermediários: 53 a 64; e (c) Vespertinos: ≤ 52 .

3.5.2 Questionário de qualidade do sono de Pittsburgh (Anexo B)

A aferição da qualidade do sono é desafiadora, pois não há um método padrão ouro ou objetivo para essa finalidade. Uma das razões para isso é o fato de que a qualidade do sono envolve vários elementos, sendo que alguns deles são subjetivos e não passíveis de aferição. Por exemplo, a SED, a fadiga, a baixa energia, e a falta de motivação, memória e atenção. Apenas medidas quantitativas relacionadas à qualidade do sono podem ser objetivamente aferidas: duração total do sono, latência do sono e eficiência do sono. Para a melhor aferição da qualidade do sono foram criados questionários que compreendem dados subjetivos e objetivos. Dessa forma, as pessoas, conforme os escores desses questionários, têm sido divididas em bons ou maus dormidores. O principal questionário utilizado para essa finalidade é o questionário ou índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) (Mollayeva et al., 2016).

O PSQI foi desenvolvido em 1988 sem uma população clínica de referência. Os objetivos principais desse questionário eram: oferecer um padrão válido, confiável, fácil e pré-determinado da qualidade do sono.

O PSQI consiste em 19 questões diretas e cinco questões respondidas pelo cônjuge ou companheiro de quarto. As últimas cinco questões são usadas apenas para avaliação clínica e não fazem parte da pontuação do escore do PSQI. As 19 questões avaliam uma ampla variedade de fatores relacionados à qualidade do sono, incluindo estimativas da duração e latência do sono e da frequência e gravidade de problemas específicos relacionados ao sono. Esses itens são agrupados em sete escores de componentes, cada um com ponderação igual em uma escala de 0 a 3. As pontuações dos sete componentes são, então, somadas para produzir uma pontuação geral do PSQI, que tem um intervalo de 0 a 21. Escores mais altos indicam pior qualidade do sono. Os sete componentes do PSQI são versões padronizadas de áreas rotineiramente avaliadas em entrevistas clínicas de pacientes com queixas relacionadas ao sono ou vigília. Esses componentes são: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna

(Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989). O questionário de Pittsburgh já foi validado no Brasil por Bertolazi et al. (Bertolazi et al., 2011).

Neste trabalho utilizou-se o questionário validado no Brasil. Entretanto, em função da variável dependente aqui já ser a duração do sono, foi suprimido o componente de duração do sono na pontuação do escore do questionário de Pittsburgh. Isso nos permitiu avaliar a qualidade do sono de forma independente de sua duração. Esse mesmo artifício foi usado por Knutson et al., 2006 (Knutson et al., 2006). Como não há um ponto de corte para o PSQI sem o componente de duração do sono, ele foi utilizado como variável contínua em nosso estudo. A pontuação de cada componente do PSQI é realizada por um cálculo que envolve um ou mais componentes desse questionário (Anexo G).

3.5.3 Estimativa da duração do sono (apêndice B)

Para avaliar a duração do sono, nós utilizamos uma pergunta simples: “quanto tempo você dorme em um período de 24 horas?”. Estudos prévios têm demonstrado que o autorrelato da duração do sono se correlaciona bem com medidas objetivas proporcionadas pela actigrafia e pela polissonografia (padrão ouro) (Hauri & Wisbey, 1992; Lauderdale, Knutson, Yan, Liu, & Rathouz, 2008). Lauderdale et al. (2008) encontraram uma correlação moderada entre o autorrelato da duração do sono e a actigrafia (Lauderdale et al., 2008). Lockley et al. (1999) encontraram uma associação entre a actigrafia e diários do sono, principalmente quanto a mudanças no ritmo circadiano (Lockley, Skene, & Arendt, 1999). Entretanto, mesmo sendo objetivos, esses métodos apresentam falhas. A aferição da duração do sono pela polissonografia apresenta um efeito da primeira noite em que a presença de monitores e outros aparelhos podem tornar o sono diferente do habitual. A actigrafia não interfere na rotina normal do sono, mas sua acurácia é limitada. Estudos em pacientes com insônia têm demonstrado que a actigrafia superestima a duração do sono, pois conta períodos de despertares como sono normal (Hauri & Wisbey, 1992). Enfatizamos, ainda, uma vantagem do auto relato da duração do sono que é a possibilidade de se avaliar a impressão subjetiva que o paciente tem da sua DS.

Conforme dados da instituição *National Sleep Foundation*, um sono de duração normal para pacientes de meia idade, 40 a 64 anos, está entre 7 e 9 horas, podendo ser aceitável uma sono entre 6 e 10 horas. Em nosso trabalho, consideramos os pontos de corte para duração do sono curta, longa e intermediária conforme a metanálise de Lee et al. (S. W. H. Lee et al., 2017) sobre DS e CG: sono normal 6 a 8 horas; sono curto < 6 horas e sono longo > 8 horas . Essa

divisão foi usada por Lee et al. (2017), pois a maioria dos estudos sobre esse tema classificou a DS como intermediária, curta ou longa conforme esses intervalos. É possível que a DS do sono adequada para o metabolismo glicêmico seja diferente do que seria adequado para outras funções fisiológicas.

3.5.4 Escala de sonolência excessiva diurna de Epworth (Anexo C)

A escala de SED diurna de Epworth surgiu da necessidade de se ter um método que fosse ao mesmo tempo simples e validado pelo padrão ouro (o teste de latência múltipla do sono) para se avaliar a SED. O teste de latência múltipla do sono era dispendioso, demorado e de difícil execução. Apesar de já existirem testes simples e rápidos à época, como o *Stanford Sleepness Scale*, esses testes não apresentavam boa correlação com o padrão ouro e pareciam identificar mais um quadro de fadiga do que um quadro de SED. Diante disso, foi desenvolvida a escala de Epworth, que obteve boa correlação com o padrão ouro. Trata-se de um questionário auto preenchido que avalia a probabilidade de adormecer em oito situações que envolvem atividades cotidianas, algumas com grande propensão a induzir o sono. O escore global varia de 0 a 24, sendo que acima de 10 sugere-se o diagnóstico de SED (Johns, 1991). Neste trabalho, a escala de Epworth foi utilizada como variável contínua e categórica. Essa escala já foi validada no Brasil por Bertolazi et al., 2009 (Bertolazi et al., 2009). Um score maior do que 10 foi considerado indicativo de SED nesse trabalho.

3.5.5 Questionário de STOP - BANG para avaliação do risco de AOS (Anexo D)

Dada a alta prevalência de AOS e o alto custo de seu exame padrão ouro, a polissonografia, vários questionários têm sido desenvolvidos como ferramentas de *screening* para avaliar quais pacientes devem realizar esse exame (Abrishami, Khajehdehi, & Chung, 2010). O questionário mais usado para essa finalidade atualmente é o STOP-BANG. Estudos prévios têm demonstrado uma superioridade desse questionário sobre os demais em termos de sensibilidade (Pataka, Daskalopoulou, Kalamaras, Fekete Passa, & Argyropoulou, 2014).

Inicialmente, esse questionário foi desenvolvido para a avaliação do risco de AOS em pacientes cirúrgicos. O STOP-BANG é um questionário auto relatado e consiste em 8 perguntas sim/não. Soma-se 1 ponto para cada resposta afirmativa. Quando um ponto de corte ≥ 3 foi

usado em uma amostra de pacientes cirúrgicos, o questionário STOP-BANG mostrou as seguintes probabilidades para o diagnóstico de AOS: sensibilidade de 83,6%, especificidade de 56,4%, valor preditivo positivo (VPP) de 81,0% e valor preditivo negativo (VPN) de 60,8% (Chung et al., 2008) (Boynton, Vahabzadeh, Hammoud, Ruzicka, & Chervin, 2013).

A validação desse questionário tem sido realizada em diversos países. Em 2016 foi realizada uma adaptação cultural da versão portuguesa desse questionário para o Brasil e em 2017, essa versão foi validada para uso no Brasil. Na validação para o Brasil o escore STOP-BANG (≥ 3 pontos) mostrou as seguintes probabilidades para a identificação de OSA: sensibilidade de 83,5%, especificidade de 45,5%, VPP de 84,7%, VPN de 43,3% e precisão de 75,2% (Duarte, Fonseca, Magalhaes-da-Silveira, Silveira, & Rabahi, 2017). Esse trabalho foi realizado em um laboratório de sono onde a prevalência de AOS é elevada. Validação em outros contextos como um ambulatório de atenção primária ainda não foram realizados em nosso meio. Entretanto, dada a alta prevalência de AOS em pacientes com DMT2, considera-se que esse questionário foi aplicado neste trabalho com sensibilidade e especificidade semelhante ao contexto de sua validação realizada em um ambulatório de sono. Neste trabalho utilizamos o ponto de corte validado no Brasil ≥ 3 como risco de AOS e, portanto, como variável categórica; e o escore foi utilizado de forma linear como variável contínua.

3.5.6 Avaliação de sintomas depressivos pelo Patient Health Questionnaire-9 (Anexo E)

Um importante instrumento para avaliar indivíduos em risco de depressão, é o *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001). Esse questionário é derivado do PRIME-MD, que foi originalmente desenvolvido para identificar cinco transtornos mentais comuns em atenção primária à saúde: depressão, ansiedade, abuso de álcool, transtornos somatoformes e transtornos da alimentação. O PHQ-9 apresenta a vantagem de ser um instrumento prático. É composto por apenas nove questões, o que representa uma vantagem em estudos epidemiológicos, em comparação a outros atualmente validados para o Brasil como, por exemplo, o inventário de depressão de beck (Santos et al., 2013).

As 9 questões do PHQ-9 avaliam a presença de cada um dos sintomas para o episódio de depressão maior, descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV). Os nove sintomas consistem em humor deprimido, anedonia (perda de interesse ou prazer em fazer as coisas), problemas com o sono, cansaço ou falta de energia, mudança no

apetite ou peso, sentimento de culpa ou inutilidade, problemas de concentração, sentir-se lento ou inquieto e pensamentos suicidas. A frequência de cada sintoma nas últimas duas semanas é avaliada em uma escala de 0 a 3. As respostas podem ser: “nenhuma vez”, “vários dias”, “mais da metade dos dias” e “quase todos os dias”, respectivamente. O escore é formado pela soma de valor (0 a 3) atribuído à resposta. O questionário ainda inclui uma décima pergunta que avalia a interferência desses sintomas no desempenho de atividades diárias, como trabalhar e estudar (Santos et al., 2013). A associação entre depressão e alterações da duração do sono e também com distúrbio glicêmico tornam essa variável importante nesse estudo (Dirmaier et al., 2010; Zhai, Zhang, & Zhang, 2015). A fim de termos uma ampla avaliação de sintomas depressivos nesses pacientes, utilizamos o PHQ-9 apenas como variável contínua.

3.5.7 Avaliação da dieta pelo Three factor Questionnaire - TFEQ-21 (Anexo F)

A avaliação do quanto uma dieta é ou não adequada consiste em uma tarefa desafiadora. Há vários questionários validados para essa finalidade. Muitos deles são baseados em recordatórios alimentares. Um importante viés desse método, porém, é o fato de que frequentemente as pessoas subestimam o total de calorias ingeridas ao longo do dia. Além disso, um recordatório alimentar consegue avaliar apenas poucos dias de uma dieta (Fisberg, Marchioni, & Colucci, 2009). Por fim, não é possível nesse recordatório avaliar a influência de fatores psicológicos, cognitivos e comportamentais relacionados à dieta. Esses dados, porém, podem ser avaliados pelo TFEQ-21 (Stunkard & Messick, 1985). Esse questionário afere como variável contínua a porcentagem em que a dieta é influenciada por fatores emocionais, descontrole alimentar e restrição cognitiva.

A restrição cognitiva consiste em postura adotada pelo indivíduo em relação aos alimentos, com o objetivo de restringir ingestão de calorias. O indivíduo em restrição cognitiva se impõe um conjunto de obrigações e proibições alimentares com o objetivo de não ganhar peso. No entanto, essa excessiva restrição pode gerar surtos de ingesta calórica quando expostos a certas situações. Essas situações incluem: ingestão de alimento de alto valor energético, exposição a um alimento “proibido”, estresse, estímulos emocionais negativos, e agentes farmacológicos que afetam o autocontrole, como bebidas alcoólicas. Esse fenômeno paradoxal é descrito como desinibição, uma vez que esses fatores ambientais reduzem o excessivo autocontrole alimentar (de Medeiros, Yamamoto, Pedrosa, & Hutz, 2017)

A dieta emocional é outro ponto avaliado por esse questionário. O humor e as emoções também podem influenciar a escolha dos alimentos, da mesma forma que o consumo de certos alimentos pode alterar o humor ou o estado emocional. Estudos experimentais apontam que a restrição alimentar pode ser desinibida em casos de estresse ou emoções negativas, como sentir-se entediado, deprimido, ansioso, triste ou tenso. Em contrapartida, quando as escalas de restrição e de alimentação emocional são analisadas separadamente, esta última constitui um melhor indicador de alimentação induzida pelo estresse. Além disso, os indivíduos que apresentam alimentação emocional parecem ser mais susceptíveis aos efeitos do estresse, podendo apresentar mais distúrbios de humor quando em situações desafiadoras, e tentar obter o conforto através do alimento (de Medeiros et al., 2017).

O descontrole alimentar é caracterizado pela perda do autocontrole e consumo exagerado de alimentos, com ou sem a presença de fome. Sugere-se que a presença dos alimentos e os estímulos sensoriais aumentam as chances de ingestão e descontrole alimentar, tanto em situações de fome quanto em situações de saciedade, indicando que o consumo alimentar nem sempre depende do estado metabólico. Fatores como as oscilações de humor também podem ser antecedentes de consumo exagerado. Recentemente, tem-se relacionado a monotonia alimentar ao descontrole (de Medeiros et al., 2017).

Esses três aspectos analisados pelo TFEQ-21 são importantes para a associação entre duração do sono e mau controle glicêmico no DMT2. Conforme mencionamos, a restrição do sono desencadeia um aumento da substância orexígena grelina e inibe a substância anorexígena leptina. O resultado dessas alterações pode representar um maior descontrole alimentar, o que influencia diretamente o aspecto da restrição cognitiva. Esses dois parâmetros são aferidos por esse questionário. Além disso, a restrição do sono está associada a um maior consumo de calorias por alterar os níveis de hormônios relacionados à fome e à saciedade (grelina e leptina) (Langlois et al., 2011) e também por alterações no sistema das orexinas, que podem gerar um aumento da fome por recompensa (Reutrakul & Van Cauter, 2018). Esse aspecto, fome por recompensa, está associado a estímulos como stress, ansiedade e tristeza, aferidos pelo componente dieta emocional do questionário.

Diante disso, incluímos esse questionário no estudo como uma variável contínua, desses três componentes da dieta. Visamos, assim, avaliar se havia uma associação entre a duração do sono e fatores comportamentais ligados à dieta, o que indiretamente poderia levar ao mau

controle glicêmico dos nossos pacientes. O cálculo do escore desse questionário é realizado por uma fórmula matemática (Anexo H).

3.5.8 Variáveis obtidas durante a entrevista clínica (Apêndice B)

Idade (variável contínua), gênero (variável categórica: masculino ou feminino), raça auto relatada (variável categórica), estado conjugal (variável categórica: casado/união estável ou solteiro), escolaridade (variável contínua: número de anos de estudo), jornada de trabalho (variável categórica: se trabalha ou não), tempo de diagnóstico de diabetes (variável contínua: anos), número de consultas em que a doença diabetes mellitus foi abordada no último ano (variável contínua) uso de insulina (variável categórica: sim ou não), uso de cafeína (variável contínua: gramas por dia), atividade física (variável contínua: tempo em minutos por semana), etilismo (variável categórica: número de pacientes que ingerem álcool > 1 vez por semana), tabagismo (variável categórica: sim ou não), história familiar de DM2 (variável categórica: sim ou não), adesão ao tratamento medicamentoso (variável categórica: sim ou não), noctúria (variável contínua: número de dias da semana em que há diurese noturna), Dor noturna (variável categórica: número de pacientes que apresentaram dor noturna ≥ 1 por semana)

3.5.9 Variáveis obtidas pelo exame físico e exame laboratorial (Apêndice B)

Índice de massa corporal em Kg/m² (IMC) (variável contínua), circunferência abdominal (obtida na linha média entre o último arco costal e a sínfise púbica) (variável contínua), circunferência cervical em cm (variável contínua), pressão arterial sistêmica diastólica e sistólica (obtida com esfigmomanômetro calibrado) (variável contínua), HbA_{1c} (Método cromatografia líquida de alta performance, certificado pelo *National Glicohemoglobin, Standardization Program* (variável contínua e principal variável independente).

4 Metodologia estatística

Para as variáveis contínuas apresentamos a mediana e os quartis 25% e 75%, pois foi verificado que os dados deste estudo não apresentavam distribuição normal. Para as variáveis categóricas, foram apresentadas as frequências e proporções.

Foram ajustados dois modelos lineares generalizados Log-Binomiais. No primeiro modelo, a variável resposta foi sono curto x sono intermediário e, no segundo modelo, sono longo x sono normal. Todas as variáveis que tiveram valor-p menor ou igual a 0,20 foram consideradas candidatas ao modelo multivariado. Passo-a-passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de p até ficarem no modelo multivariado aquelas com valores de p menores ou iguais a 0,05 (tabela 2). A medida de associação utilizada foi a razão de prevalência (RP), visto que o desenho do estudo é transversal. O teste de adequacidade do modelo utilizado foi o Deviance e os valores de AIC, BIC. O nível de significância adotado foi 0,05. O software utilizado foi o SPSS versão 20.0.

5 Resultados

Um total de 140 pacientes foram incluídos neste estudo. A tabela 1 mostra a distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas de todos os participantes por categoria de tempo de sono em 24 horas. A mediana da idade foi de 56 (50-61) anos. A maior parte dos pacientes (61,4%) foi do sexo feminino, trabalhavam (68,1%), dormiam entre 6 e 8 horas em 24 horas (69,5%) e apresentavam risco para síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (60,5%). Apenas 29,3 % dos pacientes faziam uso de insulina. O IMC teve uma mediana de 30Kg/m² (IIQ: 26,9-33,5 Kg/m²) e a glicohemoglobina teve mediana de 7,3% (IIQ: 6,5%-8,7%).

A tabela 2 apresenta o resultado final da análise univariada, comparando tempo de sono < 6 horas versus tempo de sono entre 6 e 8 horas (modelo 1) e tempo de sono > 8 horas versus tempo de sono entre 6 e 8 horas (modelo 2). O modelo 1 da tabela 2 mostra que um maior tempo de diagnóstico, maiores valores de hemoglobina glicada e um maior escore de sintomas depressivos (PHQ-9) foram significativamente associados a um sono curto em relação àqueles com sono intermediário ($p < 0,05$). O modelo 2 da tabela 2 mostra que uma menor escolaridade e um menor escore de qualidade do sono de Pittsburgh modificado foram associados a um sono longo em relação àqueles com sono intermediário. Neste modelo foi demonstrado ainda que um

maior tempo de diagnóstico, uso de insulina, maior frequência semanal de noctúria e maior escore da escala de STOP BANG, foram significativamente associados a um sono longo ($p < 0,05$).

Na tabela 3 é apresentado o modelo multivariado para tempo de sono < 6 horas em relação a tempo de sono entre 6 e 8 horas. A glicohemoglobina foi a única variável a permanecer no modelo (RP 1,27; IC 95%: 1,12 – 1,44; $p < 0,001$), indicando que um aumento nos valores de glicohemoglobina aumenta a probabilidade de estar no grupo de sono curto em relação ao grupo de sono intermediário.

Na tabela 4 é apresentado o modelo multivariado para tempo de sono > 8 horas em relação a tempo de sono entre 6 e 8 horas. Um aumento do escore de cronótipos ou seja, a presença de um maior número de sintomas de matutuidade aumentou a probabilidade de pertencer ao grupo que dorme mais de 8 horas em relação ao grupo que dorme entre 6 e 8 horas (RP 1,05; IC95%: 1 – 1,10; $p = 0,004$). Uma maior frequência de diurese durante a semana também foi associada significativamente a um sono longo (RP 3,13; IC 95%: 1,25 – 7,84; $p = 0,015$). O modelo mostrou ainda que uma redução no score de Pittsburgh (ou seja uma melhor qualidade do sono) foi associada a ter um sono > 8 horas (RP 0,74; IC 95%: 0,59 – 0,93; $p = 0,00$).

Tabela 1. Dados clínicos e epidemiológicos: 140 pacientes com DMT2

Idade	56 (50-61)
Gênero feminino	86 (61.4)
Caucasianos	68 (48.2)
Escolaridade (anos)	11 (7-15)
Empregados	96 (68,1)
Tempo de diagnóstico de DMT2 (anos)	7 (3-10)
História Familiar de DMT2	104 (74.3)
Número de consultas com endocrinologista no último ano	3 (2-4)
Atividade física (minutos por semana)	0.0 (0-180)
% Descontrole alimentar (TFEQ-21)	22.2 (11.11 – 47.0)
% Dieta emocional (TFEQ-21)	16.6 (0 – 4.4)
% Restrição cognitiva (TFEQ -21)	44.4 (7.7- 61.1)
Número de usuários de insulina	41 (29.3)
HbA1c	7.3 (6.5-8.7)
IMC (Kg/m ²)	30 (26.9-33.5)
Pressão arterial sistólica	120 (120- 140)
Número de pacientes que apresentam dores noturna \geq 1 vez por semana	62(44,3)
Número de dias da semana com episódios de noctúria	2 (1- 3)
Número de pacientes que ingeriram álcool > 1 vez por semana	51 (36,4)
Número de pacientes tabagistas	13(9,3)
Ingestão diária de cafeína em miligrama	190(95-295)
Índice de qualidade do sono de Pittsburgh modificado	7(5-10)
Escore de sonolência excessiva diurna de Epworth	9 (6-12)
Número de pacientes com escore de Epworth > 10	50 (35,7)
Escore de MEQ	64(59-69)
Cronótipos:	
Matutinos	66 (47,7)
Intermediários	68 (41,4)
Vespertinos	16 (11,4)
Escore do questionário de STOP-BANG	3(2-4)
Número de pacientes com escore do questionário de STOP-BANG \geq 3	85 (60,7)
PHQ-9 escore	9(5-14)

N:número; HbA1c: Glicohemoglobina; IMC: Índice de massa corporal; PHQ9: Patient health questionnaire

Tabela 2: Razão de prevalência para sono curto e longo comparado a sono intermediário.**Variáveis com $p \leq 0,2$ na análise univariada Log-binomial**

Variables	Model 1: Sono de duração curta	Model 2: Sono de duração longa
	RP (IC95%)	RP (IC 95%)
Gênero feminino	1.53(0.83 – 2.81) *	1.50 (0.49 – 4.59)
Escolaridade (anos)	0.95 (0.89 – 1.02) *	0.86 (0.76 - 0.98) **
Tempo de diagnóstico DMT2 (anos)	1.06 (1.01 – 1.10) **	1.12 (1.02 – 1.22) **
Número de usuários de insulina	1.33 (0.70 – 2.53)	4.40 (1.39 – 13.99) **
Número de pacientes que usam álcool > 1 vez por semana	1.75 (0.96 – 3.20) *	2.43 (0.80 – 7.44) *
HbA _{1c} (%)	1.28 (1.13 – 1.44) **	1.25 (0.94 – 1.66) *
Ingestão de cafeína (mg)	1.001 (0.999 – 1.002)	1.001 (1.001 – 1.003) *
Escore do questionário de STOP-BANG	1.11 (0.96 – 1.29) *	1.31 (1.03- 1.68) **
Número de pacientes com escore de Stop -Bang ≥ 3	1.51 (0.78 – 2.95)	7.03 (0.93 - 53) *
MEQ escore (cronótipos)	1.01 (0.98 – 1.03)	1.04 (0.99 – 1.10) *
% Restrição cognitiva	0.987 (0.97 – 1.00) *	0.98 (0.96 – 1.02)
% Dieta emocional	1.01 (0.99 – 1.020) *	0.98 (0.96 – 1.0) *
Escore do PHQ-9	1.06 (1.02 – 1.10) **	0.96 (0.85 – 1.07)
Noctúria em dias por semana	0.98 (0.75 – 1.29)	3.47 (1.28 – 9.42) **
Número de pacientes com dor noturna ≥ 1	1.80 (0.96 – 3.36) *	1.77 (0.57 -5.45)
Escore do índice de qualidade de Pittsburgh(modificado)	1.03 (0.94 – 1.13)	0,80 (0.67 – 0.95) **

RP: Razão de prevalência; IC 95%: Intervalo de confiança a 95%; HbA_{1c}: Glicohemoglobina; MEQ: Questionário de *Morningness-Eveningness*; PHQ-9: *Patient health questionnaire*; * $0,2 \geq p > 0,0$; ** $p < 0,05$

Tabela 3: Resultado do modelo log-binomial multivariado para sono curto

Variável independente	Variável dependente: duração curta do sono comparada com duração intermediária do sono		
	RP	IC 95%	P
HbA _{1c}	1.27	1.12 – 1.44	< 0.001

RP: Razão de prevalência; IC 95%: Intervalo de confiança a 95%; HbA_{1c}: Glicohemoglobina

Tabela 4: Resultado do modelo log-binomial multivariado para sono longo

Variáveis independentes	Variável dependente: Duração longa do sono comparada com duração intermediária do sono		
	RP	IC 95%	p-value
MEQ score	1.05	1.00 – 1.10	0.040
Noctúria (dias por semana)	3.13	1.25 – 7.84	0.015
PSQI (modificado)	0.74	0.59 – 0.93	0.009

PR; Razão de prevalência; IC 95%: Intervalo de confiança a 95%; MEQ: *Morningness-Eveningness Questionnaire*; PSQI (modificado): Índice de qualidade do sono de Pittsburgh modificado

6 Discussão

Vários estudos epidemiológicos têm associado um sono curto ou longo à maior prevalência e incidência de DMT2 (Maskarinec et al., 2018), obesidade e doença cardiovascular (Sabanayagam & Shankar, 2010). Dados recentes também têm sugerido que um sono considerado curto e/ou longo em relação a um sono intermediário está associado a um pior controle glicêmico em pacientes que já apresentam DMT2 (Gozashti et al., 2016; Ohkuma et al., 2013; Reutrakul et al., 2015; Tang et al., 2014). Entretanto, a literatura sobre controle glicêmico em pacientes com DMT2 e duração do sono apresenta resultados discrepantes. Enquanto alguns trabalhos têm mostrado a presença dessa associação (Ohkuma et al., 2013; Tang et al., 2014), outros a têm contrariado (Cooper et al., 2015; Williams et al., 2007). Há várias razões metodológicas para isso. Cooper et al. (2015) e Williams et al. (2007), por exemplo, não encontraram associação entre duração do sono e controle glicêmico em pacientes com DMT2. Entretanto, esses dois estudos foram originalmente desenhados para a avaliação de risco cardiovascular e não para a avaliação de controle glicêmico. Uma outra razão para a divergência é o tipo de análise estatística realizada. Enquanto em alguns trabalhos a variável dependente foi a HbA_{1c} (≥ 7 significando controle glicêmico ruim e < 7 significando controle glicêmico adequado), em outros a variável dependente foi a duração do sono (S. W. H. Lee et al., 2017). Uma outra diferença é a de que alguns estudos avaliaram a associação entre níveis de HbA_{1c} e duração do sono de forma linear e outros de forma não linear, dividindo o sono em 3 categorias conforme a sua duração (intermediário, curto ou longo) ou a HbA_{1c} em duas categorias ($\geq 7\%$ significando controle glicêmico ruim e $< 7\%$ bom controle glicêmico) (Zhu, Hershberger, Kapella, & Fritschi, 2017).

Nos estudos em que o sono foi dividido em três categorias, a definição de sono curto e longo variou em menos do que 5, 6 ou 7 horas e mais do que 8 ou 9 horas, respectivamente. Em nosso trabalho, utilizou-se a definição de sono curto e longo apresentada na metanálise de estudos prospectivos sobre duração do sono e controle glicêmico de Lee, et al., (2017). A maioria dos artigos utilizados como referência neste trabalho considerou um sono curto menor do que 6 horas, um sono longo maior do que 8 horas e um sono intermediário ou normal com 6 a 8 horas de duração. Nesta metanálise, que incluiu sete trabalhos sobre a associação em questão, um sono curto ou longo foi estatisticamente relacionado a maiores níveis de HbA_{1c} em

relação a um tempo de sono intermediário. Esse estudo, porém, não incluiu na análise diversos fatores de confusão dessa associação, pois a maioria dos artigos selecionados não apresentavam esses dados. Uma consequência desta ausência pode ter sido a sub ou superestimação da relação entre duração do sono e controle glicêmico.

No estudo *Fukuoka Diabetes Registry* (Ohkuma et al., 2013), os níveis de HbA_{1c} mostraram uma associação quadrática com a duração do sono. O sono longo e curto foi associado significativamente a maiores níveis de HbA_{1c} quando comparado a um sono entre 6,5 e 7,4 horas (P para tendência quadrática < 0,001). Em Ohkuma et al. 2013, o tempo de sono foi auto relatado a partir de um questionário auto administrado que continha a seguinte pergunta: “Quão longo é o seu habitual tempo de sono, incluindo os cochilos?”. Embora, tenhamos empregado uma questão similar para estimar a duração do sono (“Quanto tempo você dorme em um período de 24 horas?”), um mesmo médico endocrinologista, Martorina WJ, entrevistou todos os pacientes em um estudo de vida real, o que pode dar mais credibilidade aos nossos dados. Diferente do *Fukuoka Diabetes Registry*, não foi encontrada em nosso estudo uma associação significativa entre níveis de HbA_{1c} e sono longo na análise final. Isso pode ter ocorrido devido a diferenças de desenho desses estudos. Primeiramente porque a associação entre sono longo e HbA_{1c} é atenuada em pacientes com idade inferior a 70 anos, o que é o caso da nossa amostra que incluiu apenas pacientes com idade ≤ 65 anos. Além disso, a amostra do nosso estudo foi de 140 pacientes, enquanto o *Fukuoka Diabetes Registry* considerou 4870 pacientes; a amostra pequena também pode ter contribuído para limitar a significância entre sono longo e controle glicêmico. Por outro lado, o este estudo analisou através de um instrumento validado, o questionário de STOP BANG, o mais importante fator de confusão entre controle glicêmico e sono longo: AOS – não considerado no *Fukuoka Diabetes Registry*. A AOS é muito frequente em pacientes com DMT2 58% a 86% (Reutrakul & Van Cauter, 2014) e sua gravidade aumenta com a idade (Leppanen, Toyras, Mervaala, Penzel, & Kulkas, 2017). A média de idade do estudo de Ohkuma et al. (2013) foi > 65 anos, superior à deste estudo. Como o *Fukuoka Diabetes Registry* não foi ajustado para a presença de AOS, uma maior prevalência desse distúrbio em sua população pode ter sido um fator de confusão para a associação entre longa duração do sono e CG. Em nossa análise multivariada (tabelas 3 e 4), a relação entre controle glicêmico e duração do sono considerou a AOS como variável contínua e categórica. A presença dessa variável pode ter determinado uma ausência de associação entre sono longo e HbA_{1c} neste trabalho. Esse resultado reforça o entendimento de que a associação entre duração longa do sono e CG não é independente.

Nos estudos de Gozashti et al. (2016) e Tang et al. (2014) um sono de curta duração, quando comparado a um sono de duração intermediária, foi associado a um pior controle glicêmico, enquanto um sono de longa duração foi associado a um controle glicêmico melhor em pacientes com DMT2. Os achados desses autores foram semelhantes aos nossos em relação à duração curta do sono, mas diferentes em relação à duração longa do sono. Uma possível razão para essa discrepância pode ser atribuída à AOS. Nesses trabalhos, os participantes que auto relatavam AOS foram excluídos. Para os autores, esse método de exclusão de AOS eliminou a interferência dessa variável na associação entre duração do sono e controle glicêmico. Entretanto, a AOS é frequentemente sub-diagnosticada em pacientes com DMT2 (Lecomte, Criniere, Fagot-Campagna, Druet, & Fuhrman, 2013) e um expressivo número de casos de AOS pode não ter sido detectado pela metodologia desses autores. Dada a alta prevalência de AOS em pacientes com DMT2, essa variável foi incluída em nosso estudo, possibilitando analisar a sua interferência como fator confundidor da associação entre DS e CG. O instrumento usado para análise de AOS foi o questionário de STOP-BANG. Esse questionário analisa se há um risco baixo, intermediário ou elevado de apresentar essa condição. Estudos com polissonografia têm mostrado que esse método apresenta alta sensibilidade e é superior a outros métodos para se detectar a presença de AOS (Pataka et al., 2014). Um melhor *screening* e, portanto, uma maior presença de AOS em nosso estudo pode ter determinado a ausência de associação entre sono longo e controle glicêmico, em contraste com os estudos citados.

Knutson et al. (2006) em um estudo com 161 pacientes com DMT2, que excluiu casos com sono longo (> 12 horas), encontraram uma associação linear positiva entre a percepção de débito de sono de pacientes com DMT2 e valores de glicohemoglobina. A percepção do débito de sono foi calculada pela diferença entre a duração real do sono nos dias da semana e a duração do sono relatada como preferida pelos pacientes nesses dias. Indiretamente, Knutson et al. avaliaram o quanto a privação do sono em relação à preferência individual poderia influenciar o CG. Nesse trabalho, assim como neste, não houve associação entre sono longo e CG.

A relevância da duração curta do sono para o bom CG em pacientes com DMT2 foi também mostrada em estudos sobre o ritmo circadiano. Reutrakul et al. (2015) estudaram esse aspecto em uma população de pacientes com DMT2 na Tailândia. Neste trabalho, o hábito de dormir mais tarde nos finais de semana se correlacionou com um pior controle glicêmico ($P=0.01$). Esse dado da análise univariada sugeriu um possível papel do momento de dormir no

controle glicêmico desses pacientes. Porém, na análise multivariada foi identificado que essa correlação era totalmente mediada por um sono de menor duração.

Na mesma linha de pesquisa, um outro trabalho avaliou os fatores associados a um pior CG de pacientes com DMT2 e distúrbios respiratórios do sono (DRS) não tratados, um termo genérico para condições crônicas associadas à interrupção da respiração durante o sono, mais frequentemente à AOS (Siwasaranond et al., 2016). Nesse trabalho foram usados métodos objetivos para avaliação dos DRS e para a duração do sono. Os DRS foram diagnosticados quando o índice de apneia-hipopneia foi ≥ 5 no WatchPAT200, um aparelho de monitorização noturna do sono. A duração do sono foi avaliada pela actigrafia durante 7 dias. A associação entre gravidade da AOS e controle glicêmico de pacientes com DMT2 já foi sugerida previamente (Priou et al., 2015), mas Siwasaranond et al. (2016) não mostraram essa associação. Apenas a redução da duração do sono foi significativamente associada a maiores valores de HbA_{1c} no trabalho desses autores. Em consonância com os nossos resultados, Siwasaranond et al. (2016) e Reutraukul et al. (2014) apontam que a associação entre duração do sono e controle glicêmico em pacientes com DMT2 se mantém, mesmo quando outros distúrbios e características do sono são considerados.

Neste trabalho foi avaliado quais fatores (variáveis independentes), incluindo o CG, estariam associados à DS (variável resposta) de pacientes com DMT2. Deste modo, incluímos na análise variáveis clínicas relacionadas à hiperglicemia que podem reduzir o tempo de sono, como dor noturna (que pode sugerir neuropatia diabética) e noctúria (Lamond et al., 2000). Além disso, outros dados clínicos que simultaneamente colaboram com a redução da duração do sono e/ou piora do metabolismo glicêmico, como AOS, vespertinidade, qualidade ruim do sono e sintomas depressivos, foram testados como fatores de confusão dessa relação (Aronsohn, Whitmore, Van Cauter, & Tasali, 2010; Reutrakul et al., 2013; Sakamoto et al., 2018; Whitworth et al., 2016).

Em nossa análise univariada, tabela 2, modelo 1, que teve como resposta um sono curto, houve uma associação significativa entre DS inferior a 6 horas e sintomas depressivos (PHQ-9 score). Esse resultado é semelhante ao encontrado no *Fukuoka Diabetes Registry* (Ohkuma et al., 2013). Entretanto, na análise multivariada, a única variável associada a um sono com duração inferior a 6 horas foi a HbA_{1c}. A associação independente entre controle glicêmico e sono curto, portanto, não foi mediada por sintomas de hiperglicemia, pois as variáveis dor noturna e noctúria não permaneceram no modelo multivariado. Essa associação também não

decorreu dos fatores de confusão como AOS, vespertinidade, qualidade ruim do sono e sintomas depressivos, pois a inclusão dessas variáveis no modelo não interferiu na significância estatística entre a HbA_{1c} e o sono de curta duração. Destaca-se ainda que outros fatores comumente associados ao descontrole glicêmico de pacientes com DMT2, como sedentarismo e dieta inadequada, não foram significativamente diferentes nos grupos pesquisados e, portanto, não explicaram essa associação. Como o desenho do estudo foi transversal, não podemos concluir que um pior controle glicêmico causou um encurtamento do tempo de sono e nem o contrário. O trabalho aqui apresentado, portanto, mostra uma associação entre piores níveis de HbA_{1c} e sono curto, mas não é suficiente para apontar uma relação de causa e efeito.

Na análise univariada, tabela 2, modelo 2, o sono longo foi negativamente associado com o nível educacional (anos de estudo) e positivamente associado com tempo de diagnóstico de DMT2, uso de insulina e risco de AOS (escore do questionário de STOP BANG) em comparação a um sono intermediário. A média de anos de estudo foi suficientemente alta (11 anos, tabela 1) para não interferir com a compreensão da entrevista clínica e/ou uso dos questionários. Embora os anos de estudo tenham sido significativamente diferentes na análise univariada, essa significância não persistiu no modelo multivariado.

A associação entre uso de insulina, maior tempo de diagnóstico e sono longo também foram demonstradas por Ohkuma et al. (2013). Entretanto, na análise multivariada deste trabalho, apenas um maior escore da escala de *morningness-eveningness* (que significa a presença de mais características matutinas), um maior número de dias com presença de noctúria (indicando interrupção do sono) e um menor escore da escala de Pittsburgh modificada (indicando melhor qualidade do sono) foram associados de forma independente à probabilidade de pertencer ao grupo que dormia mais de 8 horas. Não houve associação entre sono longo e HbA_{1c}. A associação entre um sono de melhor qualidade e sono longo é contrária à argumentação prévia de alguns autores (Ferrie et al., 2015) para os quais um sono longo seria uma forma de compensar uma qualidade do sono ruim em pacientes com AOS, depressão e outras comorbidades. Nosso artigo realmente demonstrou um maior escore de AOS e mais dias de noctúria por semana em pacientes com sono longo. Como justificar que esses pacientes apresentavam melhor qualidade do sono? Uma possibilidade é a de que a qualidade do sono em pacientes com AOS ou outras comorbidades, possa ser melhorada pela extensão da duração do sono.

Do ponto de vista fisiopatológico, alguns estudos experimentais em seres humanos saudáveis têm tentado explicar como a privação do sono pode interferir no metabolismo glicêmico. Segundo esses trabalhos a privação do sono levaria a alterações em hormônios relacionados à saciedade e fome (leptina e grelina), redução da atividade física, aumento da resistência à insulina mediada pela elevação de cortisol, catecolaminas, hormônio do crescimento, citocinas inflamatórias, alterações do hormônio melatonina e da expressão de genes relacionados ao ritmo circadiano e ao metabolismo glicêmico. (Ackermann et al., 2013; Bromley, Booth, Kilkus, Imperial, & Penev, 2012; Buxton et al., 2010; Mullington, Simpson, Meier-Ewert, & Haack, 2010; Spiegel et al., 1999; Spiegel, Tasali, Penev, & Van Cauter, 2004). Quanto à dieta e a atividade física, este trabalho não demonstrou diferenças significativas nos grupos de sono longo e curto quando comparados ao grupo de sono intermediário. Esses fatores, portanto, parecem não ter mediado a relação entre controle glicêmico e duração do sono. Nosso trabalho não avaliou se havia diferença de resistência à insulina entre os grupos. Entretanto, dada a complexidade dos fatores envolvidos no controle glicêmico de pacientes com DMT2, é possível que os mecanismos fisiopatológicos da hiperglicemia sejam diferentes daqueles sugeridos nos estudos experimentais em seres humanos saudáveis.

A força do nosso trabalho está na inclusão simultânea, na análise estatística, das mais recentes e estudadas variáveis que podem mediar ou confundir a complexa associação entre DS e CG. A ausência dessas variáveis é um problema frequente em estudos sobre esse tema, principalmente a AOS. Embora Knutson et al. (2006) tenham analisado risco de AOS, eles o fizeram por um instrumento não válido: o relato de roncos noturnos (Knutson et al., 2006). Gozashti et al. (2014) e Tang et al. (2016) apenas excluíram pacientes que relataram ter AOS no início do estudo; um método pouco sensível. Neste estudo, a AOS foi avaliada pelo questionário de STOP BANG, um método válido para essa finalidade. Este estudo também analisou a interferência da dor noturna (que pode sugerir neuropatia diabética) e noctúria (que pode ocorrer em pacientes hiperglicêmicos), dois importantes fatores mediadores da associação entre DS e CG no DMT2. Além disso, o nosso trabalho incluiu variáveis novas sobre a relação entre duração do sono e controle glicêmico, como a influência dos cronótipos humanos. Iwasaki et al. (2013) demonstraram uma associação linear negativa entre o escore da escala de cronótipos humanos de *morningness-eveningness* e níveis de HbA_{1c} em pacientes com DMT2. Isso quer dizer que, quanto maior foi o escore da escala de *morningness-eveningness* (mais características de matutuidade) menores foram os níveis de HbA_{1c} nesse estudo. Em nosso trabalho houve uma associação significativa entre ter um maior escore da escala de

morningness-eveningness, ou seja, mais características de matutuidade e pertencer ao grupo de sono longo em relação ao de sono intermediário. A força dessa associação diminuiu a significância entre os níveis de HbA_{1c} e sono longo em nosso trabalho. A ausência da análise dos cronótipos em outros estudos, assim como a ausência de AOS, pode ter contribuído para manter uma associação significativa e independente entre HbA_{1c} e sono longo. Portanto, futuros estudos sobre duração do sono e controle glicêmico no DMT2 devem acrescentar essa variável em suas análises. Finalmente, nós utilizamos como medida de associação a razão de prevalência, uma medida mais adequada para avaliar associação de distúrbios com alta prevalência em uma dada população (Francisco PMSG, 2008). A escolha é particularmente importante porque a prevalência de distúrbios do sono em pacientes com DMT2 é elevada (Zhu et al., 2017). Os estudos prévios têm usado a *odds ratio*, uma medida de associação que superestima os resultados quando a prevalência de um distúrbio em uma população é alta. Os resultados deste trabalho, portanto, podem ser considerados mais robustos do que os apresentados em trabalhos prévios, o que também pode ter contribuído para a ausência de associação entre sono longo e CG.

A despeito de tudo que foi apresentado, este trabalho apresenta algumas limitações. Os dados sobre AOS e DS foram inferidos por um questionário e não por medidas objetivas como a actigrafia ou polissonografia. Esse fato pode ter interferido na associação feita. Entretanto, estudos prévios apontam que a DS aferida pela actigrafia ou polissonografia se correlaciona bem com o sono auto relatado (Hauri & Wisbey, 1992). Sobre o risco de AOS, definido a partir do questionário de STOP BANG, a alta sensibilidade desse método apresenta uma vantagem, pois, sendo a AOS o mais importante fator de confusão dessa associação, é pouco provável que pacientes com esse distúrbio não tenham sido categorizados no grupo de risco (Pataka et al., 2014). Outra limitação do nosso estudo foi o fato de seu desenho ter sido transversal, não sendo possível estabelecer uma relação de causalidade entre duração do sono e controle glicêmico. Todavia, consideramos potenciais mecanismos que poderiam influenciar a DS e o CG de pacientes com DMT2, como noctúria, dor noturna, dieta, atividade física e outras características e desordens do sono. Nenhum deles mediou essa relação. Como nenhum aspecto do controle glicêmico foi associado à duração do sono, o nosso trabalho reforça a hipótese de que uma curta duração do sono tenha influenciado o CG dos pacientes. Não podemos excluir, entretanto, a possibilidade de que mecanismos desconhecidos relacionados à hiperglicemia possam ter determinado um encurtamento do sono dos nossos pacientes.

7 Conclusão

Este trabalho mostrou uma associação entre sono de duração inferior a 6 horas em 24 horas e pior controle glicêmico no DMT2. Essa relação foi genuína e não resultou de fatores confundidores ou mediadores que surgiram recentemente na literatura sobre diabetes mellitus e sono. Apesar de não podermos inferir causalidade neste trabalho, a literatura apoia que a associação é bidirecional. Considerando que cerca de um terço da nossa existência é gasto dormindo e considerando que as complicações em pacientes com DMT2 estão relacionadas ao controle inadequado e à duração dessa doença, um melhor controle glicêmico, obtido por meio de intervenções no sono pode ser uma medida simples, de baixo custo, e de grande impacto nessa população. Estudos prospectivos futuros devem explorar essa perspectiva.

Na direção oposta, é importante lembrar que o mau controle glicêmico de pacientes com DMT2 pode interferir na duração do sono. Uma duração curta do sono pode, além de piorar a qualidade de vida desses pacientes, aumentar o risco cardiovascular que já é alto nessa população. O controle glicêmico, portanto, deve ser avaliado como um instrumento para melhorar a duração e a qualidade do sono desses pacientes. Futuros trabalhos prospectivos são necessários para estabelecer as metas glicêmicas para um sono de duração e qualidade adequados.

Finalmente, este trabalho não mostrou associação entre HbA_{1c} e sono longo. É da opinião dos autores que o sono longo não tenha relação direta com o CG, mas possa ser um alerta para a presença de comorbidades como AOS, depressão e outras diretamente relacionadas a um CG inadequado.

8 Referências bibliográficas

- Abrishami, A., Khajehdehi, A., & Chung, F. (2010). A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*, *57*(5), 423-438. doi:10.1007/s12630-010-9280-x
- Ackermann, K., Plomp, R., Lao, O., Middleton, B., Revell, V. L., Skene, D. J., & Kayser, M. (2013). Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol Int*, *30*(7), 901-909. doi:10.3109/07420528.2013.784773
- Ali, M. K., Bullard, K. M., Saaddine, J. B., Cowie, C. C., Imperatore, G., & Gregg, E. W. (2013). Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*, *368*(17), 1613-1624. doi:10.1056/NEJMsa1213829
- American Diabetes, A. (2018a). 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, *41*(Suppl 1), S28-S37. doi:10.2337/dc18-S003
- American Diabetes, A. (2018b). 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, *41*(Suppl 1), S55-S64. doi:10.2337/dc18-S006
- Anothaisintawee, T., Lertrattananon, D., Thamakaisorn, S., Knutson, K. L., Thakkinstian, A., & Reutrakul, S. (2017). Later chronotype is associated with higher hemoglobin A1c in prediabetes patients. *Chronobiol Int*, *34*(3), 393-402. doi:10.1080/07420528.2017.1279624
- Aronsohn, R. S., Whitmore, H., Van Cauter, E., & Tasali, E. (2010). Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*, *181*(5), 507-513. doi:10.1164/rccm.200909-1423OC
- Attal, P., & Chanson, P. (2010). Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*(2), 483-495. doi:10.1210/jc.2009-1912
- Berry, R. B., Budhiraja, R., Gottlieb, D. J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V. K., . . . American Academy of Sleep, M. (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, *8*(5), 597-619. doi:10.5664/jcsm.2172
- Bertolazi, A. N., Fagundes, S. C., Hoff, L. S., Dartora, E. G., Miozzo, I. C., de Barba, M. E., & Barreto, S. S. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*, *12*(1), 70-75. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.020
- Bertolazi, A. N., Fagundes, S. C., Hoff, L. S., Pedro, V. D., Menna Barreto, S. S., & Johns, M. W. (2009). Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*, *35*(9), 877-883.
- Boynton, G., Vahabzadeh, A., Hammoud, S., Ruzicka, D. L., & Chervin, R. D. (2013). Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Disord Treat Care*, *2*(4). doi:10.4172/2325-9639.1000121

- Bromley, L. E., Booth, J. N., 3rd, Kilkus, J. M., Imperial, J. G., & Penev, P. D. (2012). Sleep restriction decreases the physical activity of adults at risk for type 2 diabetes. *Sleep*, *35*(7), 977-984. doi:10.5665/sleep.1964
- Buxton, O. M., Pavlova, M., Reid, E. W., Wang, W., Simonson, D. C., & Adler, G. K. (2010). Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*, *59*(9), 2126-2133. doi:10.2337/db09-0699
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, *28*(2), 193-213.
- Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P., & Miller, M. A. (2010). Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, *33*(2), 414-420. doi:10.2337/dc09-1124
- Casrkardon, M., Dement, WC. (2017). *Principles and Practice of sleep medicine*
- Cespedes, E. M., Dudley, K. A., Sotres-Alvarez, D., Zee, P. C., Daviglius, M. L., Shah, N. A., . . . Patel, S. R. (2016). Joint associations of insomnia and sleep duration with prevalent diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *J Diabetes*, *8*(3), 387-397. doi:10.1111/1753-0407.12308
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *Lancet*, *389*(10085), 2239-2251. doi:10.1016/S0140-6736(17)30058-2
- Chung, F., Yegneswaran, B., Liao, P., Chung, S. A., Vairavanathan, S., Islam, S., . . . Shapiro, C. M. (2008). STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, *108*(5), 812-821. doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4
- Cooper, A. J., Westgate, K., Brage, S., Prevost, A. T., Griffin, S. J., & Simmons, R. K. (2015). Sleep duration and cardiometabolic risk factors among individuals with type 2 diabetes. *Sleep Med*, *16*(1), 119-125. doi:10.1016/j.sleep.2014.10.006
- de Medeiros, A. C. Q., Yamamoto, M. E., Pedrosa, L. F. C., & Hutz, C. S. (2017). The Brazilian version of the three-factor eating questionnaire-R21: psychometric evaluation and scoring pattern. *Eat Weight Disord*, *22*(1), 169-175. doi:10.1007/s40519-016-0256-x
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., . . . Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, *1*, 15019. doi:10.1038/nrdp.2015.19
- Dement, M. A. C. W. C. (2017). Normal Human Sleep: An Overview In M. Kryger (Ed.), *Principles and Practice of sleep medicine* (pp. 15-24). Philadelphia: Elsevier.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. (1986). *Diabetes*, *35*(5), 530-545.
- Dinges, S. B. J. D. M. B. D. F. (2014). Sleep Deprivation In M. kryger (Ed.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (pp. 49-56). Philadelphia: Elsevier.
- Dirmaier, J., Watzke, B., Koch, U., Schulz, H., Lehnert, H., Pieper, L., & Wittchen, H. U. (2010). Diabetes in primary care: prospective associations between depression, nonadherence and glycemic control. *Psychother Psychosom*, *79*(3), 172-178. doi:10.1159/000296135

- Duarte, R. L. M., Fonseca, L. B. M., Magalhaes-da-Silveira, F. J., Silveira, E. A. D., & Rabahi, M. F. (2017). Validation of the STOP-Bang questionnaire as a means of screening for obstructive sleep apnea in adults in Brazil. *J Bras Pneumol*, *43*(6), 456-463. doi:10.1590/S1806-37562017000000139
- Fernandez-Mendoza, J., Vgontzas, A. N., Kritikou, I., Calhoun, S. L., Liao, D., & Bixler, E. O. (2015). Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity. *Sleep*, *38*(3), 351-360. doi:10.5665/sleep.4488
- Ferrie, J. E., Kivimaki, M., Akbaraly, T. N., Tabak, A., Abell, J., Davey Smith, G., . . . Shipley, M. J. (2015). Change in Sleep Duration and Type 2 Diabetes: The Whitehall II Study. *Diabetes Care*, *38*(8), 1467-1472. doi:10.2337/dc15-0186
- Ferrie, J. E., Kumari, M., Salo, P., Singh-Manoux, A., & Kivimaki, M. (2011). Sleep epidemiology--a rapidly growing field. *Int J Epidemiol*, *40*(6), 1431-1437. doi:10.1093/ije/dyr203
- Fisberg, R. M., Marchioni, D. M., & Colucci, A. C. (2009). [Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, *53*(5), 617-624.
- Francisco PMSG, D. M., BARros MBA, Cesar CLG, Carandina L, Goudbaum M. (2008). Association measures in crosssectional studies with complex sampling: odds ratio and prevalence ratio. *Rev Bras Epidemiol*, *11*(3), 347-355
- Gozashti, M. H. M., Eslami, N. M., Radfar, M. H. M., & Pakmanesh, H. M. (2016). Sleep Pattern, Duration and Quality in Relation with Glycemic Control in People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Iran J Med Sci*, *41*(6), 531-538.
- Han, X., Liu, B., Wang, J., Pan, A., Li, Y., Hu, H., . . . He, M. (2016). Long sleep duration and afternoon napping are associated with higher risk of incident diabetes in middle-aged and older Chinese: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Ann Med*, *48*(4), 216-223. doi:10.3109/07853890.2016.1155229
- Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2018). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. doi:10.1007/s00125-018-4711-2
- Hauri, P. J., & Wisbey, J. (1992). Wrist actigraphy in insomnia. *Sleep*, *15*(4), 293-301.
- Hori, T., Sugita, Y., Koga, E., Shirakawa, S., Inoue, K., Uchida, S., . . . Sleep Computing Committee of the Japanese Society of Sleep Research, S. (2001). Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci*, *55*(3), 305-310. doi:10.1046/j.1440-1819.2001.00810.x
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, *4*(2), 97-110.
- Hu, F. B. (2011). Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*, *34*(6), 1249-1257. doi:10.2337/dc11-0442
- Iqbal, N., Thomson, G., & Idris, I. (2007). Excess day-time sleepiness in patients with diabetes: relationship between HbA(1c), BMI and vascular complications. *Diabet Med*, *24*(10), 1175-1176. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02248.x

- Itani, O., Jike, M., Watanabe, N., & Kaneita, Y. (2017). Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*, *32*, 246-256. doi:10.1016/j.sleep.2016.08.006
- Iwasaki, M., Hirose, T., Mita, T., Sato, F., Ito, C., Yamamoto, R., . . . Watada, H. (2013). Morningness-eveningness questionnaire score correlates with glycated hemoglobin in middle-aged male workers with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, *4*(4), 376-381. doi:10.1111/jdi.12047
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, *14*(6), 540-545.
- Johns, M. W. (1993). Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*, *103*(1), 30-36.
- Keskin, A., Unalacak, M., Bilge, U., Yildiz, P., Guler, S., Selcuk, E. B., & Bilgin, M. (2015). Effects of Sleep Disorders on Hemoglobin A1c Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Chin Med J (Engl)*, *128*(24), 3292-3297. doi:10.4103/0366-6999.171415
- Kim, C. W., Chang, Y., Sung, E., & Ryu, S. (2017). Sleep duration and progression to diabetes in people with prediabetes defined by HbA1c concentration. *Diabet Med*, *34*(11), 1591-1598. doi:10.1111/dme.13432
- Knutson, K. L., Ryden, A. M., Mander, B. A., & Van Cauter, E. (2006). Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, *166*(16), 1768-1774. doi:10.1001/archinte.166.16.1768
- Krittana Wong, C., Tunhasiriwet, A., Wang, Z., Zhang, H., Farrell, A. M., Chirapongsathorn, S., . . . Argulian, E. (2017). Association between short and long sleep durations and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, *2048872617741733*. doi:10.1177/2048872617741733
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, *16*(9), 606-613.
- Labarca, G., Reyes, T., Jorquera, J., Dreyse, J., & Drake, L. (2018). CPAP in patients with Obstructive sleep apnea and type 2 Diabetes mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Respir J*. doi:10.1111/crj.12915
- Lamond, N., Tiggemann, M., & Dawson, D. (2000). Factors predicting sleep disruption in Type II diabetes. *Sleep*, *23*(3), 415-416.
- Langlois, F., Langlois, M. F., Carpentier, A. C., Brown, C., Lemieux, S., & Hivert, M. F. (2011). Ghrelin levels are associated with hunger as measured by the Three-Factor Eating Questionnaire in healthy young adults. *Physiol Behav*, *104*(3), 373-377. doi:10.1016/j.physbeh.2011.04.013
- Lauderdale, D. S., Knutson, K. L., Yan, L. L., Liu, K., & Rathouz, P. J. (2008). Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiology*, *19*(6), 838-845. doi:10.1097/EDE.0b013e318187a7b0
- Lecomte, P., Criniere, L., Fagot-Campagna, A., Druet, C., & Fuhrman, C. (2013). Underdiagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with type 2 diabetes in France: ENTRED 2007. *Diabetes Metab*, *39*(2), 139-147. doi:10.1016/j.diabet.2012.10.004

- Lee, J. A., Sunwoo, S., Kim, Y. S., Yu, B. Y., Park, H. K., Jeon, T. H., & Yoo, B. W. (2016). The Effect of Sleep Quality on the Development of Type 2 Diabetes in Primary Care Patients. *J Korean Med Sci*, *31*(2), 240-246. doi:10.3346/jkms.2016.31.2.240
- Lee, S. W. H., Ng, K. Y., & Chin, W. K. (2017). The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, *31*, 91-101. doi:10.1016/j.smr.2016.02.001
- Leppanen, T., Toyras, J., Mervaala, E., Penzel, T., & Kulkas, A. (2017). Severity of individual obstruction events increases with age in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, *37*, 32-37. doi:10.1016/j.sleep.2017.06.004
- Levandovski, R., Sasso, E., & Hidalgo, M. P. (2013). Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*, *35*(1), 3-11.
- Lockley, S. W., Skene, D. J., & Arendt, J. (1999). Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *J Sleep Res*, *8*(3), 175-183.
- Lucio Vilar, C. E. C., Luciana Ansaneli naves, Maria da Conceição Freitas, Oscar Domingo Bruno. (2009). *Ebdocrinologia Clínica* (L. Vilar Ed. 4 ed.): Guanabara Koogan.
- Maskarinec, G., Jacobs, S., Amshoff, Y., Setiawan, V. W., Shvetsov, Y. B., Franke, A. A., . . . Le Marchand, L. (2018). Sleep duration and incidence of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Sleep Health*, *4*(1), 27-32. doi:10.1016/j.sleh.2017.08.008
- Medic, G., Wille, M., & Hemels, M. E. (2017). Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*, *9*, 151-161. doi:10.2147/NSS.S134864
- Mollayeva, T., Thurairajah, P., Burton, K., Mollayeva, S., Shapiro, C. M., & Colantonio, A. (2016). The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, *25*, 52-73. doi:10.1016/j.smr.2015.01.009
- Mullington, J. M., Simpson, N. S., Meier-Ewert, H. K., & Haack, M. (2010). Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, *24*(5), 775-784. doi:10.1016/j.beem.2010.08.014
- Nedeltcheva, A. V., Kessler, L., Imperial, J., & Penev, P. D. (2009). Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*(9), 3242-3250. doi:10.1210/jc.2009-0483
- Nuyujukian, D. S., Beals, J., Huang, H., Johnson, A., Bullock, A., Manson, S. M., . . . Special Diabetes Program for Indians Diabetes Prevention Demonstration, P. (2016). Sleep Duration and Diabetes Risk in American Indian and Alaska Native Participants of a Lifestyle Intervention Project. *Sleep*, *39*(11), 1919-1926. doi:10.5665/sleep.6216
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., . . . Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*, *128*, 40-50. doi:10.1016/j.diabres.2017.03.024

- Ohkuma, T., Fujii, H., Iwase, M., Kikuchi, Y., Ogata, S., Idewaki, Y., . . . Kitazono, T. (2013). Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care*, *36*(3), 611-617. doi:10.2337/dc12-0904
- Pataka, A., Daskalopoulou, E., Kalamaras, G., Fekete Passa, K., & Argyropoulou, P. (2014). Evaluation of five different questionnaires for assessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. *Sleep Med*, *15*(7), 776-781. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.012
- Patel, S. R., Zhu, X., Storer-Isser, A., Mehra, R., Jenny, N. S., Tracy, R., & Redline, S. (2009). Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep*, *32*(2), 200-204.
- Priou, P., Le Vaillant, M., Meslier, N., Chollet, S., Pigeanne, T., Masson, P., . . . group, I. s. c. (2015). Association between obstructive sleep apnea severity and glucose control in patients with untreated versus treated diabetes. *J Sleep Res*, *24*(4), 425-431. doi:10.1111/jsr.12278
- Rajan, P., & Greenberg, H. (2015). Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nat Sci Sleep*, *7*, 113-125. doi:10.2147/NSS.S90835
- Reutrakul, S., Hood, M. M., Crowley, S. J., Morgan, M. K., Teodori, M., Knutson, K. L., & Van Cauter, E. (2013). Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *36*(9), 2523-2529. doi:10.2337/dc12-2697
- Reutrakul, S., Siwasaranond, N., Nimitphong, H., Saetung, S., Chirakalwasan, N., Ongphiphadhanakul, B., . . . Crowley, S. J. (2015). Relationships among sleep timing, sleep duration and glycemic control in Type 2 diabetes in Thailand. *Chronobiol Int*, *32*(10), 1469-1476. doi:10.3109/07420528.2015.1105812
- Reutrakul, S., & Van Cauter, E. (2014). Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, *1311*, 151-173. doi:10.1111/nyas.12355
- Reutrakul, S., & Van Cauter, E. (2018). Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*, *84*, 56-66. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.010
- Sabanayagam, C., & Shankar, A. (2010). Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. *Sleep*, *33*(8), 1037-1042.
- Sakamoto, R., Yamakawa, T., Takahashi, K., Suzuki, J., Shinoda, M. M., Sakamaki, K., . . . Terauchi, Y. (2018). Association of usual sleep quality and glycemic control in type 2 diabetes in Japanese: A cross sectional study. Sleep and Food Registry in Kanagawa (SOREKA). *PLoS One*, *13*(1), e0191771. doi:10.1371/journal.pone.0191771
- Santos, I. S., Tavares, B. F., Munhoz, T. N., Almeida, L. S., Silva, N. T., Tams, B. D., . . . Matijasevich, A. (2013). [Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) among adults from the general population]. *Cad Saude Publica*, *29*(8), 1533-1543.
- Schmidt, M. I., Hoffmann, J. F., de Fatima Sander Diniz, M., Lotufo, P. A., Griep, R. H., Bensenor, I. M., . . . Duncan, B. B. (2014). High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*, *6*, 123. doi:10.1186/1758-5996-6-123

- Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., . . . Liu, L. (2015). Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, *38*(3), 529-537. doi:10.2337/dc14-2073
- Siwasaranond, N., Nimitphong, H., Saetung, S., Chirakalwasan, N., Ongphiphadhanakul, B., & Reutrakul, S. (2016). Shorter sleep duration is associated with poorer glycemic control in type 2 diabetes patients with untreated sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*, *20*(2), 569-574. doi:10.1007/s11325-015-1243-6
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., . . . Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, *66*(2), 241-255. doi:10.2337/db16-0806
- Spiegel, K., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M., Copinschi, G., Penev, P. D., & Van Cauter, E. (2004). Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, *89*(11), 5762-5771. doi:10.1210/jc.2004-1003
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, *354*(9188), 1435-1439. doi:10.1016/S0140-6736(99)01376-8
- Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., & Van Cauter, E. (2004). Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*, *141*(11), 846-850.
- Stamatakis, K. A., & Punjabi, N. M. (2007). Long sleep duration: a risk to health or a marker of risk? *Sleep Med Rev*, *11*(5), 337-339. doi:10.1016/j.smrv.2007.07.006
- Stunkard, A. J., & Messick, S. (1985). The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*, *29*(1), 71-83.
- Tahrani, A. A. (2017). Obstructive sleep apnoea in diabetes: Does it matter? *Diab Vasc Dis Res*, *14*(5), 454-462. doi:10.1177/1479164117714397
- Taillard, J., Philip, P., Chastang, J. F., & Bioulac, B. (2004). Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers. *J Biol Rhythms*, *19*(1), 76-86. doi:10.1177/0748730403259849
- Tan, X., Chapman, C. D., Cedernaes, J., & Benedict, C. (2017). Association between long sleep duration and increased risk of obesity and type 2 diabetes: A review of possible mechanisms. *Sleep Med Rev*. doi:10.1016/j.smrv.2017.11.001
- Tang, Y., Meng, L., Li, D., Yang, M., Zhu, Y., Li, C., . . . Ni, C. (2014). Interaction of sleep quality and sleep duration on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*, *127*(20), 3543-3547.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. (1991). *Diabetologia*, *34*(12), 877-890.
- Whitworth, S. R., Bruce, D. G., Starkstein, S. E., Davis, W. A., Davis, T. M., & Bucks, R. S. (2016). Lifetime depression and anxiety increase prevalent psychological symptoms and worsen glycemic control in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabetes Res Clin Pract*, *122*, 190-197. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.023

- Williams, C. J., Hu, F. B., Patel, S. R., & Mantzoros, C. S. (2007). Sleep duration and snoring in relation to biomarkers of cardiovascular disease risk among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *30*(5), 1233-1240. doi:10.2337/dc06-2107
- Winni F. Hofman, L. M. T. (2015). Normal Sleep and Its Neurophysiological Regulation. In R. R. Watson (Ed.), *Modulation of sleep by obesity, diabetes, age, and diet*: Elsevier.
- Zhai, L., Zhang, H., & Zhang, D. (2015). Sleep Duration and Depression among Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Depress Anxiety*, *32*(9), 664-670. doi:10.1002/da.22386
- Zhu, B., Hershberger, P. E., Kapella, M. C., & Fritschi, C. (2017). The relationship between sleep disturbance and glycaemic control in adults with type 2 diabetes: An integrative review. *J Clin Nurs*, *26*(23-24), 4053-4064. doi:10.1111/jocn.13899
- Zhuo, X., Zhang, P., & Hoerger, T. J. (2013). Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. *Am J Prev Med*, *45*(3), 253-261. doi:10.1016/j.amepre.2013.04.017

9 Apêndices

Apêndice A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: A relação entre cronótipos humanos e controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2

Nome do pesquisador principal ou orientador (a): Dr. Almir Ribeiro Tavares Junior

Nome do aluno pesquisador: Wagner José Martorina

- 1. Natureza da pesquisa:** O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário a participar desta pesquisa que tem como finalidade e objetivo avaliar como os distúrbios do sono podem influenciar no controle glicêmico de pessoas que apresentam diabetes mellitus tipo 2.
- 2. Participantes da pesquisa:** Essa pesquisa será realizada em pacientes que apresentam o plano de

saúde UNIMED-BH e em pacientes de outros planos de saúde ou particulares atendidos pelo médico pesquisador desse projeto nos seus consultórios particulares, situados nos seguintes endereços:1) rua Domingos Vieira número 587, sala 1205, Bairro Santa Efigênia-BH. 2) rua José Ribeiro da Fonseca número 44, centro, Nova Lima. O entrevistador e pesquisador será o médico endocrinologista, Wagner José Martorina. Essa pesquisa é de inteira responsabilidade dos seus integrantes.

- 3. Envolvimento na pesquisa:** ao participar deste estudo o Sr (a) permitirá que o pesquisador utilize dados da entrevista médica, exame físico e exames de rotina do acompanhamento do seu diabetes para análises conforme os objetivos desse projeto. O Sr. (a) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o Sr. (a). A sua participação é voluntária e a sua recusa em participar não lhe trará qualquer penalidade ou modificação na forma em que

que o Sr (a) é atendido pelo médico pesquisador desse projeto. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone (31-992011539) do pesquisador do projeto (Wagner José Matorina) e, se necessário, através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: 34094592

4. Sobre as entrevistas: O Sr (a) será convidado a responder alguns questionários sobre a sua doença (diabetes mellitus) e também sobre possíveis distúrbios do sono. Estima-se que esses questionários sejam respondidos em um tempo total de 1 hora. Essa entrevista será realizada em um dos consultórios citados do pesquisador Wagner José Martorina.

5. Riscos e desconforto: Os exames utilizados nessa pesquisa serão aqueles da rotina normal do acompanhamento do seu diabetes. Caso não esteja no momento de realiza-los, iremos utilizar os últimos exames disponíveis de sua rotina. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios de

Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Essa pesquisa envolve apenas riscos relacionados a punção de veia periférica (discreto hematoma ou equimose subcutânea) no momento da coleta de sangue dos seus exames de rotina, minimizados com discreta compressão do local puncionado.

6. Confidencialidade: todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores terão conhecimento dos dados sigilosos. Sua identidade será tratada com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dessa pesquisa poderão ser publicados em revistas científicas, congressos e palestras, mas a sua identidade não será revelada, conforme o sigilo mencionado

7. Benefícios: ao participar desta pesquisa o Sr. (a) não terá a princípio nenhum benefício direto,

exceto no caso em que algum distúrbio do sono ou outro que seja objeto dessa pesquisa for detectado. Se isso ocorrer, o devido encaminhamento ao profissional competente será realizado para o tratamento adequado. Esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a relação entre sono e *diabetes mellitus tipo 2*, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa nos ajudar no controle dessa doença, evitando as suas complicações futuras. O pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos nesse estudo quando disponíveis.

Pagamento: o Sr (a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como

nada será pago por sua participação que é voluntária. Entretanto, em caso de algum prejuízo decorrente de sua participação nesta pesquisa você será devidamente indenizado.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre e esclarecida para

participar desta pesquisa. Portanto, preencha, por favor, os itens que se seguem.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu _____, portador (a) do documento de identidade _____, declaro que fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “A relação entre cronótipos humanos e controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2”, de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar desta pesquisa se assim o desejar.

Assim sendo, declaro de forma livre e esclarecida, meu consentimento em participar desta pesquisa.

Declaro que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome do pesquisador principal

Assinatura do Pesquisador principal

Nome do aluno pesquisador

Assinatura do aluno pesquisador

Contato em caso de dúvidas:

**Pesquisador Principal: Dr. Almir Ribeiro Tavares
Júnior almirtav.bh@gmail.com**

**Faculdade de medicina da Universidade Federal de
Minas Gerais e ambulatório Borges da Costa, Hospital
das clínicas da UFMG.**

Av. Alfredo Balena 190 sala 235, telefone 34099458

**Aluno e pesquisador: Wagner José Martorina /
992011539/ wmartorina@yahoo.com**

**Consultório: Rua Domingos Vieira 587, sala 1205,
bairro Santa Efigênia-BH. Telefone: 32417085**

**Rua José Ribeiro da Fonseca número 44, centro,
Nova Lima, telefone: 35413417**

**Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade
Federal de Minas Gerais: 34094592**

**Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo
Horizonte, MG, unidade administrativa II- segundo
andar -sala 2005- CEP 31270-901**

Apêndice B – Dados Gerais

Nome:

Idade:

Sexo:

Raça:

Estado conjugal: solteiro ou divorciado/ casado ou união estável

Profissão:

Escolaridade:

Dados não bioquímicos

Doenças crônicas

Jornada de trabalho: () não trabalha () trabalha um turno pela manhã () trabalha um turno a tarde () trabalho em tempo integral () alternância de turnos: dia e noite

Tempo de diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2:

Número de consultas em que a doença diabetes mellitus foi abordada no último ano:

Tempo de atividade física por semana em minutos

Medicações em uso:

Insulina: () sim () não

Número de hipoglicemiantes orais:

Adesão ao tratamento medicamentoso: sim () não ()

Uso de medicações indutoras do sono:

Uso de cafeína em gramas por dia:

Etilismo: frequência por semana

Tabagismo (maços anos):

História familiar de DM2:

Distúrbios do sono

Score questionário de *Morningness/Eveningness* e classificação:

PSQI: () 5 ou mais () menos do que 5 valor total ()

Tempo de sono em 24 horas: () menor do que 7 () maior ou igual a 7 () Tempo total ()

Escala de Epworth: () maior do que 10 () menor do que 10 Valor total ()

Stop bang () maior ou igual a 3 e () menor do que 3

Score do questionário PHQ-9:

Questionário TFEQ-R21

Restrição cognitiva

Descontrole alimentar

Alimentação emocional

Exame físico:

Peso:

Altura:

IMC:

Circunferência abdominal:

Pressão arterial sistêmica:

Circunferência cervical

Dados Bioquímicos

Glicohemoglobina

LDL

HDL

TGC

Colesterol total

Glicemia de jejum

Outros

10 Anexos

Anexo A - Questionário de Matutividade-Vespertividade

(Horne e Ostberg, 1976 & Benedito-Silva et al.,1990)

1-Considerando apenas o seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se levantaria?

5:00 às 6:30	5
6:31 às 7:45	4
07:46 às 9:45	3
9:46 às 11:00	2
11:01 às 12:00	1

2-Considerando apenas o seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia. A que horas você se deitaria?

20:00 às 21:00	5
21:01 às 22:15	4
22:16 às 0:30	3
0:31 às 1:45	2
1:46 às 3:00	1

3-Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?

Nada dependente	4
Não muito	3
Razoavelmente	2
Muito	1

4-Você acha fácil acordar de manhã?

Nada fácil	1
Não muito fácil	2
Razoavelmente fácil	3
Muito fácil	4

5-Você se sente alerta durante a primeira meia hora depois de acordar?

Nada alerta	1
Não muito alerta	2
Razoavelmente	3
Muito	4

6-Como é seu apetite durante a primeira meia hora depois de acordar?

Muito ruim	1
Não muito ruim	2
Razoavelmente bom	3

Muito bom	4
-----------	---

7-Durante a primeira meia hora depois de acordar você se sente cansado?

Muito	1
-------	---

Não muito	2
-----------	---

Razoavelmente	3
---------------	---

Em plena forma	4
----------------	---

8-Se você não tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?

Nunca mais tarde	4
------------------	---

Menos que uma hora mais tarde	3
-------------------------------	---

Entre uma e duas horas mais tarde	2
-----------------------------------	---

Mais do que duas horas mais tarde	1
-----------------------------------	---

9-Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 7h às 8h da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

Estaria em boa forma	4
----------------------	---

Estaria razoavelmente em forma	3
--------------------------------	---

Acharia isso difícil	2
----------------------	---

Acharia isso muito difícil	1
----------------------------	---

10-A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?

20:00 às 21:00	5
21:01 às 22:15	4
22:16 às 00:45	3
00:46 às 02:00	2
02:01 às 03:00	1

11-Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura 2 horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer esse teste?

Das 08:00 às 10:00	6
Das 11:00 às 13:00	4
Das 15:00 às 17:00	2
Das 19:00 às 21:00	0

12-Se você fosse se deitar às 23hs, em que nível de cansaço você se sentiria?

Nada cansado	0
Um pouco cansado	2
Razoavelmente cansado	3
Muito cansado	5

13-Por alguma razão você foi dormir várias horas mais tarde do que é seu costume. Se no dia seguinte você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?

Acordaria na hora normal, sem sono	4
Acordaria na hora normal, com sono	3
Acordaria na hora normal e dormiria novamente	2
Acordaria mais tarde que de costume	1

14-Se você tiver que ficar acordado das 04:00 às 06:00 para realizar uma tarefa e não tiver compromisso no dia seguinte, o que você faria?

Só dormiria depois de fazer a tarefa	1
Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois	2
Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois	3
Só dormiria antes de fazer a tarefa	4

15-Se você tiver que fazer 2 horas de exercícios físicos pesados e considerando apenas seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria?

Das 08:00 às 10:00	4
Das 11:00 às 13:00	3
Das 15:00 às 17:00	2
Das 19:00 às 21:00	1

16-Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22h às 23hs, duas vezes por semana. Considerando apenas seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios esse horário?

Estaria em boa forma	1
Estaria razoavelmente em forma	2
Acharia isso difícil	3
Acharia isso muito difícil	4

17-Suponha que você possa escolher o seu próprio horário de trabalho e que você deva trabalhar 5 horas seguidas por dia. Imagine que seja um serviço interessante e que você ganhe por produção. Qual horário você escolheria?

04:01 às 08:00	5
08:01 às 09:30	4
09:31 às 14:00	3
14:01 às 17:00	2
17:01 às 04:00	1

18-A que horas do dia você atinge seu melhor momento de bem-estar?

05:00 às 07:59	5
08:00 às 09:59	4
10:00 às 16:59	3

17:00 às 21:59	2
22:00 às 04:59	1

19-Fala-se em pessoas matutinas e vespertinas (as primeiras gostam de acordar cedo e dormir cedo, as segundas de acordar tarde e dormir tarde). Com qual desses tipos você se identifica?

Tipo matutino	6
Mais matutino que vespertino	4
Mais vespertino que matutino	2
Tipo vespertino	0

Anexo B - Escala de Pittsburgh para avaliação da qualidade do sono

(Buysse et al., 1988 & Bertolazi et al., 2011)

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, da forma mais precisa possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?

Horário habitual de dormir:

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:

Número de minutos:

3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?

Horário habitual de despertar:

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)

Horas de sono por noite:

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

a. não conseguia dormir em 30 minutos

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

e) Tossia ou roncava alto

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

f) Sentia muito frio

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

g) Sentia muito calor

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

h) Tinha sonhos ruins

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

i) Tinha dor

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

j) outra razão (por favor, descreva):

k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

muito bom

bom

ruim

muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

mora só

divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama

divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

nunca no mês passado

uma ou duas vezes por semana

menos de uma vez por semana

três ou mais vezes por semana

e) Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

Anexo C- Escala de sonolência de Epworth

(Johns, 1991 & Bertolazi et al., 2009)

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = probabilidade média de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

1. Sentado e lendo

2. Vendo TV

3. Sentado em um lugar público, sem atividade.

(sala de espera, cinema, reunião):

4. Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar:

5. Deitado para descansar à tarde, quando as

circunstâncias permitem:

6. Sentado e conversando com alguém:

7. Sentado, calmamente, após almoço sem álcool:

8. Se estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso

Anexo D - Questionário STOP BANG
(Boynton et al., 2013 & Duarte et al., 2012)

Você ronca alto? (Mais alto do que falando ou que possa ser ouvido através de portas fechadas?)

Durante o dia sente-se frequentemente cansado ou sonolento? Sim/Não

Alguém já reparou que você para de respirar durante o sono? Sim/Não

Você tem ou está sendo tratado para pressão alta? Sim/Não

O seu IMC é maior do que 35 Kg/m²? Sim/Não

Você tem mais do que 50 anos de idade? Sim/Não

Sua circunferência cervical é maior do que 40 cm? Sim/Não

Sexo masculino? Sim/Não

Anexo E - Questionário PHQ-9

(Kroenke et al., 2001 & Santos et al., 2013)

Durante as últimas duas semanas, com que frequência você foi incomodado (a) por qualquer um dos problemas abaixo:

1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas:

0.Nenhuma dia / 1. Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

2. Se sentir pra baixo(a), deprimido(a) ou sem perspectiva:

0.Nenhuma dia / 1.Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo:

0.Nenhuma dia / 1.Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

4. Se sentir cansado (a) ou com pouca energia:

0.Nenhuma dia / 1.Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

5. Falta de apetite ou comendo demais:

0.Nenhuma dia / 1.Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

6. Se sentir mal consigo mesmo (a) – ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo (a):

0.Nenhuma dia / 1.Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão:

0.Nenhuma dia / 1.Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

8. Lentidão para se movimentar ou falar a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto- estar tão agitado (a)ou inquieto (a) que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume:

0.Nenhuma dia / 1.Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto(a):

0.Nenhuma dia / 1.Menos de uma semana/ 2.Uma semana ou mais/ 3.Quase todos os dias

Se você assinalou algum dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar o seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

0. Nenhuma dificuldade / 1. pouca dificuldade/ 2.Muita dificuldade/ 3. Extrema dificuldade

Anexo F - Questionário TFEQ-R21

(Stunkard e Messick, 1985/Medeiros et al., 2011)

Leia com cuidadosamente cada declaração e responda marcando a alternativa que melhor se aplica a você.

1. Eu deliberadamente consumo pequenas porções para controlar o meu peso

Totalmente verdade

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso

2. Eu começo a comer quando me sinto ansioso

Totalmente verdade

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

3. Às vezes quando começo a comer, parece-me que não conseguirei parar.

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

4. Quando me sinto triste frequentemente como demais

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

5. Eu não como alguns alimentos porque eles me engordam:

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

6. Estar com alguém que está comendo me dá frequentemente vontade de comer também

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

7. Quando me sinto tenso ou estressado, frequentemente sinto que preciso comer.

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso

8, frequentemente sinto tanta fome que meu estomago parece um poço sem fundo

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

9. Eu sempre estou com tanta fome que me é difícil parar de comer antes de terminar toda comida que está no prato.

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

10. Quando me sinto solitário me consolo comendo

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

11. Eu conscientemente me controlo nas refeições para evitar ganho de peso

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

12. Quando sinto o cheiro de um bife grelhado ou de um pedaço suculento de carne acho muito difícil evitar comer, mesmo que eu tenha terminado de comer há muito pouco tempo

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

13. Estou sempre com fome o bastante para comer a qualquer hora

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

14. Se eu me sinto nervoso tento me acalmar comendo

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

15. Quando vejo algo que me parece muito delicioso eu frequentemente fico com tanta fome que tenho que comer imediatamente

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

16. Quando me sinto depressivo eu quero comer

Totalmente verdade.

Verdade, na maioria das vezes.

Falso, na maioria das vezes.

Totalmente falso.

17. O quanto frequentemente você evita de estocar (ou se aprovisionar de) comidas tentadoras

Quase nunca

Raramente

Frequentemente

Quase sempre

18. Quanto você estaria disposto para fazer um esforço para comer menos do que realmente deseja

Não estou disposto

Estou um pouco disposto

Estou relativamente bem disposto

Estou muito disposto

19. Você comete excessos alimentares mesmo quando não está com fome?

Nunca

Raramente

Às vezes

Pelo menos uma vez por semana

20. Com qual frequência você fica com fome?

Somente nos horários das refeições

Às vezes entre as refeições

Frequentemente entre as refeições

Quase sempre

21. Em uma escala de 1 a 8, onde 1 significa nenhuma restrição alimentar e 8 significa restrição total, qual número você daria a si mesmo?

1__2__3__4__5__6__7__8

Anexo G – Fórmula para o cálculo dos componentes do questionário de Pittsburgh

(Buysse et al., 1988 & Bertolazi et al., 2011)

Componente 1- Qualidade subjetiva do sono: examine a questão 6 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta ao escore: Muito boa 0/ Boa 1/ Ruim 2/ Muito ruim 3

Pontuação do componente 1

Componente 2- Latência do sono:

1. examine a questão 2 e atribua a pontuação da seguinte maneira: resposta ao escore: < ou = 15 minutos = 0/ 16 a 30 minutos = 1/ 31 a 60 minutos = 2/ > 60 minutos = 3

2. Examine a questão 5a e atribua a pontuação da seguinte maneira: resposta ao escore: Nenhuma vez = 0 / Menos de 1 vez/semana = 1 / 1 a 2 vezes/semana = 2 / 2 a 3 vezes/semana = 3

3. Some a pontuação da questão 2 e 5a

4. Atribua a pontuação do componente 2 da seguinte maneira: some os escores 0 = 0 / 1 a 2 = 1 / 3 a 4 = 2 / 5 a 6 = 3

Pontuação do componente 2

Componente 3- Duração do sono:

1. Examine questão 4 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta ao escore > 7 horas = 0 / 6 a 7 horas = 1 / 5 a 6 horas = 2 / < 5 horas = 3

Pontuação do componente 3

Componente 4 - Eficiência habitual do sono:

1.Examine a questão 2 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Escreva o número de horas dormidas (questão 4)

Calcule o número de horas no leito: horário de levantar (questão 3) – horário de deitar (questão 1).

Calcule a eficiência do sono: número de horas dormidas/número de horas no leito} x 100 = eficiência do sono (%)

Atribua a pontuação do componente 4 da seguinte maneira:

Eficiência do sono (%): $\text{escore} > 85\% = 0 / 75 \text{ a } 84\% = 1 / 65 \text{ a } 74\% = 2 / < 65\% = 3$

Pontuação do componente 4

Componente 5 - Distúrbios do sono:

1.Examine as questões de 5b a 5j e atribua a pontuação: resposta ao escore: nenhuma vez = 0 / Menos de 1 vez/sem = 1 / 1 a 2 vezes/semana = 2 / 3 vezes/sem ou mais = 3

2.Some a pontuação de 5b a 5j:

3.Atribua a pontuação do componente 5 da seguinte forma: soma de 5b a 5j, escore 0 = 0 1 a 9 = 1 / 10 a 18 = 2 / 19 a 27 = 3

Pontuação do componente 5

Componente 6 - Uso de medicação para dormir:

1. Examine a questão 7 e atribua a pontuação da seguinte maneira: resposta ao escore: Nenhuma vez = 0 Menos de 1 vez/sem = 1/ 1 a 2 vezes/semana = 2 / 3 vezes/sem ou mais = 3

Pontuação do componente 6

Componente 7 - Disfunção durante o dia:

1. Examine a questão 8 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta ao escore Nenhuma vez = 0 / Menos de 1 vez/sem = 1 / 1 a 2 vezes/semana 2 = 3 vezes/sem ou mais 3

2.Examine a questão 9 e atribua a pontuação da seguinte maneira: resposta ao escore: Nenhuma = 0 /Pequena = 1/ Moderada = 2 / Muita = 3

3.Some a pontuação das questões 8 e 9

4.Atribua a pontuação do componente 7 da seguinte maneira: soma do escore 0 = 0 / 1 a 2 = 1 / 3 a 4 = 2 / 5 a 7 = 3

Pontuação do componente 7

Os escores dos sete componentes são somados para conferir uma pontuação global do PSQI.

Anexo H– Fórmula para o cálculo do TFEQ-21

(Stunkard e Messick, 1985/Medeiros et al., 2011)

• Item recoding

Items 1-16 and 21 need recoding (as shown below) before computing scale scores. No recoding is required for item 17-20.

Item no.	Precoded item value		Final item value
1-16	1	→	4
	2	→	3
	3	→	2
	4	→	1

Item no.	Precoded item value		Final item value
21	1-2	→	1
	3-4	→	2
	5-6	→	3
	7-8	→	4

Scale	Number of items in scale	Item no. in questionnaire
• Uncontrolled eating (UE)	9	3, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 19, 20
• Cognitive restraint (CR)	6	1, 5, 11, 17, 18, 21
• Emotional eating (EE)	6	2, 4, 7, 10, 14, 16

Scale	Scoring formulas for computing raw scale scores
• Uncontrolled eating (UE)	If the number of ¹ (item 3, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 19, 20) ≥ 5 then $UE_{raw}^2 = \text{Mean of (item 3, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 19, 20)} * 9$
• Cognitive restraint (CR)	If the number of ¹ (item 1, 5, 11, 17, 18, 21) ≥ 3 then $CR_{raw}^2 = \text{Mean of (item 1, 5, 11, 17, 18, 21)} * 6$
• Emotional eating (EE)	If the number of ¹ (item 2, 4, 7, 10, 14, 16) ≥ 3 then $EE_{raw}^2 = \text{Mean of (item 2, 4, 7, 10, 14, 16)} * 6$

¹ Computes the number of items that are answered in each scale by each respondent

² Raw scale score

Scale	Lowest and highest possible raw scores	Possible raw score range	Scoring formulas
• Uncontrolled eating	9-36	27	$UE = [(UE_{raw}-9) / 27] * 100$
• Cognitive restraint	6-24	18	$CR = [(CR_{raw}-6) / 18] * 100$
• Emotional eating	6-24	18	$EE = [(EE_{raw}-6) / 18] * 100$

Anexo I – Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A relação entre cronótipos humanos e controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2

Pesquisador: Almir Ribeiro Tavares Júnior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63951317.5.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.956.607

Apresentação do Projeto:

"A relação entre cronótipos humanos e controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2"

Na presente proposta, os autores pretendem estudar como o cronótipos (matutino, vespertino ou intermediário) de um indivíduo diabético influencia seu controle glicêmico. Essa pergunta parte de estudos anteriores que identificaram que a qualidade do sono e o cronótipo de uma pessoa pode influenciar os níveis glicêmicos de uma pessoa aumentando a propensão à obesidade e ao diabetes.

Assim, a proposta irá recrutar pacientes diabéticos atendidos pelo pesquisador assistente em seu consultório particular ou no Instituto Biocor, como detalhado na proposta e no resumo da plataforma Brasil (o Instituto Biocor não consta no projeto detalhado, mas apenas nos dados inseridos na plataforma). Os voluntários serão clientes primariamente da UNIMED-BH, mencionada nominalmente no projeto, mas salienta-se que poderão ser também de outros planos de saúde ou mesmo pacientes particulares. Para as análises, os voluntários deverão preencher questionários para avaliação do cronótipo, qualidade do sono, tempo do sono, sonolência diurna, risco de SAHOS e de transtorno depressivo. Serão ainda colhidos dados de prontuário como anamnese, exame físico e exames complementares bioquímicos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.956.607

O projeto possui um orçamento muito enxuto com a justificativa de que todos os dados, exames e consultas serão primariamente com fins de acompanhamento do quadro clínico dos pacientes e que a pesquisa apenas necessitará da impressão dos questionários.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a influência do cronótipo dos pacientes no controle da DM2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente avaliados de acordo com o parecer Nº 1.940.460 datado em 23/02/2017

Riscos

Os autores referem-se aos riscos inerentes de uma flebotomia. Entretanto, como os exames sanguíneos serão solicitados para acompanhamento clínico e não para a pesquisa, tais riscos não se referem à pesquisa.

Benefícios:

Indivíduos que concordem em participar da pesquisa podem ter diagnóstico de distúrbios do sono, depressão ou outro distúrbio a partir das avaliações propostas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores vem por meio deste informar que: "venho juntamente com O DR. Almir Ribeiro Tavares Junior, esclarecer por esta carta que o nosso projeto será realizado apenas nos consultórios de atendimento do médico Wagner José Martorina. Todos os dados serão coletados nesses locais (citados no TCLE). Não haverá nenhuma coleta de dados em centros próprios da UNIMED-BH e nem mesmo em prontuários desses locais. A citação nominal da UNIMED BH deveu-se inicialmente ao fato de que a coleta de dados poderia ser em alguns dos seus centros próprios, o que não será mais realizado. Esclareço ainda que o Hospital Biocor, na nova versão enviada, foi retirado do projeto completo e também da plataforma Brasil, pois não será necessário incluir pacientes desse local. Diante disso, anuência das entidades citada não se fará necessária. O hospital biocor por não participar do projeto na nova versão e a Unimed BH por não ser em momento algum envolvida diretamente neste projeto. Apenas pacientes particulares e portadores de planos de saúde atendidos no consultório particular do médico endocrinologista desse projeto farão parte da pesquisa. A Unimed BH manifestou-se no sentido de que não haveria necessidade de sua anuência, pois o projeto realizar-se -a fora do seus centros próprios de atendimento.

Continuação do Parecer: 1.956.607

conforme email que envio em anexo.

Esclareço ainda que as adequações solicitadas no TCLE já foram realizadas."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequadamente avaliados de acordo com o parecer Nº 1.940.460 datado em 23/02/2017

Foram apresentados:

Folha de rosto adequada

Parecer consubstanciado da Câmara do Departamento de Saúde Mental

Projeto de Pesquisa Completo

Informações Básicas do projeto de pesquisa

TCLE.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis pela aprovação do projeto de pesquisa intitulado: "A relação entre cronótipos humanos e controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2", sob a responsabilidade do pesquisador Almir Ribeiro Tavares Júnior.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_847748.pdf	24/02/2017 15:01:21		Aceito
Outros	Doc2.pdf	24/02/2017	Almir Ribeiro	Aceito

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.956.607

Outros	Doc2.pdf	15:00:45	Tavares Júnior	Aceito
Outros	Cartaresposta.pdf	24/02/2017 15:00:18	Almir Ribeiro Tavares Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoconsentimento2.docx	23/02/2017 22:33:28	Almir Ribeiro Tavares Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	cronotipos.docx	23/02/2017 22:27:27	Almir Ribeiro Tavares Júnior	Aceito
Outros	Scan0001.pdf	22/01/2017 20:49:12	Almir Ribeiro Tavares Júnior	Aceito
Outros	Scan0002.pdf	22/01/2017 20:48:41	Almir Ribeiro Tavares Júnior	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	12/01/2017 23:03:23	Almir Ribeiro Tavares Júnior	Aceito
Outros	63951317parece.pdf	09/03/2017 11:49:13	Vivian Resende	Aceito
Outros	63951317aprovacao.pdf	09/03/2017 11:49:22	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 09 de Março de 2017

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)